

Полный курс **Изопринозина** помогает избавиться от вируса папилломы человека и осложнений ПВИ.*^{1,2}

ИЗОПРИНОЗИН. ЗАВЕРШЕННЫЙ ОБРАЗ ЗДОРОВОЙ ЖЕНЩИНЫ

**ДОВОДИТЕ
ДО КОНЦА!**

TEVA

1. Женская консультация. 2014; 03: 22. 2. А.А.Хрянин. Consilium Medicum. 2015; 06: 61–66.
* Снижает риск развития и рецидива дисплазии шейки матки и риск малигнизации патологического процесса
За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Вовлая, д. 35 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235/36 | www.teva.ru
ISPR-RU-00180-DOK-PHARM-14Q22018 реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ 2016 | № 12

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



МАТЪ И ДИТЯ

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ №12 (2016) МАТЬ И ДИТЯ

Клайра



Контрацепция в гармонии с женской природой

**Максимальная
физиологичность***

**Отличная
переносимость****

**Легкие
менструации****

Клайра*

Международное непатентованное наименование или группировочное название: Диенгест + Эстрадиол 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 тромбозы в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоз 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, гипергомоцистеинемия, 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; кровотечения 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 тромбозов: курение; ожирение; дислипидемия; 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; 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); послеродовый период.

Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся головная боль (в т.ч. головная боль «напряжения»), боль в области пазух 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.

*Сотношение гормонов приближено к естественному менструальному циклу – эстрадиол полностью биодоступен натуральному

Parkes 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.

Реклама

L.RU.MKT.WH.12.2015.0697

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

ПЕССАРИИ ДР. АРАБИН (Dr. Arabin) АКУШЕРСКИЕ и УРОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ



ЗАО «ПЕНТКРОФТ ФАРМА»
Эксклюзивный дистрибьютор,
Тел./факс: +7(495) 788-77-46,
www.dr-arabin.ru, www.repro21.ru



Все pessaries
изготовлены
из неаллергенного
гибкого силикона

РОЛЬ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Ежегодно в России дефекты нервной трубки плода выявляются в 0,45% всех беременностей¹. Только в США около 4 000 беременностей в год прерываются из-за нарушений развития центральной нервной системы плода, в том числе и вследствие самоаборт¹. Предположения о связи между дефектами нервной трубки плода и недостаточным питанием матери появились еще в 1976 году. Чтобы это подтвердить, ученые отобрали группу планирующих беременность женщин, у которых уже были дети с подобными пороками развития. Еще до зачатия они получили мультивитамины. Результаты исследования показали снижение вероятности дефектов нервной трубки на 91%². Только в 1991 году появились исчерпывающие доказательства того, что к этим порокам развития имеет отношение именно фолиевая кислота.



В человеческом организме фолиевая кислота не синтезируется. Фолиевая кислота содержится в шпинате, салате, брокколи, брюссельской капусте, печени и других продуктах. Чтобы беременной или планирующей удовлетворить потребность в фолиевой кислоте, ей придется съедать 15 порций брокколи в день.

НЕОБХОДИМОСТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ФОЛАТОВ

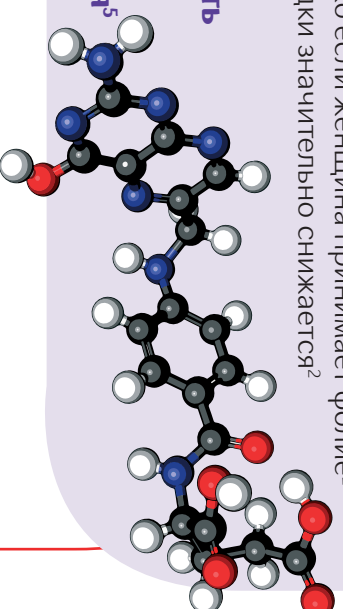
Для того чтобы предупредить пороки развития у плода, планирующие беременность женщины должны принимать как минимум в течение месяца до момента зачатия **400 мкг фолиевой кислоты ежедневно**

Прием фолиевой кислоты следует продолжать и **после наступления беременности вплоть до окончания периода грудного вскармливания**

Растворимая в воде фолиевая кислота легко выводится из организма. Случаи кумуляции при назначении в рекомендуемых дозах не были зарегистрированы за всю историю применения фолиевой кислоты¹

Известно, что перенесенные на ранних сроках беременности грипп или простуда, которые сопровождались высокой температурой, повышают риск врожденных пороков развития плода². Однако если женщина принимает фолиевую кислоту, тератогенное действие лихорадки значительно снижается²

Младенец получает фолаты вместе с молоком матери. Чтобы компенсировать потери фолатов при лактации, важно продолжить их прием на протяжении всего периода грудного вскармливания³



Фемибсион®

Уникальный поливитаминно-минеральный комплекс, содержание большинства компонентов в котором не превышает 50–75% от суточной потребности.

Именно поэтому прием Фемибсиона в сочетании с витаминами и минералами не приводит к гипервитаминозу.

Фолаты представлены фолиевой кислотой (200 мкг) и биологически активным компонентом метафолином (200 мкг). Последний в большей степени способствует повышению содержания фолатов в крови, чем сама фолиевая кислота⁴.

У 80% женщин в возрасте от 18 до 40 лет содержание фолатов в крови ниже нормы¹

По данным исследования, прием фолиевой кислоты снижает риск дефектов нервной трубки на 71%²



Дефекты нервной трубки возникают вследствие нарушения закрытия ее концов на 21–28 день после зачатия.

Хотя точный механизм развития дефектов до сих пор не изучен, достоверно известно, что дефицит фолатов играет в нем важную роль, наряду с генетическими факторами и негативным влиянием окружающей среды, например радиоактивным излучением³.

Помимо снижения риска дефектов нервной трубки, прием фолиевой кислоты уменьшает вероятность развития других врожденных пороков, в том числе зачатей губы, волчьей пасти, пороков развития мочевого тракта, сердечно-сосудистой системы и других нарушений³.

Кроме того, дополнительный прием фолатов до и после зачатия снижает риск преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и даже вероятность развития аутизма⁴.

femibion®
Забота о женском здоровье

ООО «Др. Реддис Лабораторис».
Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1, г. Москва, 115035.
Тел./факс: +7 (495) 783-29-01, e-mail: info@drreddys.ru, www.drreddys.ru

ГРУППА КОМПАНИЙ
РЕМЕДИУМ

© ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»
Фотобанк: Shutterstock.com

¹ Бицдазе В.О., Макацария А.Д. Принципы профилактики дефектов нервной трубки плода // Фарматека. – 2007. – Т. 1. – С. 26-8. ² Schei Z, Vatn J, Bakketei L, et al. Prevention of neural tube defects and some other congenital abnormalities by folic acid and multivitamins: history, missed opportunity and tasks // The British Medical Journal. 2011 Aug; 2 (4): 173–188. ³ Жученко Л.А. Профилактика врожденных пороков развития у плода и новорожденного посредством применения фолиевой кислоты в периконцепционном периоде: обоснование, методика, перспективы // Альманах клинической медицины. – 2002. – № 5. ⁴ Пустогина О.А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности // Медицинский совет. – 2015. – № 9. – С. 92–99. ⁵ Ершова И. Б. Фолиевая кислота – жизненно важный витамин // Медицина сегодня. – 2007. – № 12.



Подарите своему малышу больше, чем просто красивые глаза

Последние научные исследования доказали, что почти **75% здоровья будущего ребенка зависит от внешних факторов**, таких как образ жизни родителей, наличие вредных привычек, сбалансированное и правильное питание матери, и **только 25% — от генетики.**^{1,2}



СГР № RU.77.99.11.003.E.002915.02.15 от 10.02.2015 г.
СГР № RU.77.99.11.003.E.002923.02.15 от 10.02.2015 г.

Данная научная информация предназначена только для специалистов, работающих в сфере здравоохранения, не для распространения среди потребителей.

¹ Teh AL et al. Genome Res 2014;24(7):1064–1074.

² Порядка 25% здоровья ребенка определяется чисто генетическими признаками, тогда как до 75% может быть изменено путем взаимодействия образа жизни матери с генами.

³ Данные IMS на 2014 год в Европе, включая Турцию и Россию.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

НОРМЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОТРЕБНОСТЕЙ В ЭНЕРГИИ И ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВАХ ДЛЯ ЖЕНЩИН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ РЕБЕНКА*

Компоненты рациона	Беременные (2-я половина)		Кормящие (1–6 мес.)		Кормящие (7–12 мес.)	
	Возрастные группы					
	18–29	30–39	18–29	30–39	18–29	30–39
	Энергия и макронутриенты					
Энергия, ккал	2 550–2 950	2 400–2 900	2 700–3 100	2 650–3 050	2 650–3 050	2 600–3 000
Белок, г	96–106	95–104	106–116	105–114	96–106	95–104
Жиры, г	85–99	84–97	88–102	87–100	88–102	87–100
Углеводы, г	348–408	341–402	358–418	351–412	348–408	341–402
	Витамины					
Витамин С, мг	100		120		120	
Витамин В ₁ , мг	1,7		1,8		1,8	
Витамин В ₂ , мг	2,0		2,1		2,1	
Витамин В ₆ , мг	2,3		2,5		2,5	
Ниацин, мг	22		23		23	
Витамин В ₁₂ , мкг	3,5		3,5		3,5	
Фолаты, мкг	600		500		500	
Витамин А, мкг рет. экв.	1 000		1 300		1 300	
Пантотеновая кислота, мг	6,0		7,0		7,0	
Биотин, мкг	50		50		50	
Бета-каротин, мг	5,0		5,0		5,0	
Витамин Е, мг ток. экв.	17		19		19	
Витамин D, мкг	12,5		12,5		12,5	
Витамин К, мкг	120		120		120	
	Минеральные вещества					
Кальций, мг	1 300		1 400		1 400	
Фосфор, мг	1 000		1 000		1 000	
Магний, мг	450		450		450	
Калий, мг	2 500		2 500		2 500	
Натрий, мг	1 300		1 300		1 300	
Хлориды, мг	2 300		2 300		2 300	
Железо, мг	33		18		18	
Цинк, мг	15		15		15	
Йод, мкг	220		290		290	
Медь, мг	1,1		1,4		1,4	
Марганец, мг	2,2		2,8		2,8	
Селен, мкг	65		65		65	
Хром, мкг	50		50		50	
Молибден, мкг	70		70		70	
Фтор, мг	4,0		4,0		4,0	

* Адаптировано из: Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 -08.

Аминогликозиды

Амоксициллин + Клавулановая кислота

Ацикловир

Ванкомицин

Дезогестрел

Деносуаб

Диеногест + Эстрадиол

Клиндамицин

Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол + Триметоприм]

Левоноргестрел

Метронидазол

Номегэстрол + Эстрадиол (Зоэли®)

Норэргестромин + Этинилэстрадиол

Парацетамол

Ралоксифен

Ритонавир

Рифампицин

Транексамовая кислота

Улипристал

Фенобарбитал

Ципрофлоксацин

Эстрадиол

Этинилэстрадиол + Этоногестрел (НоваРинг®)

Этоногестрел (Импланон НКСТ®)

H1-антигистаминные средства (клемастин)

Анксиолитики (диазепам, лоразепам)

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан)

Антиаритмические средства (амиодарон)

Антидепрессанты (амитриптилин)

Антикоагулянты (варфарин)

Ацетилсалициловая кислота

Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем)

Гипогликемические синтетические и другие средства, инсулины (инсулин, метформин)

Глюкокортикостероиды (гидрокортизон, преднизолон)

Диуретики (фуросемид)

Макролиды (азитромицин, эритромицин)

Наркозные средства (изофлуран, пропофол)

Нитраты и нитроподобные средства (изосорбида динитрат, нитроглицерин)

НПВС (ибупрофен, индометацин, напроксен)

Опиоидные анальгетики (морфин, трамадол, фентанил)

Противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол)

Противорвотные средства (гранисетрон, ондансетрон)

Противоэпилептические средства (вальпроевая кислота, карбамазепин)

Статины (аторвастатин, симvastатин)

Цефалоспорины (цефтриаксон, цефуроксим)

КРАТКИЙ СПРАВОЧНИК ПО ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ГИНЕКОЛОГИИ И ДЛЯ КОНТРАЦЕПЦИИ

Как пользоваться этой диаграммой

Взаимодействие двух лекарственных препаратов обозначается символом, расположенным на пересечении соответствующих столбца и строки. Символ соответствует типу взаимодействия. Расположенная рядом стрелка указывает на лекарство, действие которого изменяется. Рассмотрим пример, изображенный на фрагменте диаграммы справа. Здесь показано, что Препарат В снижает эффективность Препарата А. Синий цвет символа обозначает, что интенсивность данного взаимодействия может быть от минимальной до умеренной.



Символы

- Противопоказано/Опасно
- Усиление действия
- Ослабление действия
- Токсическая реакция
- Отдельные случаи взаимодействия
- Осторожно! Возможно взаимодействие
- Кумулятивный эффект

Цвет

- Интенсивное взаимодействие
- Минимальное или умеренное взаимодействие
- Тип взаимодействия не установлен

Данная диаграмма может использоваться как справочное пособие по возможным и наиболее распространенным взаимодействиям лекарственных средств. Выраженная точка зрения не может быть приписана редактору или спонсору издания. Использовать диаграмму необходимо в соответствии с рекомендациями, приведенными в инструкции по медицинскому применению каждого препарата. Информация в данной диаграмме постоянно обновляется. Всегда используйте только последнюю версию.

Примечание: Авторы и издатель приложили все усилия, чтобы использовать только научно обоснованную информацию о взаимодействии лекарственных препаратов в соответствии с принятыми стандартами и нормами практики на момент публикации. Однако читатель обязан всегда сверять эти сведения с официальной информацией производителя о лекарственном препарате. Автор(ы), редакторы, издатель и спонсор не несут ответственность за ошибки, упущения или последствия от использования данной диаграммы.

built by
doctors™
РЕМЕДИУМ
группа компаний

Подберите контрацептив с учетом индивидуальных потребностей женщины



НоваРинг®: контрацептив с удобным режимом применения «один на месяц»¹



Зоэли®: уникальная комбинация двух гормонов, аналогичных тем, которые естественным образом вырабатываются в организме женщины⁴⁻⁶



Импланон НКСТ®: эффективная контрацепция в течение 3-х лет, которая не зависит от правильного применения⁷



Чарозетта®: контрацептив без эстрогенов с эффективностью как у КОК⁸⁻⁹



Марвелон®: доступный контрацептив, доказавший свою эффективность и безопасность, с отличным контролем цикла¹⁰



Мерсилон®: микродозированный контрацептив, доказавший свою эффективность и безопасность¹¹⁻¹²

КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ПОК – прогестиновые оральные контрацептивы.

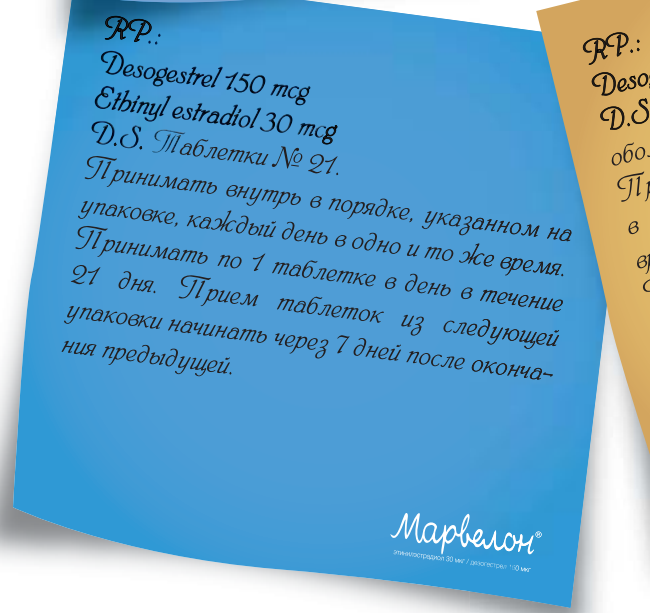
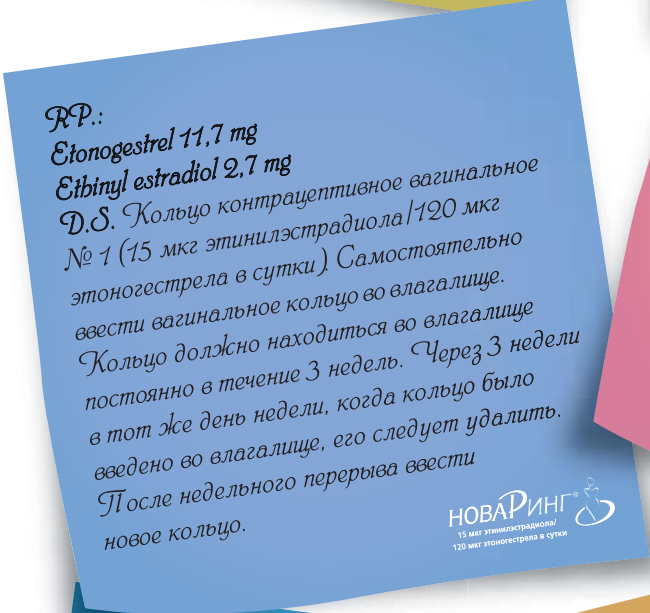
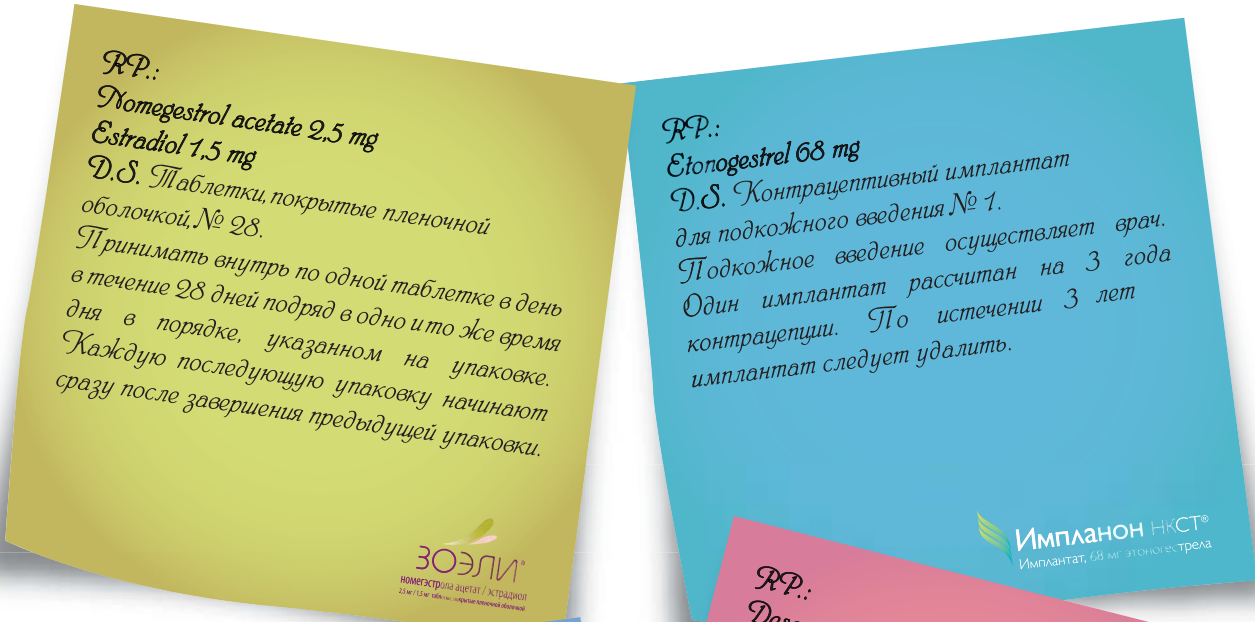
1. Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. Clin Pharmacokinet. 2000;39(3):233–242. **2.** Mansour D, Verhoeven C, Sommer VW, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Reprod Health Care. 2011;16(6):430–443. **3.** Zoely [summary of product characteristics]. London, England: Merck Serono Europe limited; 2011. **4.** Duijkers IJM, Klipping C, Grob P, Korver T. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2010;15:314–325. **5.** Implanon NXT, Summary of Product Characteristics. Organon; April 2010. **6.** Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, et al. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-μg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette®) after scheduled 12-h delays in tablet intake. Contraception. 2005;71(1):8–13. **7.** Cerazette, Summary of Product Characteristics. N.V. Organon. Oss, The Netherlands, December 2011. **8.** Bilotta P, Favilli S. Clinical evaluation of a monophasic ethinylestradiol/desogestrel-containing oral contraceptive. Arzneimittelforschung. 1988;38(7):932–934. **9.** Anttila I, Kunz M, Marr J. Bleeding pattern with drospirenone 3 mg+ethinylestradiol 20 mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg+ethinyl estradiol 20 mcg 21/7 combined oral contraceptive. Contraception. 2009;80(5):445–451. **10.** Lammers P, op ten Berg M. Phase III clinical trial with a new oral contraceptive containing 150 μg desogestrel and 20 μg ethinylestradiol. Acta Obstet Gynecol Scand. 1991;70(6):497–500. **11.** Dieben TOM, van Beek A, Coelingh Bennink HJT. Multicentre study with a new biphasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and desogestrel. Arzneim Forsch. 1991;41:996–998. **12.** Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJH. Comparison of the effect on acne with a combiphasic desogestrel-containing oral contraception and a preparation containing cyproterone acetate. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2001;6:46–53.

Реклама



ООО «МСД Фармасытикалс»
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com
WOMN-1168602-0016; 08.2016

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

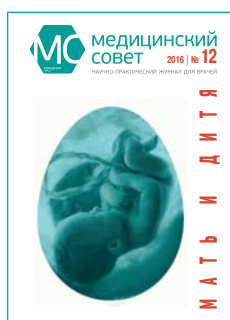


Реклама



ООО «МСД Фармасытикалс»
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com
WOMN-1168602-0016; 08.2016

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



№12 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Д.М. ИБРАГИМОВА, И.И. ГРИШИН
Меноррагия: есть ли пути решения? 12

■ БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ

Т.А. ФЕДОРОВА, Р.Г. ШМАКОВ, А.В. ПЫРЕГОВ, А.А. ВИНИЦКИЙ
Опыт применения рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII в лечении массивного акушерского кровотечения при вставлении плаценты 14

О.Н. ВАСИЛЬЧЕНКО, О.Р. БАЕВ
Эффективность лечения бактериального вагиноза у беременных антисептиком октенидина дигидрохлорид 21

К.Т. МУМИНОВА
Витаминно-минеральные комплексы и беременность: известные факты и доказательные данные 24

П.В. БУДАНОВ, А.А. ЧУРГАНОВА, З.М. МУСАЕВ, В.С. ФЛОРОВА, Л.С. ХРАМОВА, Е.Г. ПИЦХЕЛАУРИ
Профилактика неблагоприятных перинатальных исходов плацентарной недостаточности и задержки роста плода 34

С.Б. МАРАСАНОВ, В.М. ВАЖНОВА
Папилломавирусная инфекция у беременных. Пути решения проблемы 40

Н.А. БУРАЛКИНА, З.К. БАТЫРОВА, Е.В. УВАРОВА, Н.С. РУСЕЙКИН, И.А. КИСЕЛЕВА
Эффективность использования карбоксимальтозата железа у пациенток с железодефицитной анемией на фоне маточных кровотечений. Клиническое наблюдение 47

А.В. ВОРОБЬЕВ
Применение антиагрегационной и ангиопротективной терапии у пациенток с факторами риска развития плацентарной недостаточности 50

■ КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

О.А. ПУСТОТИНА, Э.Р. ГЕРЕЯБЕКОВА
Преодолеваем барьеры в назначении гормональной контрацепции (клиническая лекция) 56

■ ИНФЕКЦИИ

В.И. ШАХГИЛЬДЯН
Клиническое значение, подходы к диагностике и лечению активной цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных 62

■ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

А.Г. СЫРКАШЕВА, Э.О. ИБРАГИМОВА
Применение комбинированного препарата рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона/лютеинизирующего гормона в программах вспомогательных репродуктивных технологий 74

Е.Б. РУДАКОВА
Триггеры финального созревания ооцитов в программах ЭКО (клиническая лекция) 80

Л.Ю. ЗАМАХОВСКАЯ, Е.Б. РУДАКОВА, О.Б. ТРУБНИКОВА
Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения 88

■ КОНТРАЦЕПЦИЯ

А.А. СМЕТНИК
Контрацепция с дроспиреноном: влияние на массу тела и некоторые показатели метаболизма липидов 95

■ ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗА

В.Е. БАЛАН, Л.А. КОВАЛЕВА, Е.В. ТИХОМИРОВА
Генитоуринарный или урогенитальный синдром. Возможности длительной терапии 98

А.Л. ТИХОМИРОВ, В.В. КАЗЕНАШЕВ, Т.А. ЮДИНА
Современная негормональная коррекция менопаузальных нарушений 102

Л.Ю. КАРАХАЛИС, Г.А. ПЕНЖОЯН, М.Н. МОГИЛИНА, Е.В. АРУТЮНОВА
Индивидуальный подход к микродозированному режиму менопаузальной гормональной терапии у пациенток старше 60 лет 106

■ ОНКОЛОГИЯ

Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, П.Р. АБАКАРОВА, Ю.С. ХЛЕБКОВА
Предраковые поражения шейки матки. Тактика ведения 112

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, М.Д. ЗАРДИАШВИЛИ, Ю.С. ХЛЕБКОВА, М.Е. НЕКРАСОВА
Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки. Теоретические и практические аспекты 120

Г.Е. ЧЕРНУХА, М.Р. ДУМАНОВСКАЯ, Г.И. ТАБЕЕВА
Возможности применения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов у женщин репродуктивного возраста с миомой матки 126

■ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Г.Б. ДИККЕ
Роль контрацепции в улучшении качества жизни женщин, связанного с ПМС и другими нарушениями менструального цикла 132

■ ПЕДИАТРИЯ

В.В. ЗУБКОВ
Профилактика и коррекция гипогалактии у кормящих женщин 138

■ ПРАКТИКА

С.В. АПРЕСЯН, В.И. ДИМИТРОВА, О.А. СЛЮСАРЕВА
Возможности применения мифепристана после хирургического лечения миомы матки 142

О.В. ЯКУШЕВСКАЯ
Предменструальный синдром: от теории к практике 146

И.А. АПОЛИХИНА, А.С. ЧОЧУЕВА, Е.А. ГОРБУНОВА
Урогинекологические пессарии: навигатор для новичка 150

И.В. ВЫСОЦКАЯ, Т.И. ДЕПУЮ, В.П. ЛЕТАГИН
Каберголин в маммологической практике 156



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ
Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «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
Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., 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 последилового образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. 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
Русakov И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии
Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Сыркашева А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последилового образования
Хашукоева А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии
Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФПОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
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
Юреньева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Явлов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Наталья Марченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, rodписка@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sonet.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 14 сентября 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.



Изящество и красота
не могут быть отделены от здоровья.
Марк Туллий Цицерон

Глубокоуважаемые коллеги!

Очередной номер научно-практического журнала «Медицинский совет. Мать и дитя» приурочен к XVII Всероссийскому научно-образовательному форуму «Мать и дитя – 2016», который пройдет 27–30 сентября в Москве. В рамках Форума представлены на рассмотрение основные научные направления: снижение материнской и младенческой заболеваемости и смертности; репродуктивное здоровье женщин; вопросы беременности; гинекологическая эндокринология; онкогинекология и др.

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

Немалый вклад, по нашему мнению, в деле повышения непрерывного профессионального образования принадлежит научно-практическим изданиям. Надеемся, что статьи ведущих акушеров-гинекологов и неонатологов, посвященные актуальным проблемам современной медицины, не останутся без внимания и сыграют важную роль в повышении уровня российских врачей.

В данном номере вашему вниманию предлагаются статьи по самым разным темам. Например, меноррагия и предменструальный синдром – одни из самых распространенных патологий, которые крайне негативно влияют на качество жизни женщин. Как бороться и что делать? Рекомендации квалифицированных специалистов отражены в соответствующих рубриках.

Обсуждаются важные вопросы ведения беременности и родов, проблемы маммологии и постменопаузы.

Отдельно следует отметить проблему инфицирования до и во время беременности. К сожалению, увеличивается частота ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Возможно, решением может служить своевременная вакцинация. В настоящее время нет единых подходов у специалистов различного профиля к диагностике и лечению цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. Квалифицированные специалисты предлагают к обсуждению алгоритмы диагностики и лечения.

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

Академик РАН Геннадий Сухих

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПО АНАЛИЗУ КРОВИ

Основная причина младенческой смертности в мире – это преждевременные роды, те, которые начались на сроке до 37 недель. По информации Всемирной организации здравоохранения, ежегодно 15 млн детей рождаются досрочно, из которых 1 млн спасти не удастся, а те дети, которые выживают, часто имеют серьезные проблемы со здоровьем. Предугадать наступление преждевременных родов часто бывает достаточно сложно. Этой проблемой занималась интернациональная группа ученых во главе с профессором Альбертского университета (University of Alberta) Дэвидом Олсоном (David Olson). Исследователи проанализировали данные 3 300 будущих мам из канадского города Калгари. На сроках в 17 и 27 недель у женщин брали пробы крови. Изучив содержащуюся в них генетическую информацию и связав ее с анамнезом каждой пациентки, ученые обнаружили, что могут предсказать, у кого из будущих мам роды с высокой вероятностью могут начаться преждевременно.

Это открытие важно, что на его базе можно запустить разработку новых лекарств, которые помогут сохранить беременность до того момента, когда ребенок будет готов появиться на свет. К мнению профессора Олсона присоединилась профессор Сюзан Таф (Suzanne Tough) из Университета Калгари (University of Calgary), которая сообщила, что если у врачей будет возможность идентифицировать тех женщин, которые могут родить преждевременно, то это поможет им разработать индивидуальный план лечения для того, чтобы предотвратить такие роды. По ее словам, разработка теста-скрининга поможет при необходимости вовремя вмешаться в беременность. Новый тест пока еще нуждается в уточнениях и дальнейших испытаниях, однако новые исследования в этой сфере уже запланированы. Опубликованные в газете PLOS One изыскания помогут другим исследователям сделать новые открытия в области предотвращения преждевременных родов.



ВЫЯСНЕНА ПРИЧИНА ОБИЛЬНЫХ МЕНСТРУАЦИЙ

Обильные менструации, во время которых женщина теряет более 80 мл крови, случаются хотя бы раз в жизни примерно у трети женщин. Причина этого до последнего времени была неясна: обильные менструации связывали и с анатомическими особенностями, и с некоторыми патологическими состояниями.

Однако ученые из Университета Эдинбурга (University of Edinburgh) нашли, возможно, настоящую причину этого явления. Они объяснили, что эндометриоз или фиброма действительно могут вызвать обильные кровотечения при менструации, но нередко такие кровотечения связаны с изменением концентрации белка HIF1. Он активирует другие гены в условиях падения уровня кислорода. Такое состояние нередко возникает в матке во время менструации. HIF1 участвует в восстановлении целостности выстилки кишечника, а также матки. Исследователи взяли образцы клеток 8 женщин, 4 из которых страдали обильными менструальными кровотечениями. Они обнаружили, что незадолго до начала менструации в матке начинал экспрессироваться HIF1, однако у тех, у кого выделения были обильными, его концентрация была существенно ниже.

Джеки Мейбин (Jackie Maybin) и соавт. провели эксперимент на мышах, у которых с помощью инъекций гормонов стимулировали менструальный цикл, напоминающий человеческий. Оказалось, что у животных, лишенных способности продуцировать HIF1, восстановления выстилки матки не происходило ни через 16, ни через 24 часа, как у здоровых животных. Это указывает на то, что экспрессия этого белка действительно важна для восстановления выстилки матки и предотвращения больших кровопотерь при менструации. Возможно, что решением проблемы с обильными кровотечениями может стать стимуляция продукции этого белка.



МЕНОПАУЗУ МОЖНО «ОТМЕНИТЬ»

Терапия с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы может помочь женщинам, у которых уже наступила менопауза. К такому выводу пришли греческие ученые из репродуктивного центра в Афинах. Руководил исследованием Константинос Сфакианудис (Konstantinos Sfakianoudis). Независимая экспертиза пока не проводилась, но если результаты научной работы подтвердятся, то даже дамы почтенного возраста смогут при желании родить ребенка. Кроме того, это может дать надежду тем женщинам, у которых менопауза наступила слишком рано (до 40 лет). Женщина рождается с определенным запасом яйцеклеток, которые «тратятся» ежемесячно, начиная с момента полового созревания и до наступления менопаузы. Таким образом, с возрастом количество яйцеклеток уменьшается. В возрасте около 50 лет «выпуск» яйцеклеток прекращается. В связи с тем, что сейчас женщины часто откладывают рождение детей по различным причинам, с зачатием у них могут возникать проблемы, т. к. к тому времени, когда они будут готовы к детям морально и материально, яйцеклеток может остаться уже слишком мало. Эти вопросы, а также проблемы с ранним наступлением менопаузы могут быть решены через ЭКО или заморозку яйцеклеток. Научная группа из репродуктивного центра Genesis Athens заявляет, что нашла способ сделать менопаузу обратимой, используя обогащенную тромбоцитами плазму крови пациенток. Кровь, пропущенная через центрифугу, по их словам, «перезапускает» менструальный цикл женщины. Этот вид терапии пока еще не до конца изучен и часто вызывает споры в сообществе врачей. Греческие ученые решили попробовать сделать инъекции такой плазмы крови в яичники пациенток. Команда Константиноса Сфакианудиса была впечатлена результатами. В результате такого лечения сразу у нескольких пациенток снова начался менструальный цикл, а у одной из них до этого не было месячных в течение пяти лет. Мало того, организм именно этой пациентки произвел три яйцеклетки, две из которых удалось оплодотворить спермой ее мужа (однако перед подсадкой эмбрионов в матку ученые планируют оплодотворить еще одну). Исследователи заявили, что из 30 женщин, на которых была испробована экспериментальная терапия, цикл возобновился у 20. Руководитель научной группы сообщил, что они пока точно не знают, каким образом это работает, однако сама возможность «отменить» менопаузу может не только помочь обзавестись собственными детьми тем, кто уже отчаялся, но и просто избежать неприятных эффектов, связанных с этим периодом. В научном сообществе результаты исследования пока восприняли скептически.



Дексалгин®

Декскетопрофен



ЭФФЕКТИВНОЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ^{1,3}



- Быстрое начало действия²
- Выраженный обезболивающий эффект³
- Снижает потребность в опиоидах^{1,2}
- Предназначен для внутривенного и внутримышечного введения²
- Не подлежит предметно-количественному учету⁴

1. Hanna, M.H. Br. J. Clin. Pharmacol. 2003;55(2):126-33

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11

3. Leman P. et al, Emerg Med J. 2003; 20: 511-513

4. Приказ Минздрава России от 22.04.2014 г. № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету»

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®. МНН: декскетопрофен.

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз). **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, обострение ЯБЖ и ДПК, ЖКТ-кровотечения в анамнезе, активные кровотечения, нарушения коагуляции, тяжелые нарушения функции печени, умеренные/тяжелые нарушения функции почек, бронхиальная астма, тяжелая сердечная недостаточность, дети до 18 лет, беременность, лактация и др. Противопоказан для невракциального (эпидурального или подбололочного, внутрибололочного) введения из-за входящего в состав препарата этанола. **Способ применения:** 50 мг в/в, в/м каждые 8-12 ч. Суточная доза 150 мг, курс лечения - 2 дня. **Побочные эффекты:** боль в месте инъекции, тошнота, рвота.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11. RU-Dex-10-2015. Одобрено 20.11.2015



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

СТРЕПТОКОКК И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Стрептококки группы В встречаются во влагалище или прямой кишке у 20–30% женщин. Исследовательская группа из Индийского технологического института (Indian Institute of Technology) выяснила, что бактерии способны образовывать крошечные везикулы, связывающиеся с мембранами. Внутри везикул находились бактериальные токсины и другие факторы, необходимые для размножения стрептококков, которые могут перемещаться в матку из вагины, вызывая там воспаление и мешая нормальному ходу беременности и развитию плода. В экспериментах на мышах было показано, что инъекция везикул в амниотический мешок беременных самок мышей вызывала преждевременные роды и мертворождение. Везикулы вводили на сроке беременности 14,5 дней (всего беременность у мышей длится 19 дней). В 60% случаев роды происходили преждевременно. В контрольной группе мышей, которым делали инъекции физраствора, преждевременные роды случались у 10% самок. Ученые предполагают, что именно такие везикулы могут быть причиной возникновения хориоамнионита неизвестного генеза.



АНАЛИЗ КРОВИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОМЕТРИОЗА

В настоящее время для диагностики эндометриоза используют целый комплекс методов, включающих ультразвуковое и лапароскопическое обследования. Ученые из Университета Пенсильвании (Penn State University) выяснили, что для постановки диагноза достаточно сдать анализ крови для исследования липидного профиля.

Ранее было показано, что эндометриоз сопровождается изменениями метаболизма липидов. Ученые предположили, что выявление отклонений от нормы может указать на развитие заболевания. В этом случае лапароскопическое исследование для постановки диагноза не потребуется. Ученые изучили уровень обмена липидов у мышей из двух групп: одни животные были здоровы, а другие страдали эндометриозом. Они действительно обнаружили, что с заболеванием был ассоциирован повышенный уровень некоторых липидов в крови. Полученные результаты еще предстоит подтвердить на людях, но авторы уверены, что уже скоро они займутся разработкой диагностического теста, который позволит упростить диагностику эндометриоза у женщин.



НОЧЬЮ МНОГИЕ БЕРЕМЕННЫЕ СТОЛКИВАЮТСЯ С НАРУШЕНИЯМИ ДЫХАНИЯ

Примерно четверть беременных может страдать от обструктивного апноэ сна. Врачи обычно не обращают внимания на это отклонение у беременных и редко его диагностируют. Но эксперты из Израиля и США призывают ввести проверку на апноэ в перечень обязательных для беременных. Более того, потребуется разработка соответствующей терапии. Исследование, проведенное учеными из Калифорнийского университета, показало, что апноэ сна влияет на уровни глутамата и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Глутамат – возбуждающий нейромедиатор, а ГАМК, наоборот, тормозной. Оба соединения вырабатываются в островке мозга (области, связанной с эмоциями, мышлением и физиологическими функциями). ГАМК способна снять возбуждение и успокоить человека. При высоких уровнях глутамата мозг перенапряжен и, следовательно, работает менее эффективно. Кроме того, избыток глутамата опасен для нейронов. Исследователи заметили, что у людей, страдавших от апноэ сна, уровень ГАМК был повышен, а уровень глутамата – снижен.



АЦЕТАМИНОФЕН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДЕН

Новое исследование, проведенное в Великобритании, показало, что ацетаминофен не так безопасен для приема во время беременности, как считалось ранее. Ученые обнаружили, что это действующее вещество может вызывать проблемы с поведением у детей, например гиперактивность. Результаты научной работы опубликованы в JAMA Pediatrics.

Сообщается, что больше половины беременных женщин в США и Европе принимают ацетаминофен по тем или иным показаниям. Этот компонент входит в состав лекарств от простуды, аллергии, гриппа и бессонницы. Эви Стергиакули (Evie Stergiakouli), одна из авторов исследования, утверждает, что ацетаминофен считается безопасным средством, но в любом случае перед его применением необходимо проконсультироваться с врачом и взвесить все риски. Группа исследователей собрала и проанализировала информацию из опросника Avon Longitudinal Study of Parents and Children. В данных, полученных от 7 796 матерей из 14 500 семей, родивших своих детей в 1991–1992 гг., ученые искали информацию о приеме ацетаминофена на сроке в 18 и 32 недели беременности, а также в период, когда ребенку уже исполнился 61 месяц. 53% (4 415 человек) будущих мам сообщали, что принимали препарат в 18 недель. В 32 недели беременности это количество стало

меньше – 42% (3 381 человек). К 7 годам у 5% детей наблюдались проблемы с поведением.

Ученые приняли во внимание также и другие факторы: курение, употребление алкоголя, генетику, социоэкономический статус. Выяснилось, что даже с учетом всего этого прием ацетаминофена на сроке в 18 недель ассоциировался с повышенным риском гиперактивности и поведенческих проблем. Средство, употребленное на сроке в 32 недели, с определенной вероятностью могло привести не только к указанным выше проблемам, но и к расстройствам эмоциональной сферы.

Представитель производителя Тайленола, известного в США ацетаминофен-содержащего лекарства, заявил, что однозначная связь еще не доказана, и подчеркнул, что сами авторы упоминали необходимость дальнейших исследований. Его частично поддержал Хал Лоуренс (Dr. Hal C. Lawrence) из Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists), отметив, что в научной работе нет никакой информации о точной дозе, которая приводила к развитию проблем.

Группа Эви Стергиакули планирует продолжить работу, чтобы получить дополнительное подтверждение для своих выводов и понять механизм действия ацетаминофена на поведение будущих детей.



Риск вагинальных инфекций

Здоровая флора влагалища состоит из различных микроорганизмов, находящихся в очень чувствительном равновесии (балансе). Поддержание исходного здорового вагинального pH является основной целью, т. к. низкий уровень pH явно снижает риск инфекционного заражения. Любое лечение антибиотиками может вызвать резкое снижение лактобацилл – типичных бактерий влагалища, которые защищают женщин от патогенных микроорганизмов. Другими словами: чем выше уровень pH, тем выше риск инфекции, потому что из-за ослабления естественного кислотного барьера происходит нарушение бактериальной колонизации.

В отличие от антибиотиков или антимикотиков Октенисепт можно использовать для лечения любой инфекции в этой области независимо от того, вызвана она бактериями или грибами. Кроме того, Октенисепт по сравнению с другими антисептиками способствует эффективной реколонизации лактобацилл, что очень важно для стабилизации среды влагалища. Бактериальный вагиноз также способствует развитию дополнительных инфекций, вызванных хламидиями, гонококками или трихомонадами.

Инфекция во время беременности?

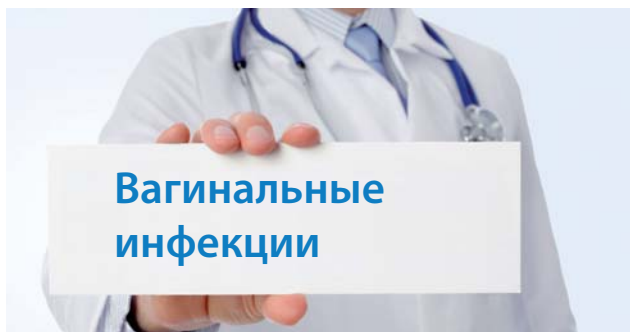
Если оставить бактериальный вагиноз нелеченным, то возрастает риск инфицирования матки, маточных труб или яичников и даже мочевых путей. Во время беременности это самый частый фактор риска для преждевременной отслойки плаценты или преждевременных родов. Октенисепт – бесцветный, хорошо переносится, легко наносится и не абсорбируется. Это означает, что он действует только местно и не оказывает общего воздействия на организм. Также доказано безопасное применение у беременных женщин, недоношенных детей и новорожденных.

Бактерии? Грибы? Простейшие? Вирусы?

Хламидии – наиболее частые бактерии, передающиеся половым путем. Возбудитель заболевания – *Chlamydia trachomatis*. Во всем мире эта бактериальная инфекция является одной из самых распространенных инфекций, вызывающих заболевания, передающиеся половым (вагинальным, оральным, анальным) путем. Часто инфекцию обнаруживают не сразу. После инкубационного периода, длящегося до 3 нед., могут появиться следующие симптомы:

- Гнойные, желтоватые выделения
- Зуд и жжение во влагалище
- Кровотечения между фазами
- Боли во время полового акта и мочеиспускания (дизурия)

Последствиями могут стать воспаление шейки матки, что в нелеченных и запущенных случаях может привести к бесплодию из-за мальформации матки и яичников.



Трихомониаз

Возбудитель заболевания – *Trichomonas vaginalis*.

Эти паразиты передаются преимущественно половым путем, в редких случаях заражение возможно в общественных банях. Трихомониаз является одним из наиболее банальных заболеваний, передающихся половым путем, среди 170 млн новых выявляемых инфекций в год по всему миру. Более того, инфицирование *Trichomonas vaginalis* является лидером в повышении инфекционности ВИЧ у девочек и женщин.

Октенисепт имеет широкий спектр действия: он эффективен против грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая гарднереллы и хламидии), микоплазм, простейших (трихомонады), грибов и дрожжевых грибов (*Candida*), а также вирусов, включая ВИЧ, вирус гепатита В и простого герпеса. Так как устойчивость к антибиотикам и противогрибковым препаратам выявляется чаще, предпочтительным является применение антисептиков, таких как Октенисепт, если это возможно.

Нормальная флора влагалища состоит из большого количества лактобацилл. Они ответственны за кислотность влагалища (pH < 4,5) и угнетают рост вредных бактерий. Важным фактором профилактики и/или лечения вагинальных инфекций является поддержание нормальной микрофлоры влагалища, чему более всего способствует Октенисепт по сравнению с другими препаратами.



Вагинальные инфекции.

При возникновении зуда немедленно обращайтесь к гинекологу.

Представительство ООО «Шюльке и Майр Гезельшафт м.б.Х.» в России
123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 32, стр. 1
Тел. +7(499) 270-58-75
mg@schulke.ru | www.schulke.ru



РАСТЯЖКИ И КАК С НИМИ БОРОТЬСЯ

Проблема растяжек знакома многим женщинам. Как известно, такие некрасивые полосы появляются на коже во время беременности. Причина их возникновения – разрыв коллагеновых волокон. Он происходит из-за сильного натяжения внешнего слоя кожи, вызванного увеличением размеров малыша. Уже установлено, что растяжки чаще возникают у женщин с низким содержанием эластичных волокон в коже, а также у матерей, подверженных влиянию наследственных факторов (если мамы и бабушки во время вынашивания ребенка также страдали от этой напасти). В группе риска также беременные с сухой кожей и те, кто набирает вес слишком быстро.

Чтобы после беременности на теле не осталось растяжек, следует предпринять меры профилактики начиная с первых недель беременности. В их числе:

- ✓ пересмотреть свой рацион, избегать мучного и сладкого, включить в меню много белка, который способствует выработке коллагена;
- ✓ пить не менее 1,5 л воды в день, т. к. она необходима для поддержания эластичности кожи;
- ✓ в последние месяцы перед родами носить специальный бандаж, поддерживающий выросший живот, и удобный бюстгальтер.

Кроме того, врачи рекомендуют помогать своей коже с помощью простых и доступных средств – специальных кремов для тела. В частности, превосходного эффекта возможно достичь, используя крем от растяжек Anti-Stretch Marks Body Cream бренда «Maternea». В состав крема входят только натуральные компоненты, которые превосходно восстанавливают коллагеновые и эластиновые волокна.

Торговая марка «Maternea» – это специализированный уход за кожей во время беременности и после родов, поэтому при производстве своих кремов, гелей и масел производитель не использует отдушек. Эти средства могут использовать даже те будущие мамы, которые стали особенно чувствительны к запахам и к искусственным ароматизаторам.

Советуем начинать регулярное использование крема от растяжек Anti-Stretch Marks Body Cream уже с первых месяцев беременности, т. к. в этот период начинается резкая гормональная перестройка организма. Если вовремя не начать профилактику, то вероятность появления растяжек возрастет в несколько раз.

Даже если растяжки уже появились, использование специального крема от бренда «Maternea» дважды в день позволит сделать их бледнее и незаметнее, т. к. в состав этого средства входят особые высветляющие вещества. Прерывать использование этого крема не следует и в течение месяца после родов, т. к. он способствует восстановлению внешнего вида кожи и ее скорейшей подтяжке.



НЕПРАВИЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К СИНДРОМУ ГИПЕРАКТИВНОСТИ У РЕБЕНКА

Ученые из Королевского колледжа Лондона не советуют беременным женщинам злоупотреблять обработанными продуктами и кондитерскими изделиями. Диета с высоким содержанием жиров и сахара связана с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у ребенка, рассказывает The Hindustan Times.

Специалисты сравнили 83 детей, у которых были проблемы с поведением, с 81 ребенком без таких проблем. Исследователи хотели понять, как рацион питания матери влиял на процесс метилирования ДНК (модификации молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной последовательности, т. е. эпигенетические изменения). Ученые сосредоточились на гене IGF2, участвующем в развитии мозжечка и гиппокампа – структур мозга, связанных с СДВГ.

Исследователи обнаружили: неправильное питание матери в процессе беременности (диета с высоким содержанием жиров и сахара) коррелировало с эпигенетическими изменениями в гене IGF2 у детей, с раннего детства имевших проблемы с поведением. Также у этих детей эпигенетические изменения были связаны с симптомами СДВГ в возрасте от 7 до 13 лет.



ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ ПОЛЕЗНО ДЛЯ КОРМЯЩИХ МАМ

Исследователи продолжают выяснять, чем же полезно грудное вскармливание. О преимуществах для ребенка сказано уже довольно много, и Всемирная организация здравоохранения рекомендует кормить младенцев исключительно грудным молоком хотя бы до шести месяцев, а затем, вместе с прикормом, продолжать грудное вскармливание до двух лет.

Однако в последнее время появляется все больше исследований, посвященных пользе грудного вскармливания для самих кормящих матерей. В исследовании приняли участие 629 женщин, которые перенесли операцию по поводу рака молочной железы. Оказалось, что те, кто кормил малышей грудным молоком более 6 месяцев, реже умирали от этой формы рака, а 20-летняя общая выживаемость среди них была максимальной.

Кроме того, было показано, что женщины, страдавшие во время беременности гестационным диабетом, которые начинали кормить ребенка грудным молоком сразу после родов, в два раза реже заболевали диабетом 2-го типа в течение двух лет после родов, чем те, чьи дети были на искусственном вскармливании.

Эрика Гундерсон (Erica Gunderson) считает, что все это свидетельствует о том, что грудное вскармливание важно как для детей, так и для матерей, а это значит, что необходимо продолжать пропаганду грудного вскармливания.





БЕМИПАРИН ЦИБОР®

**Современный выбор для профилактики
венозной тромбоэмболии¹**

- **Удобство применения
в клинической практике¹**
- **Оптимальный
фармакологический
профиль²**
- **Выраженный
антитромботический эффект.
Минимальный риск развития
кровотечений²**



1. Инструкция по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.
2. Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

*** Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:**

Показания к применению: профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь желудка, 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 радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции.

Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 20.05.2015). Журнал "Флебология", том 9, выпуск 2, 4.2015. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини" 123317, Москва, Пресненская набережная, д.1 О. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru> Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
RU-ZIB-02-2016 Одобрено 15.06.2016.

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Главное медицинское управление
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УДП РФ

6 октября 2016, Москва

Ежегодная научно-практическая конференция

Персонализированный подход к лечению и профилактике социально значимых заболеваний в терапевтической и общей врачебной практике



Председатели конференции

Академик РАН **А. И. Мартынов** - президент Российского научного медицинского общества терапевтов;

Профессор **С. А. Чорбинская** - заведующая кафедрой семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ.

В программе конференции:

- Новые терапевтические возможности в лечении сердечно-сосудистых заболеваний
- Современные алгоритмы диагностики и лечения сахарного диабета
- Остеопороз в клинической практике – междисциплинарный подход.
- НПВП-гастропатии. Факторы риска развития гастропатий, лечение и профилактика
- Рациональная антибактериальная терапия в общей врачебной практике
- Терапевтические возможности в диагностике и лечении неврологических заболеваний

Начало регистрации и работа выставки с 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

Место проведения

г. Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Контрацепция для курящих – выбор есть

В современном мире, печально признавать, очень много курящих женщин. Если женщина планирует беременность, то бросить курить задолго до зачатия – это ее долг и ответственность за здоровье своего будущего ребенка. Нередко у курящих женщин случаются незапланированные беременности – это, как известно, может повлечь за собой ряд неблагоприятных последствий, начиная от задержки в росте и развитии ребенка и заканчивая мертворождением. Если беременность не планируется, женщине необходимо задуматься об эффективных и надежных методах контрацепции.

Традиционные барьерные (прерванный половой акт, презерватив и др.) и биологические (календарный, температурный и др.) методы контрацепции по объективным общеизвестным причинам сегодня проигрывают гормональным пероральным и внутриматочным методам. Для курящей женщины выбор становится непростым. Известно, что курение в сочетании с комбинированной гормональной контрацепцией многократно увеличивает риски тромбозов, различных осложнений и побочных явлений. Что в таком случае предложить женщине, которая не планирует беременность и не в силах или не желает отказаться от вредной привычки?

Установлено, что совместное применение комбинированных оральных контрацептивов и курение опасны. Такое сочетание существенно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, тромбообразования и многого другого.

С середины XX в. начали применять внутриматочные контрацептивы. Они довольно быстро стали популярными ввиду многих положительных качеств: минимального системного воздействия на женский организм, высокой контрацептивной эффективности, удобства в использовании. Спираль не влияет на качество сексуального контакта, устанавливается на долгий период (5 лет), практически не требует контроля. На сегодняшний день одним из популярных средств гормональной контрацепции считается внутриматочная система (ВМС) Мирена®¹. Левоноргестрел, выделяющийся из резервуара ВМС Мирена®, оказывает главным образом местное действие. Гестаген (левоноргестрел) высвобождается непосредственно в полость матки, что позволяет применять его в крайне низкой суточной дозе. Доза гормона настолько мала, что общее «гормональное» влияние на организм практически не оказывается, а вероятность системных побочных реакций минимальна.

ВМС Мирена® характеризуется благоприятным профилем безопасности, и поэтому перечень состояний, при которых она может быть использована, довольно широк²:

- после аборта, проведенного в I триместре;
- после внематочной беременности;
- после хирургического вмешательства на органах малого таза;
- при курении в любом возрасте при любом количестве выкуриваемых сигарет;
- ожирение, в т. ч. при индексе массы тела ≥ 30 кг/м²;
- контролируемая артериальная гипертензия;
- гипертензия во время беременности в анамнезе;
- тромбоз глубоких вен/легочная эмболия в семейном анамнезе у ближайших родственников;
- хирургические вмешательства без иммобилизации;
- варикоз и тромбофлебит поверхностных вен.

Левоноргестрел-содержащая ВМС Мирена® рекомендуется женщинам, страдающим идиопатической (не обусловленной структурными изменениями) меноррагией³. Также ВМС Мирена® может быть установлена с целью контрацепции при миоме матки небольших размеров (не деформирующей полость) и эндометриозе. ВМС используется для профилактики гиперплазии эндометрия при проведении менопаузальной гормональной терапии эстрогенами.

Менструальный цикл и овуляция восстанавливаются в течение 6–12 месяцев после извлечения ВМС (примерно у 80% женщин, желающих иметь ребенка, беременность наступает в течение года), влияния на репродуктивную функцию не оказывается. Длительное нарушение способности забеременеть после удаления спирали наблюдается крайне редко.

Таким образом, ВМС Мирена® – надежный контрацептив, обладающий минимальным системным воздействием, уменьшающий объем и длительность менструальных кровотечений.

В заключение необходимо отметить, что при всех положительных качествах внутриматочной контрацепции не следует забывать о противопоказаниях и о том, что внутриматочная спираль не обладает защитным эффектом в отношении ВИЧ и инфекций, передающихся половым путем. Подбор контрацептива должен производиться индивидуально с учетом всех факторов риска. Только врач в каждом конкретном случае может принять правильное решение относительно выбора наиболее оптимального метода контрацепции.



¹ CHOICE: Peipert JF et. al. Preventing Unintended Pregnancies by Providing No-Cost Contraception. Obstet Gynecol 2012; 120(6): 1291-1297

² Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции, 2012.

³ Инструкция по применению препарата Мирена®



МИРЕНА® (MIRENA®)

Лекарственная форма: Внутриматочная терапевтическая система (ВМС) 20 мкг / 24 часа. Одна внутриматочная терапевтическая система содержит 52 мг левоноргестрела, скорость высвобождения равна 20 мкг в сутки.

Показания к применению: Контрацепция, идиопатическая меноррагия, профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами.

Противопоказания: Беременность или подозрение на нее, имеющиеся или рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции нижних отделов мочевыводящих и половых путей, послеродовый эндометрит, септический аборт в течение трех последних месяцев, цервицит, заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям, дисплазия шейки матки, злокачественные новообразования матки или шейки матки, прогестаген зависимые опухоли, в том числе рак молочной

железы, патологическое маточное кровотечение неясной этиологии, врожденные или приобретенные аномалии матки, в том числе фибромиомы, ведущие к деформации полости матки, острые заболевания или опухоли печени, повышенная чувствительность к компонентам препарата. Препарат Мирена® не изучался у женщин старше 65 лет, поэтому применение препарата Мирена® не рекомендуется для данной категории пациенток.

С осторожностью: При перечисленных ниже состояниях препарат Мирена® следует применять с осторожностью, после консультации со специалистом. Следует обсудить целесообразность удаления системы при наличии или первом возникновении любого из перечисленных ниже состояний: мигрень, очаговая мигрень с асимметричной потерей зрения или другими симптомами, указывающими на преходящую ишемию головного мозга; необычно сильная головная боль; желтуха; выраженная артериальная гипертензия; тяжелые нарушения кровообращения, в том числе инсульт и инфаркт миокарда; врожденные пороки сердца или заболевания клапанов сердца (в виду риска развития септического эндокардита); сахарный диабет.

Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся изменение объема кровопотери (включая увеличение и уменьшение интенсивности кровотечений), мажущие кровянистые выделения, олигоменорея и аменорея, вульвовагинит, выделения из половых путей, головная боль, боли в животе/ боли в области малого таза, подавленное настроение, депрессия, мигрень, тошнота, акне, гирсутизм, боль в спине, инфекции органов малого таза, кисты яичников, дисменорея, боль в молочных железах, нагрубание молочных желез, экспульсия ВМС (полная или частичная).

Способ применения и дозы: Препарат Мирена® вводится в полость матки и сохраняет эффективность в течение пяти лет. Препарат Мирена® можно применять у женщин, получающих заместительную гормональную терапию, в сочетании с пероральными или трансдермальными препаратами эстрогена, не содержащими гестагенов.

Установка, удаление и замена внутриматочной системы: Рекомендуется, чтобы препарат Мирена® устанавливал только врач, имеющий опыт работы с данной ВМС или хорошо обученный выполнению этой процедуры. Перед установкой препарата Мирена® женщину следует проинформировать об эффективности, рисках и побочных эффектах этой ВМС. Необходимо провести общее и гинекологическое обследование, включающее обследование органов малого таза и молочных желез, а также исследование мазка из шейки матки. Следует исключить беременность и заболевания, передаваемые половым путем, а воспалительные заболевания половых органов должны быть полностью излечены. Следует тщательно выполнять требования инструкции по установке препарата Мирена®. Женщину нужно повторно обследовать через 4–12 недель после установки, а затем 1 раз в год или чаще при наличии клинических показаний.

Регистрационный номер: P N014834/01. Актуальная версия инструкции от 29.08.2014.

Производитель: Байер Ой, Финляндия
Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

МЕНОРРАГИЯ: ЕСТЬ ЛИ ПУТИ РЕШЕНИЯ?

Основной принцип дифференциальной диагностики различных видов меноррагии состоит в исключении органических причин кровотечения, т. е. гинекологических и экстрагенитальных. Терапия меноррагии проводится в соответствии с этиологией, степенью кровопотери, общим состоянием пациентки и направлена на коррекцию выявленной органической патологии или восстановление нормального менструального цикла.

Ключевые слова: меноррагия, обильные менструации, анемия, пероральная контрацепция, эстрадиола валерат, диеногест.

Y.E. DOBROKHOTOVA, MD, Prof., D.M. IBRAGIMOVA, PhD in medicine, I.I. GRISHIN, MD
 Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
MENORRHAGIA: ARE THERE ANY SOLUTIONS?

The basic principle of differential diagnosis of different types of menorrhagia is to eliminate organic causes of bleeding, i.e. gynecological and extragenital. Treatment of menorrhagia is conducted in accordance with the etiology, degree of blood loss, the general state of the patient and aimed at correcting the identified organic pathology or restore normal menstrual cycle.

Keywords: menorrhagia, heavy menstruation, anemia, oral contraception, of estradiol valerate, dienogest.

Как известно, меноррагия – это циклические, совпадающие по срокам с менструациями, длительные и обильные маточные кровотечения, оказывающие негативное влияние на физическое, социальное и эмоциональное качество жизни женщины [1]. Меноррагии могут встречаться в различные возрастные периоды жизни женщины, но наиболее часто – в репродуктивном возрасте и перименопаузе.

В обзоре Всемирной организации здравоохранения представлены данные по 14 странам мира, свидетельствующие о значительном распространении в клинической практике меноррагий, число которых составляет в целом 15–19% женской популяции. Следует отметить, что ввиду слабой корреляции между истинной кровопотерей во время менструации и субъективным ее восприятием, 30–40% женщин расценивают ее как физиологическую и не обращаются к врачу или обращаются уже при появлении жалоб, обусловленных анемией [1].

Нормальная длительность менструального кровотечения составляет 3–7 дней, общая кровопотеря колеблется в пределах от 40 до 80 мл. Таким образом, о меноррагии можно говорить при длительности кровяных выделений более 7 дней и кровопотере более 80 мл. При ежемесячных кровопотерях более 80–100 мл довольно быстро появляется отрицательный баланс железа в организме, снижается уровень гемоглобина и может развиваться анемия различных степеней тяжести [2, 3].

В зависимости от этиологии кровотечения проводят лечение органической патологии, в т. ч. и при помощи оперативного вмешательства. Первый этап – гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание, после получения результатов которых решается вопрос о выборе тактики лечения [4].

Одним из современных методов лечения меноррагии является применение пероральных контрацептивов, особенно контрацептивов на основе эстрадиола валерата и диеногеста. Диеногест представляет собой прогестаген, который характеризуется дополнительными антиандрогенными и антипролиферативными эффектами.

В связи с этим интересным представляется оценка эффективности и безопасности использования комбинированного перорального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, у больных с обильной кровопотерей во время менструации без наличия органической патологии в контрацептивном режиме.

Материалы и методы. В исследование были включены 32 пациентки в возрасте 18–35 лет, с клинической картиной меноррагии, которым в качестве терапии обильных менструаций показана оральная контрацепция. Критериями исключения были пациентки, у которых имелась органическая патология, являющаяся причиной меноррагии, наличие противопоказаний к приему комбинированных оральных контрацептивов, а также категорический отказ от использования внутриматочной контрацепции.

Всем пациенткам назначался пероральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест на 6 мес.

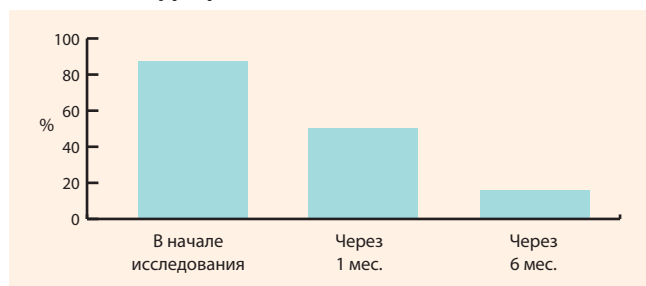
Обследование, проведенное до начала исследования, включало: сбор анамнеза и оценку жалоб – уточнялось количество используемых прокладок и тампонов во время менструации, результаты клинического (гемоглобин, эритроциты) и биохимического (сывороточное железо) анализов крови; данные эхографического исследования органов малого таза, кольпоскопическое и цитологическое исследование шейки матки.

Наблюдение за пациентками осуществляли на протяжении этих месяцев, оценивая жалобы, общее состояние и лабораторные данные. Повторный анализ клинико-лабораторных показателей осуществляли после лечения.

При оценке жалоб до лечения ведущими симптомами были обильные менструации со сгустками. Так, 24 (75%) пациентки использовали от 16 до 25 гигиенических прокладок одного производителя с одинаковой способностью впитывания жидкости, а 8 (25%) – от 25 до 38 гигиенических прокладок. Наиболее частыми жалобами были слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке.

По результатам клинического и биохимического анализов крови анемия I степени была выявлена у 25 (78,1%) пациенток, анемия II степени – у 7 (21,9%) женщин.

Рисунок. Число пациенток, жалующихся на общую слабость и быструю утомляемость



После проведенного эхографического исследования патологии со стороны эндо- и миометрия, а также со стороны яичников не выявлено.

Данные кольпоскопического и цитологического исследования позволили исключить наличие патологического процесса на шейке матки.

Результаты исследования. За время наблюдения у подавляющего большинства наблюдаемых положительная клиническая и гематологическая динамика была отмечена уже к концу первого месяца применения препарата.

Так, если жалобы на общую слабость и быструю утомляемость в начале исследования предъявляли 28 (87,5%) пациенток, то через 1 мес. число пациенток уменьшилось до 16 (50%), а через 6 мес. – до 5 (15,6%) (рис.). Жалобы на одышку при физической нагрузке уже через 1 мес. после начала лечения не предъявляла ни одна исследуемая.

При оценке объема кровопотери при использовании гигиенических прокладок с одинаковой степенью впитывания жидкости 22 (91,6%) пациентки из группы, использовавшие до 25 прокладок в сутки, снизили количество их использования до 14 за весь период менструальной

кровопотери в первый месяц и до 12 – через 6 мес. терапии. А в группе пациенток, использующих до 38 прокладок до начала терапии, использование гигиенических средств сократилось до 26 у 6 (75%), а через 6 мес. – до 16 прокладок у 8 (100%) наблюдаемых.

О значительной клинико-гематологической ремиссии, особенно к окончанию 6-го месяца лечения, можно судить и по полученным лабораторным данным, приведенным в сводной таблице. Видно, что в группе больных с исходной II степенью анемии (гемоглобин $84 \pm 5,2$ г/л) прирост гемоглобина через 1 мес. приема перорального контрацептива, содержащего эстрадиол валерат и диеногест, +28,5%, а через 6 мес. терапии +39,3%, что является статистически достоверным ($p = 0,001$). Прирост сывороточного железа составил +31,7% через 1 мес. и +36,7% через 6 мес. соответственно.

В группе женщин с исходной I степенью анемии (гемоглобин $106 \pm 7,4$ г/л) прирост гемоглобина через 6 мес. составил +17,9%, прирост сывороточного железа +41,8%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование перорального контрацептива, содержащего эстрадиол валерат и диеногест, в качестве терапевтического воздействия на меноррагию является высоконадежным и эффективным способом лечения данной патологии у пациенток. Полученные нами данные об эффективности использования данного перорального контрацептива совпадают с многочисленными рандомизированными двойными плацебо-контролируемыми исследованиями зарубежных коллег [5–9]. Контрацептив, содержащий эстрадиол валерат и диеногест, является препаратом выбора контрацепции при наличии обильных менструаций без органической патологии.

Таблица. Динамика изменений средних показателей гемоглобина, сывороточного железа и числа эритроцитов на фоне приема перорального контрацептива, содержащего эстрадиол валерат и диеногест через 1 и 6 мес.

Группы женщин	Степень анемии	Критерии анемии	Исходные параметры	Динамика изменений исходных показателей	
				Через 1 мес. лечения	Через 6 мес. лечения
Число больных (n = 32)	I степень	Гемоглобин	$106 \pm 7,4$ г/л	$113 \pm 6,3$ г/л (+6,6%)	$125 \pm 2,7$ г/л (+17,9%)
		Сывороточное железо	$2,9 \pm 1,4$ ммоль/л	$6,8 \pm 0,9$ ммоль/л (+30,2%)	$18,3 \pm 0,7$ ммоль/л (+41,8%)
		Эритроциты	$3,38 \cdot 10^{12} \pm 0,04$ /л	$3,5 \cdot 10^{12} \pm 0,06$ /л (+3,6%)	$3,7 \cdot 10^{12} \pm 0,06$ /л (+9,4%)
	II степень	Гемоглобин	$84 \pm 5,2$ г/л	$108 \pm 3,4$ г/л (+28,5%)	$117 \pm 1,4$ г/л (+39,3%)
		Сывороточное железо	$8,2 \pm 1,7$ ммоль/л	$10,8 \pm 1,4$ ммоль/л (+31,7%)	$12,1 \pm 0,9$ ммоль/л (+36,7%)
		Эритроциты	$3,45 \cdot 10^{12} \pm 0,06$ /л	$3,64 \cdot 10^{12} \pm 0,05$ /л (+5,5%)	$3,7 \cdot 10^{12} \pm 0,05$ /л (+7,2%)

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Летуновская А.Б. Меноррагии и внутриматочная гормональная релизинг-система (в помощь практикующему врачу). *Гинекология*, 2011, 05: 15–17. / Prilepskaya V.N., Letunovskaya A.B. Menorrhagias and intrauterine hormonal releasing-system (as help to the practitioner). *Ginekologia*, 2011, 05: 15–17.
2. Oehler MK, Rees MC. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003, 82: 405–422.
3. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Железодефицитная анемия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. *Гинекология*, 2013, 05: 95–99. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Iron-deficient anemia: urgent issues of diagnostics, therapy and prevention. *Ginekologia*, 2013, 05: 95–99.
4. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия, М, 2016. / Dobrokhotova Y.E., Saprykina L.V. Endometrial hyperplasia, M, 2016.
5. Яглов В.В. Железодефицитные состояния у больных с маточными кровотечениями. *Гинекология*, 2005, 01. / Yaglov V.V. Iron-deficient states in patients with uterine hemorrhages. *Ginekologia*, 2005, 01.
6. Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod*, 2011, Oct, 26(10): 2698–708. doi: 10.1093/humrep/der224. Epub 2011 Jul 21.
7. Micks EA, Jensen JT. Treatment of heavy menstrual bleeding with the estradiol valerate and dienogest oral contraceptive pill. *Adv Ther*, 2013 Jan, 30(1): 1–13. doi: 10.1007/s12325-012-0071-3. Epub 2012 Dec 12.
8. Borgelt LM, Martell CW. Estradiol valerate/dienogest: a novel combined oral contraceptive. *Clin Ther*, 2012 Jan, 34(1): 37–55. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.006. Epub 2011 Dec 14.
9. Fraser IS, Jensen J, Schaefer M, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Normalization of blood loss in women with heavy menstrual bleeding treated with an oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest. *Contraception*, 2012 Aug, 86(2): 96–101. doi: 10.1016/j.contraception.2011.11.011. Epub 2012 Jan 10.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА КОАГУЛЯЦИИ VII

В ЛЕЧЕНИИ МАССИВНОГО АКУШЕРСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ВРАСТАНИИ ПЛАЦЕНТЫ

В статье представлено клиническое наблюдение лечения массивного акушерского кровотечения у беременной (срок гестации 35 нед) с предлежанием и вращением плаценты с использованием рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII отечественного производства – Коагил-VII (Россия, «Генериум»). При операции: срединная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом, перевязка внутренних подвздошных артерий, метропластика, перевязка маточных труб по Гентеру, развилось массивное коагулопатическое кровотечение. Проводилась трансфузия свежзамороженной плазмы, аутоэритроцитов, инфузия транексама, кристаллоидных и коллоидных растворов. С гемостатической целью введен препарат rFVIIa Коагил-VII (Россия) в дозе 4,8 мг (70 мкг/кг) внутривенно, болюсно. В течение 15 мин после болюсного введения препарата отмечено быстрое и выраженное уменьшение темпа и объема кровотечения в операционном поле, что позволило закончить операцию без удаления матки в благоприятных условиях. Проведенный анализ данного клинического наблюдения свидетельствует о высоком гемостатическом эффекте препарата Коагил-VII отечественного производства в комплексном лечении массивного коагулопатического кровотечения у беременной с предлежанием и вращением плаценты.

Ключевые слова: беременность, предлежание и вращение плаценты, массивное коагулопатическое кровотечение, коагил, метропластика.

FEDOROVA T.A., SHMAKOV R.G., PYREGOV A.V., VINITSKIY A.A.

Experience in the use of recombinant activated coagulation factor VII in the treatment of massive obstetric bleeding and the placenta previa and accreta.

State Organization "Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician Kulakov." Health Ministry RF

The article presents a clinical observation of treatment of massive obstetric bleeding in pregnant (gestational age 35 weeks) with placenta and accreta using recombinant activated factor VII coagulation – Coagil-VII (Russia, "Generium"). In operation: laparotomy, caesarean section in the lower uterine segment transverse incision, ligation of the internal iliac arteries, metroplasty, tubal ligation for Genter, coagulopathic massive bleeding developed. Transfusion of FFP, autoerythrocytes, infusion of tranexan, crystalloid and colloid solutions were made. For the haemostatic effect rFVIIa Coagil-VII was introduced at a dose of 4.8 mg (70 mkg/kg) intravenous bolus. Within 15 minutes after bolus administration of the rFVIIa observed rapid and marked reduction in the rate of bleeding and volume in the operative field. This prevented the removal of the uterus and finish the metroplasty operation in favorable conditions. The analysis of the clinical observation indicates a high hemostatic effect of the Coagil-VII in treatment of the coagulopathic massive bleeding in pregnant women with placenta previa and accreta.

Keywords: pregnancy, placenta previa and accreta, massive coagulopathic bleeding, Coagil, metroplasty.

Массивные коагулопатические жизнеугрожающие кровотечения, сопровождающиеся кровопотерей более 1,5% от массы тела или более 30% ОЦК, по-прежнему остаются важной проблемой современного акушерства, занимая одно из ведущих мест среди причин материнской смертности и т. н. состояний «near miss», или «едва не погибшие» [1, 2]. Несомненно, залогом успеха лечения массивной кровопотери в акушерстве является мультидисциплинарный методологический подход и согласованность действий врачей различных специальностей: акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, трансфузиологов, лабораторной службы. Углубление и совершенствование знаний в каждой из этих дисциплин, понимание патогене-

за массивного акушерского кровотечения, этапы оказания помощи, включающей применение новых препаратов крови и факторов свертывания, накопленный практический опыт способствовали разработке комплекса мероприятий по профилактике и лечению массивной кровопотери в акушерской практике. Тактика при акушерских кровотечениях определяется алгоритмом консервативных акушерских мероприятий в зависимости от темпа и объема кровопотери (ручное отделение плаценты и выделение последа при начавшемся кровотечении или через 30 мин после родов, ручное обследование послеродовой матки с удалением остатков плацентарной ткани и сгустков, наружно-внутренний массаж и зашивание разрывов мягких родовых путей, назначение утеро-

тоники, введение транексамовой кислоты) на фоне адекватной и своевременной инфузионно-трансфузионной терапии. При неэффективности последних переходят к хирургическим методам остановки кровотечения (управляемая баллонная тампонада матки, перевязка внутренних подвздошных артерий, наложение компрессионных швов, эмболизация маточных артерий) [3–5].

Известно, что именно массивное жизнеугрожающее кровотечение в послеродовом периоде служит наиболее частым поводом для гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста [6, 7]. Гистерэктомия является последним этапом, если все предыдущие мероприятия не дали должного эффекта. Вместе с тем следует сказать, что в случае развития тяжелой коагулопатии, ДВС-синдрома данная операция может не привести к купированию кровотечения.

За последнее десятилетие пересмотрена тактика инфузионно-трансфузионной терапии при кровотечениях и предложены принципиально новые трансфузиологические подходы. Современная трансфузионная тактика предусматривает отказ от использования цельной крови и переход к многокомпонентной терапии применения различных кровесберегающих технологий, использование современных коллоидных и кристаллоидных растворов, селективных и неселективных ингибиторов фибринолиза, гемостатических препаратов, что позволяет реализовывать органосохраняющую тактику у женщин репродуктивного возраста.

Известно, что массивные акушерские кровотечения всегда сопровождаются нарушениями в системе гемостаза, развитием коагулопатии, что требует применения донорской свежезамороженной плазмы в значительных объемах, а также и препаратов направленного действия. Одним из таких препаратов является рекомбинантный активированный VII фактор коагуляции (rFVIIa). Впервые rFVIIa (НовоСэвен®, Дания, «Новонордиск») был создан в 1980 г. с помощью современной ДНК-технологии для профилактики и лечения кровотечений у больных ингибиторной формой гемофилии, у пациентов с приобретенной гемофилией, с дефицитом фактора VII.

Залогом успеха лечения массивной кровопотери в акушерстве является мультидисциплинарный методологический подход и согласованность действий врачей различных специальностей: акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, трансфузиологов, лабораторной службы

Рекомбинантная форма активированного FVII, которая по своей функции сравнима с эндогенным фактором VIIa, действует на локальном уровне в месте повреждения сосуда, где выделяется тканевой фактор (ТФ) и обнаруживаются активированные тромбоциты, что инициирует процесс свертывания, вызывая образование небольшого количества тромбина. В фармакологических дозах rFVIIa непосредственно активирует FX на поверхностях

активированных тромбоцитов. FXa в комплексе с FVa способствует образованию большого количества тромбина. Этот «выброс тромбина» приводит к образованию стабильной гемостатической пробки в месте повреждения сосуда. В экспериментальных исследованиях не наблюдалось неконтролируемого образования тромбина и фибрина и связанных с этим осложнений после системного назначения препарата rFVIIa. Результаты исследований, в ходе которых rFVIIa добавлялся к FVIII- или FIX-дефицитной плазме, свидетельствуют об отсутствии усиления образования свободного тромбина, что подтверждает тот факт, что rFVIIa не оказывает системного воздействия [8–11].

Гистерэктомия является последним этапом, если все предыдущие мероприятия не дали должного эффекта. Вместе с тем следует сказать, что в случае развития тяжелой коагулопатии, ДВС-синдрома данная операция может не привести к купированию кровотечения

В последнее десятилетие стремительно растет использование rFVIIa off-label в клинической практике для профилактики и лечения кровотечений в кардиохирургии, нейрохирургии, травматологии, в т. ч. и в акушерстве и гинекологии, который показал свою эффективность при массивных акушерских кровотечениях, травмах, коагулопатиях, ДВС-синдроме. Его внедрение показало снижение объема переливаемых препаратов, а также снижает необходимость прибегания к выполнению гистерэктомии [12–19]. В настоящее время введение rFVIIa при жизнеугрожающих акушерских кровотечениях регламентировано рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, Европейской ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Британского королевского колледжа акушеров и гинекологов, где указано, что применение rFVIIa возможно при жизнеугрожающих ПРК после консультации с гематологом в дополнение к стандартной фармакологической и хирургической терапии [20–22]. В учреждениях, не имеющих возможности проведения артериальной перевязки или радиологической эмболизации, введение rFVIIa может предшествовать хирургическим методам лечения. При отсутствии эффекта от двукратного введения rFVIIa выполняется гистерэктомия. Все пациентки, прошедшие лечение rFVIIa, должны быть включены в гемостазиологический регистр.

В российской акушерской практике rFVIIa также используется в купировании массивного акушерского кровотечения с начала 2000-х гг. [23]. Эффективность препарата оценена достаточно высоко и в виде значительного уменьшения или полной остановки кровотечения составляет 90–95%, и в виде сохранения матки до 80% случаев [24, 25]. Введение препарата регламентировано Порядком оказания специализированной медицинской помощи МЗ РФ при кровотечении в последовом и послеродовом периодах, при кровотечении в связи с предлежанием пла-

центры, а также методическими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, клиническим протоколом «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» [26, 27].

Накоплен клинический опыт по применению отечественного препарата rFVIIa для профилактики и остановки кровотечения во время и после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения у больных кардиохирургического профиля, в т. ч. у новорожденных и детей первого года жизни

Следует с удовлетворением сказать, что с 2010 г. в клинической практике начал применяться рекомбинантный активированный фактор коагуляции VII отечественного производства – Коагил-VII (Россия, АО «Генериум»), полученный методом генной инженерии и идентичный человеческому активированному VII фактору свертывания крови. В рамках сравнительного анализа фармакокинетики препаратов Коагил-VII и НовоСэвен, проведенного в 2010 г. в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ [28], показано, что оба препарата идентичны по своей фармакокинетике, не выявлено статистически значимых различий в показателях диагностических коагулометрических тестов при введении этих препаратов. Накоплен клинический опыт по применению отечественного препарата rFVIIa для профилактики и остановки кровотечения во время и после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения у больных кардиохирургического профиля, в т. ч. у новорожденных и детей первого года жизни. Была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность отечественного препарата rFVIIa в лечении кровотечений у данной категории больных [29, 30].

В Центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова накоплен значительный опыт применения rFVIIa в лечении массивной кровопотери у женщин с массивной кровопотерей в акушерстве, гинекологии, а также в неонатологии. При анализе использования препарата в 55 случаях массивных акушерских кровотечений было показано, что эффективность rFVIIa оценена как положительная, когда применение препарата приводило к прекращению или значительному уменьшению кровопотери в 90,9% наблюдений. Гистерэктомия произведена у 30 пациентов, что составило 54,5% случаев, органосохраняющая тактика реализована у 25 пациентов (45,5%) [31].

Заслуживает внимания опыт применения отечественного препарата rFVIIa (Коагил-VII) в комплексной терапии массивного кровотечения у беременной с предлежанием и вращением плаценты при операции кесарева сечения, метростомии, осложнившейся массивной кровопотерей.

Беременная Д., 38 лет, поступила в Центр с диагнозом: *Беременность 35 нед. Косое положение плода. Рубец на матке после двух операций кесарева сечения. Центральное предлежание плаценты. Вращение плацен-*

ты. Хроническая артериальная гипертензия. Хронический пиелонефрит вне обострения. Варикозное расширение вен малого таза. Варикозное расширение вен нижних конечностей, ХВН I ст.

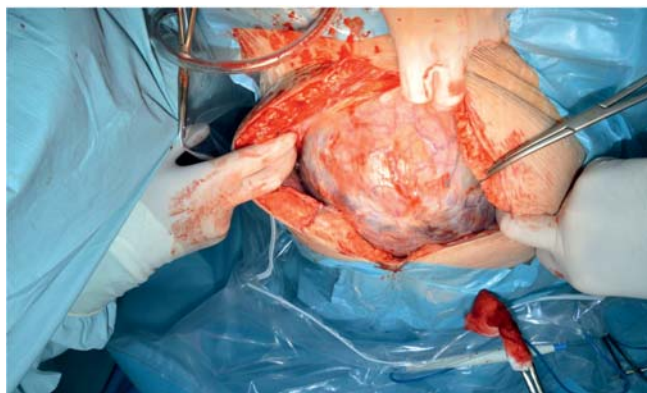
Из анамнеза: ОРВИ, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит (последнее обострение в 2014 г.), цистит, варикозное расширение вен ног, тиреотоксикоз, хроническая артериальная гипертензия. Беременная получала допегит 250 мг 2 раза в сутки. Вес беременной 75,5 кг, рост 163 см. АД 110/70 мм рт. ст.

Данная беременность пятая, роды – третьи. 1-я беременность 1999 г. – кесарево сечение в связи со слабостью родовой деятельности, осложнилось кровотечением, производилась гемотрансфузия, родилась девочка массой 3960 г.; 2-я беременность 2000 г. – медицинский аборт на ранних сроках, без осложнений; 3-я беременность 2003 г. – самопроизвольный выкидыш в сроке 9–10 нед без выскабливания; 4-я беременность 2006 г. – кесарево сечение, без осложнений, девочка 3800 г.; 5-я беременность – данная.

Течение данной беременности: I триместр – угроза прерывания беременности. II триместр – ОРВИ. На 21-й нед. по месту жительства выявлено предлежание плаценты. III триместр – с 26 нед. появились кровянистые выделения, госпитализирована в стационар по месту жительства. При обследовании выявлено вращение плаценты. При МРТ-исследовании – полное предлежание плаценты, признаки вращающейся плаценты в заднюю стенку мочевого пузыря. В сроке 35 нед. беременности переведена в Центр им. В.И. Кулакова для родоразрешения.

Данные УЗИ: плацента большая, расположена по передней стенке матки и левой боковой, 3-я ст. зрелости, неравномерной толщины от 1,2 до 3,4 см с участками расширенного межворсинчатого пространства в предлежащей части. Нижний край плаценты полностью перекрывает область внутреннего зева. Граница материнской поверхности плаценты неровная, бугристая. В области верхней трети задней стенки мочевого пузыря отмечается участок вращающейся плаценты. Выраженный варикоз вен плацентарной площадки в нижней трети тела матки (рис. 1).

Рисунок 1. Вращение плаценты. Выраженный варикоз вен плацентарной площадки в нижней трети матки (пациентка Д.)



Учитывая вышеуказанные данные, беременная отнесена к группе высокого риска развития массивного кровотечения. Подготовлена к операции кесарева сечения, метропластики с участием акушера, хирурга, анестезиолога-реаниматолога, трансфузиолога, лаборанта в условиях интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов на аппарате Cell-Saver 5 (Haemonetics), подготовлены лейкоцитарные фильтры, 2000 мл СЗП, транексам, rFVIIa (Коагил-VII), донорская эритроцитарная взвесь – 500 мл A(II) Rh+. Операцию планировалось провести в условиях комбинированной спинально-эпидуральной анестезии, т.к. последние исследования свидетельствуют о снижении риска развития и объема предполагаемой кровопотери при использовании регионарной анестезии [32–34].

Результаты обследования перед операцией: уровень гемоглобина – 130 г/л, гематокрит – 35%, тромбоциты – 191×10^9 /л. Гемостазиограмма: фибриноген – 6,1 г/л, АЧТВ – 37 с, по данным ТЭГ – гиперкоагуляция, соответствующая сроку беременности.

Произведено: срединная лапаротомия с иссечением кожного рубца, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом, перевязка внутренних подвздошных артерий; метропластика; перевязка маточных труб по Гентеру; реинфузия аутоэритроцитов; трансфузия СЗП. При операции кесарево сечение извлечен живой доношенный мальчик 2640 г, 47 см, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 мин 8 и 8 баллов соответственно.

Особенности операции: спаечный процесс в брюшной полости, слои передней брюшной стенки интимно спаяны между собой. На передней стенке матки видны расширенные сосуды плаценты до 1 см, площадь врастания (10×12 см) – по передней брюшной стенке в области старого послеоперационного рубца до средней трети тела матки на всю ширину передней стенки, нижним полюсом уходящая под мочевого пузырь. Морфологическая верификация степени врастания соответствовала placenta accreta.

Разработка методов лечения беременных с истинным вращением плаценты представляется чрезвычайно важной и актуальной, т.к. данная патология имеет тенденцию к увеличению в связи с высокой частотой операций кесарева сечения и сопряжена с высоким риском для жизни женщины из-за возможного развития массивного кровотечения

После операции кесарево сечение произведена перевязка внутренних подвздошных артерий, матка выведена в рану, брюшина по краю мочевого пузыря рассечена над дефектом стенки матки и врастанием плаценты. Пузырь максимально низведен до границы нормального миометрия. Участок врастания вместе со стенкой матки иссечен в пределах здоровой ткани. Выполнена пластика передней стенки матки. Перитонизация.

Операция с первых минут проводилась в условиях интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов, введено 2 000 мг транексама. Учитывая объем оперативно-

Рисунок 2. Матка после операции кесарева сечения и метропластики по поводу предлежания и врастания плаценты (пациентка Д.)



го вмешательства, варикозное расширение вен плацентарной площадки, повышенную кровоточивость, при объеме кровопотери 800 мл начато введение донорской карантинизированной СЗП 20 мл/кг массы, вводились кристаллоиды (стерофундин), коллоиды (гелофузин, волю-лайт).

Анализ крови во время операции: клинический: гемоглобин – 88 г/л, эритроциты – $3,0 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 25%, тромбоциты – 165×10^9 /л. Гемостазиограмма: фибриноген – 2,1 г/л, АЧТВ – 42 сек., ПИ – 103%, ТЭГ: г+к – 32 мм, та – 35 мин, ИТП – 5,1 усл. ед., АТ-III – 58%, протеин С – 52%, агрегация тромбоцитов – 20%, Д-димер более 20 ед. Гипокоагуляция.

В связи с продолжающимся коагулопатическим кровотечением с гемостатической целью введен препарат rFVIIa Коагил-VII (Россия) в дозе 4,8 мг (70 мкг/кг) внутривенно, болюсно. В течение 15 мин после болюсного введения препарата отмечено быстрое и выраженное уменьшение темпа и объема кровотечения в операционном поле, что позволило закончить операцию без удаления матки в благоприятных условиях (рис. 2).

Общая кровопотеря составила 3 500 мл, пациентке перелито 6 950 мл: СЗП 2 150 мл, кристаллоиды (стерофундин) 2 000 мл, коллоиды 1 500 мл (гелофузин, волю-лайт). Объем реинфузируемых аутоэритроцитов составил 1 400 мл. Донорские эритроцитные компоненты не потребовались. Все трансфузии произведены с использованием микроагрегатных и лейкоцитарных фильтров. Продолжительность операции составила 2 ч 20 мин.

Анализ крови больной сразу после оперативного вмешательства: клинический: гемоглобин – 88 г/л, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 29%, тромбоциты – 184×10^9 /л. Гемостазиограмма: фибриноген – 2,9 г/л, АЧТВ – 38 сек., протромбин по Квику – 156%, ТЭГ: г+к – 28 мм, та – 40 мин, ИТП – 7,1 усл. ед., АТ-III – 145%, протеин С – 65%, агрегация тромбоцитов 10%, Д-димер более 2–10 ед., РКМФ – отриц.

В послеродовом периоде в течение 10 суток проводилась антибактериальная и противовоспалительная

терапия, лечение анемии, коррекция гипопроотеинемии, профилактика тромбоэмболических осложнений. Данные на 8-е сутки после родов: гемостазиограмма – изокоагуляция; гемоглобин – 94 г/л, эритроциты – $3,054 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $10,6 \times 10^9/л$, тромбоциты – $488 \times 10^9/л$. Родильница выписана с ребенком на 10-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача женской консультации.

Результаты анализа частоты развития жизнеугрожающих осложнений и критических факторов риска при массивных послеродовых кровотечениях демонстрируют, что назначение rFVIIa значительно повышает шансы на выживание, снижает заболеваемость и сохраняет фертильность

Таким образом, проведенный анализ данного клинического наблюдения свидетельствует о высоком гемостатическом эффекте препарата Коагил-VII отечественного производства в комплексном лечении массивного коагулопатического кровотечения у беременной с предлежанием и вращением плаценты. Комплексная инфузионно-трансфузионная программа лечения массивного кровотечения у таких пациенток с использованием современных технологий кровесбережения, с введением больших объемов СЗП, ингибиторов фибринолиза, активированного фактора свертывания VII, с тщательной подготовкой к оперативному вмешательству, мультидисциплинарный подход к терапии массивного кровотечения позволяют реализовать органосохраняющую тактику у женщин репродуктивного возраста с отягощенным акушерским

анамнезом, с нарушением плацентации, которые, несомненно, угрожаемы по развитию массивного коагулопатического кровотечения [35, 36]. Разработка методов лечения беременных с истинным вращением плаценты представляется чрезвычайно важной и актуальной, т.к. данная патология имеет тенденцию к увеличению в связи с высокой частотой операций кесарева сечения и сопряжена с высоким риском для жизни женщины из-за возможного развития массивного кровотечения [37]. Также следует подчеркнуть, что проведенная программа трансфузионно-инфузионного обеспечения данной больной с применением интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов в объеме 1 400 мл позволила избежать переливания донорских эритроцитсодержащих сред, что способствует профилактике постгемотрансфузионных осложнений, сокращению сроков пребывания в стационаре, сохранению качества жизни женщины с осложненным течением беременности. Следует заключить, что применение rFVIIa при жизнеугрожающем коагулопатическом кровотечении является важным дополнением к гемостатической терапии. Результаты анализа частоты развития жизнеугрожающих осложнений и критических факторов риска при массивных послеродовых кровотечениях демонстрируют, что назначение rFVIIa значительно повышает шансы на выживание, снижает заболеваемость и сохраняет фертильность [38, 39]. Низкий уровень побочных эффектов указывает на некоторый вынужденный риск по сравнению с преимуществами этого неинвазивного дополнительного метода в лечении пациенток с массивными акушерскими кровотечениями. Тем не менее необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для обоснования эффективности и безопасности rFVIIa в лечении трудно купируемых акушерских кровотечений.

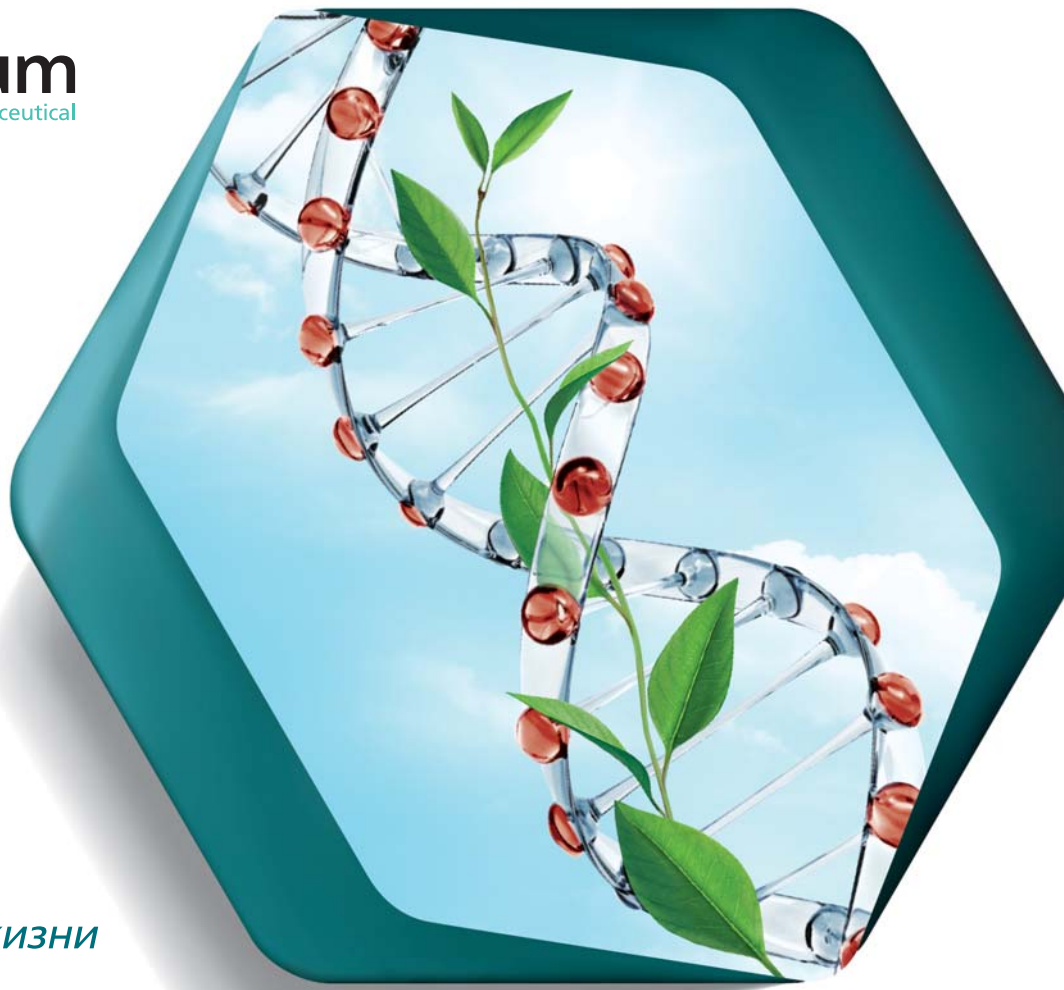


ЛИТЕРАТУРА

1. Say L et al. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). *Reproductive Health*, 2004, 1: 3-24.
2. Сурина М.Н., Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Зеленина Е.М. Погибшие и «Едва не погибшие» женщины от акушерских кровотечений: социально-гигиенические и клинико-анамнестические особенности. *Мать и дитя в Кузбассе*, 2014, 2: 137-141. / Surina M.N., Artymuk N.V., Marochko T.Yu., Zelenina E.M. Fatal and near-fatal cases of obstetric hemorrhage: the socio-sanitary and clinical-anamnestic specifics. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*, 2014, 2: 137-141.
3. Serov V.N., Sokolova Y.Y., Fedorova T.A., Fomin M.D., Серов В.Н., Соколова Ю.Ю., Федорова Т.А., Фомин М.Д., Соколов В.А., Рогачевский О.В. Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери в акушерской практике. *Акуш. и гин.*, 2005, 6: 14-17. / Sokolov V.A., Rogachevskiy O.V. et al. Infusion-transfusion therapy of hemorrhage in obstetric practice. *Akush. i Gin.*, 2005, 6: 14-17.
4. B-Lynch CB, Coker A, Laval AH et al. The B-Lynch surgical technique for control of massive postpartum hemorrhage. an Alternative to hysterectomy. Five cases reported. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, 104: 372.
5. Курцер М.А., Панин А.В. Сушевич Л.В. Перевязка внутренних подвздошных артерий как альтернатива гистерэктомии при массивных акушерских кровотечениях. *Акуш. и гинек.*, 2005, 5: 12-15. / Kurtser M.A., Panin A.V., Suschevich L.V. Internal iliac artery ligation as an alternative to hysterectomy in massive obstetric hemorrhage. *Akush. i Gin.*, 2005, 5: 12-15.
6. Habek D, Be arevich R. Emergency Peripartum Hysterectomy in a Tertiary Obstetric Center: 8-Year Evaluation. *Fetal Diagn Ther*, 2007, 22: 139-142.
7. Приказ МЗ РФ от 2.04.2013 № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и ее компонентов». / Order of the MH RF of 02.04.2013 No. 183n «On approval of guidelines for the clinical use of blood and its components.»
8. Kenet G et al. The treatment of traumatic bleeding by means of recombinant factor VII. *Lancet Research Letters*, 1999, 354: 9193.
9. Папаян Л.П. Особенности механизмов гемостаза при использовании рекомбинантного фактора VII у больных гемофилией. В кн.: Материалы I Всероссийского съезда гематологов, Москва, 16-18 апреля 2002 г. Проблемы гематологии и переливания крови. 2002, 1: 67. / Papayan L.P. Peculiarities of hemostatic mechanisms in application of recombinant factor VII in hemophilia patients.



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Реклама

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций.
1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

для ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН для СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

АО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.
www.generium.ru

- In: Proceedings of the I All-Russian Meeting of Hematologists, Moscow, April 16-18, 2002. Problems of Hematology and Blood Transfusion. 2002, 1: 67.
10. Munroe DM, Hoffman M, Oliver JA, et al. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Brit J Haematol*, 1997, 99: 542-7.
 11. Rao LV, Rapaport SI. Factor VIIa-catalysed activation of factor X independent of tissue factor: its possible significance for control of hemophilic bleeding for infused factor VIIa. *Blood*, 1990, 75: 1069-73.
 12. Ghorashian S, Hunt BJ. "Off-license" use of recombinant activated factor VII. *Elsevier Blood Reviews*, 2004, 18: 245-259.
 13. Logan AC, Yank V, Stafford RS. Off-label use of recombinant factor VIIa in U.S. hospitals: analysis of hospital records. *Ann Intern Med*, 2011, 154(8): 516-22.
 14. Johansson PI. Off-label use of recombinant factor VIIa for treatment of haemorrhage: results from randomized clinical trials. *Vox Sang*, 2008, 95(1): 1-7.
 15. Johansson PI. Off-label use of recombinant factor VIIa for treatment of haemorrhage: results from randomized clinical trials. *Vox Sang*, 2008, 95(1): 1-7.
 16. Magon N, Babu KM. Recombinant Factor VIIa in Post-partum Hemorrhage: A New Weapon in Obstetrician's Armamentarium. *N Am J Med Sci*, 2012, 4(4): 157-162.
 17. Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/ NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol*, 2012, 5(1): 57-63.
 18. Huber AW, Raio L, Alberio L et al. Recombinant human factor VIIa prevents hysterectomy in severe postpartum hemorrhage: single center study. *J Perinat Med*, 2011, 40(1): 43-49.
 19. Lavigne-Lissalde G, Aya G, Mercier F et al. The FVIIa reduces the rate of international second line therapies in severe primary postpartum haemorrhages resistant to uterotonics: a multicenter, randomized. Open controlled trial. Mat. XXIV Congress of the international society on thrombosis and haemostasis. Amsterdam. 2013: 103-104.
 20. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa Alvarez Santullano C, De Robertis E et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 2013, 30: 270-382.
 21. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Dept. of Reproductive Health and Research, WHO. 2013. 41 p.
 22. Royal college of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 52. 2009, (Minor revisions November 2009 and April 2011). 24 p.
 23. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.И. и соавт. Опыт успешного применения рекомбинантного фактора VIIa (новосевен) в терапии терминальных акушерских кровотечений. Кн. «Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии», М., 2005, с. 21-23. / Barkagan Z.S., Mamaev A.N., Morozova L.I. et al. Successful application of Recombinant Coagulation Factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of terminal obstetric hemorrhage. New medical technologies in obstetrics, gynecology and neonatology, M., 2005, p. 21-23.
 24. Федорова Т.А., Адамьян Л.В., Пырегов А.В., Рогачевский О.В. Гречишкина Н.Ф. Первый опыт применения рекомбинантного коагуляционного фактора VIIa в комплексной терапии массивного кровотечения у женщины с гигантской миомой матки. *Проблемы репродукции*, 2006, 12(1): 102-105. / Fedorova T.A., Adamian L.V., Pyregov A.V., Rogachevskiy O.V., Grechikhina N.F. The first experience with recombinant coagulation factor VIIa in combination therapy of massive bleeding in a woman with giant uterine myoma. *Problemy Reproduktsii*, 2006, 12(1): 102-105.
 25. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхай В.Б. Массивные акушерские кровотечения: от гистерэктомии к фармакотерапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2012, 2 (11): 23-28. / Momot A.P., Molchanova I.V., Tskhai V.B. Massive obstetric haemorrhage: from hysterectomy to pharmacotherapy. *Voprosy Gematologii/Oncologii i Immunopatologii v Pediatrii*, 2012, 2 (11): 23-28.
 26. Приказ МЗ РФ № 572н от 12.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». / Order of the MH RF № 572n of 12.11.2012 «On approval of the procedure of medical care in obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)».
 27. Клинический протокол «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» МЗ РФ от 29.05.2014 № 15-4/10/2-3881. / Clinical Protocol «Prevention, treatment and management algorithm for obstetric haemorrhage» MH RF of 29.05.2014 № 15-4/10/2-3881.
 28. Зоренко, В.Ю. Галстян Г.М., Полянская Т.Ю., Сампиев М.С., Северова Т.В., Коняшина Н.И., Грибкова И.В., Орел Е.Б., Гемдзыан Э.Г. Сравнение гемостатического действия препаратов рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2011, 4(10): 16-22. / Zorenko V.Y., Galstyan G.M., Polyanskaya T.Y., Sampiev M.S., Severova T.V., Konyashina N.I., Gribkova I.V., Oryol E.B., Gemdzyan E.G. Comparison of hemostatic effects of recombinant-activated coagulation factor VII. *Voprosy Gematologii/Oncologii i Immunopatologii v Pediatrii*, 2011, 4(10): 16-22.
 29. Самсонова Н.Н., Рыбка М.М., Лобачева Г.В., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Т.С. Щеголькова Т.С., Рогальская Е.А. Исследование эффективности и безопасности применения препарата Коагил-VII – Эптаког-альфа (активированный) при повышенной кровоточивости у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения. *Тромбоз гемостаз и реология*, 2012, 3(51): 52-56. / Samsonova N.N., Rybka M.M., Lobachyova G.V., Klimovich L.G., Kozar E.F., T.S. Schegolkova, Rogalskaya E.A. Study of the efficacy and safety of Coagil-VII – Eptacog-alfa (activated) in patients with increased bleeding undergoing surgery with cardiopulmonary bypass. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2012, 3(51): 52-56.
 30. Рыбка М.М., Самсонова Н.Н., Лобачева Г.В., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Рогальская Е.А. Эффективность и безопасность применения препарата Коагил-VII – Эптаког-альфа (активированный) при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у новорожденных и детей раннего возраста. *Тромбоз гемостаз и реология*, 2014, 1(57): 9-14. / Rybka M.M., Samsonova N.N., Lobachyova G.V., Klimovich L.G., Kozar E.F., Rogalskaya E.A. Efficacy and safety of Coagil-VII – Eptacog-alfa (activated) in surgery for congenital heart disease in infants and young children. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2014, 1(57): 9-14.
 31. Федорова Т.А., Стрельникова Е.В., Рогачевский О.В. Анализ многоцентрового применения коагуляционного рекомбинантного фактора VIIa в лечении массивных акушерских кровотечений. *Акуш. и гин.*, 2008, 4: 48-52. / Fedorova T.A., Strelnikova E.V., Rogachevskiy O.V. A study of multicenter application of recombinant coagulation factor VIIa in the treatment of massive obstetric hemorrhages. *Akush. i Gin.*, 2008, 4: 48-52.
 32. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И., Пырегов А.В., Тютюнник В.Л., Шмаков Р.Г. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с. / Serov V.N., Sukhikh G.T., Baranov I.I., Pyregov A.V., Tyutyunnik V.L., Shmakov R.G. Emergencies in obstetrics: a guide for physicians. M.: GEOTAR-Media, 2011. 784 p.
 33. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с. / Clinical guidelines. Akusherstvo i Ginekologiya. 4th ed., rev. and enl. Ed. by V.N. Serov, G.T. Sukhikh. M.: GEOTAR-Media, 2014. 1024 p.
 34. Гурьянов В.А., Пырегов А.В., Гельфанд Б.Р., Куликов А.В. Анестезия в акушерстве. Анестезиология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. с. 444-464. / Guryanov V.A., Pyregov A.V., Gelfand B.R., Kulikov A.V. Anesthesia in obstetrics. Anesthesiology. National Guidelines. Concise edition. Ed. by A. Bunyatyan, V.M. Mizikov. M.: Geotar-Media, 2015. p. 444-464.
 35. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Лукашина М.В., Штабникий А.М., Алексеева Т.В., Платицын И.В., Землянская Е.А. Истинное вращение плаценты (placenta accreta). Консервативная терапия. *Акушерство и гинекология*, 2011, 4: 25-29. / Kurtser M.A., Breslav I.Y., Lukashina M.V., Shtabnitsky A.M., Alekseeva T.V., Platitsyn I.V., Zemlyanskaya E.A. Placenta accreta. Conservative therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2011, 4: 25-29.
 36. Гусева О.И. Опыт использования рекомбинантных факторов свертывания крови в терапии массивных акушерских кровотечений. *Медицинский альманах*, 2013, 6(30): 45-48. / Guseva O.I. Experience in the use of recombinant clotting factors in the treatment of massive obstetric hemorrhage. *Meditsinskiy Almanakh*, 2013, 6 (30): 45-48.
 37. Латышкевич О.А. Вращение плаценты у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения. Органосохраняющие операции. Автореферат дис...на соискание уч. степени к.м.н. 2015, 22 с. / Latyshevich O.A. Placenta accreta in women with uterine scar after cesarean section. Organ-sparing surgery. Abstracts of PhD Med. thesis. 2015, 22 p.
 38. Phillips LE, McLintock C, Pollock W et al. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesthesia and Analgesia*, 2009, 109(6): 1908-1915.
 39. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*, 2010, 363(19): 1791-800.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

АНТИСЕПТИКОМ ОКТЕНИДИНА ДИГИДРОХЛОРИД

Одно из первых мест в структуре заболеваний женских половых органов в настоящее время занимает бактериальный вагиноз, который, по данным литературы, диагностируется у 30–57,6% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Бактериальный вагиноз – это инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся резким снижением или отсутствием лактофлоры и ее заменой на полимикробные ассоциации анаэробов и *Gardnerella vaginalis*, концентрация которых достигает 10^9 – 10^{11} КОЕ/мл вагинального отделяемого [3–5].

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, беременность, антисептик, октенидина дигидрохлорид.

O.N. VASILCHENKO, PhD in medicine, O.R. BAEV, MD, Prof.

Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

EFFECTIVENESS OF BACTERIAL VAGINOSIS THERAPY IN PREGNANT WOMEN BY OCTENIDINE DIHYDROCHLORIDE ANTISEPTIC

One of the first places in the structure of diseases of the female sexual organs is taken by bacterial vaginosis, which, by the literature data, is diagnosed in 30–57% of women of the reproductive age [1, 2]. Bacterial vaginosis is an infectious non-inflammatory syndrome characterized by a sharp reduction or lack of lactoflora and its replacement by polymicrobial associations of anaerobes and *Gardnerella vaginalis*, concentration of which achieves 10^9 – 10^{11} CFU/ml of vaginal discharge [3–5].

Keywords: bacterial vaginosis, pregnancy, antiseptic, octenidine dihydrochloride.

Прогрессирующее увеличение концентрации облигатно и факультативно анаэробных, условно-патогенных микроорганизмов в сочетании с потерей нормальной лактофлоры определяет особенности клинических проявлений этого состояния: характерным является повышенное количество выделений с характерным неприятным запахом при отсутствии типичных признаков воспалительной реакции.

Факторами риска развития бактериального вагиноза являются: перенесенные заболевания половых органов инфекционно-воспалительного характера; длительный или бесконтрольный прием антибактериальных препаратов; нарушения менструального цикла; наличие фоновых заболеваний шейки матки; длительное применение контрацептивов. В половине наблюдений бактериальный вагиноз сочетается с дисбактериозом кишечника.

Несмотря на то что бактериальный вагиноз часто протекает при отсутствии выраженных болезненных проявлений или вообще бессимптомно, тем не менее этот патологический процесс представляет собой высокий риск развития других заболеваний мочеполовой системы (эндометрит, сальпингоофорит, уретрит и др.), а также осложнений беременности (невынашивание, внутриутробное инфицирование).

Одним из ведущих микроорганизмов, входящих в состав нарушенного биоценоза при бактериальном вагинозе, является *Gardnerella vaginalis*. Данный микроорганизм обладает способностью формировать на поверхно-

сти слизистой влагалища биопленку (biofilm), т. е. конгломерат клеток в выделяемом ими внеклеточном полимерном веществе (внеклеточном матриксе). Способность формировать биопленку является формой существования подобных колоний, позволяющих им выживать и развиваться в условиях естественной конкуренции с другими микроорганизмами, формировать симбиотические сообщества и противостоять действию естественных защитных сил организма-хозяина или лечебных препаратов.

В связи с вышеизложенным своевременная диагностика и эффективное лечение бактериального вагиноза являются актуальной задачей для практического акушерства и гинекологии.

В терапии бактериального вагиноза традиционно применяют 2 группы препаратов: антибактериальные и антисептические. Антибиотики влияют только на бактерии, не включая вирусы и других представителей патогенной флоры. К тому же антибиотики не создают условий для развития лактобактерий – типичных представителей нормального биоценоза влагалища.

Ряд антибактериальных препаратов (пенициллины, тетрациклин, эритромицин) показал низкую эффективность при бактериальном вагинозе. Несколько более высокая эффективность у ингибитор-защищенных пенициллинов, а также препаратов с преимущественно антианаэробным действием (метронидазол, клиндамицин).

Однако применение антибактериальных препаратов нередко сопровождается развитием кандидозного вуль-

вовагинита, пероральный прием ведет к побочным реакциям, а также усугубляет дисбактериоз.

В связи с этим часто предпочтение отдается влажному пути лечения при бактериальном вагинозе, который по эффективности не уступает системной терапии. Кроме того, местный путь лечения предпочтителен у широкой категории пациенток (имеющих аллергии к антибиотикам, с дисбактериозом кишечника, беременные и кормящие женщины).

Этих недостатков фактически лишены антисептики, преимущество их использования состоит в том, что, кроме разнообразных бактерий, они убивают вирусы, грибы и простейшие, а также существенно не влияют на pH влагалищного секрета [6–10].

Среди антисептиков весьма эффективно зарекомендовал себя октенидина дигидрохлорид. Он обладает широким спектром действия: эффективен против грамположительных и грамотрицательных бактерий, гарднерелл, хламидий, микоплазм [11–14].

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения октенидина дигидрохлорида в лечении бактериального вагиноза у беременных.

Для проведения лечения нами был выбран препарат Октенисепт, который представляет собой готовый раствор, в 100 г которого содержится 0,1 г октенидина дигидрохлорида и 2,0 г феноксиэтанола, а также функциональные добавки.

Выбор данного препарата был обусловлен рядом его характеристик:

- 1) широким антимикробным спектром действия,
- 2) эффективностью подавления размножения микроорганизмов даже в большом разведении,
- 3) способностью колонизации лактобацилл, что важно для восстановления нормальной микрофлоры влагалища и является профилактикой рецидивов вагинальной инфекции,
- 4) быстрым (через 1 мин) наступлением антисептического эффекта,
- 5) способностью увлажнять слизистую оболочку,
- 6) безболезненной аппликацией, т. к. не содержит спирт,
- 7) отсутствием ограничений в применении с 16 нед. беременности.

Несмотря на то что бактериальный вагиноз часто протекает при отсутствии выраженных болезненных проявлений или вообще бессимптомно, тем не менее этот патологический процесс представляет собой высокий риск развития других заболеваний мочеполовой системы, а также осложнений беременности

Применялись флаконы Октенисепта по 50 мл с вагинальным аппликатором, позволяющим использовать его самостоятельно. Вагинальный аппликатор включает грушевидную часть, которая вводится во влагалище, и полую трубку с колпачком, который надевается на флакон. При

надавливании на колпачок аппликатора указательным пальцем препарат выступает из множества микроскопически малых отверстий на грушевидной части в виде очень тонких струй.

С целью оценки эффективности и переносимости препарата Октенисепт при лечении бактериального вагиноза нами были обследованы 120 беременных при сроке 36 нед. в возрасте от 18 до 44 лет.

Применение антибактериальных препаратов нередко сопровождается развитием кандидозного вульвовагинита, пероральный прием ведет к побочным реакциям, а также усугубляет дисбактериоз

Диагноз устанавливали на основании комплексной оценки критериев R. Amsel (1983) (не менее трех признаков) и результатов микроскопии влагалищных мазков по Граму (R.P. Nugent, 1991), а также культурального исследования отделяемого влагалища на факультативно-анаэробную и микроаэрофильную группы микроорганизмов, полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В качестве основного симптома при бактериальном вагинозе выступали обильные выделения из половых путей белого или серого цвета – 66 (40%), часто с неприятным запахом – 51 (30,9%). Беременные с длительно текущим заболеванием – 16 (9,7%) отмечали желто-зеленую окраску влагалищных выделений, а также их густую консистенцию. При осмотре в зеркалах выделения равномерно распределялись по стенкам влагалища и влагалищной части шейки матки. Другие жалобы: зуд – 13 (8%), нарушение мочеиспускания – 7 (4,8%). У 11 (6,6%) беременных жалобы отсутствовали.

Всем пациенткам назначали Октенисепт как монотерапию. Продолжительность лечения составляла 7 дней. В первый день лечения рекомендовали вводить вагинальный аппликатор глубоко во влагалище утром и вечером, а впоследствии один раз в сутки вечером и нажимать 10 раз подряд колпачок аппликатора. Эффективность терапии оценивали на основании клинических данных и результатов лабораторных исследований до и после лечения.

В процессе первых 2–3 дней лечения 14 (8,4%) беременных отметили ощущение незначительного «жжения» при введении препарата во влагалище. Однако к завершению курса ни одна пациентка жалоб не предъявляла. Ни в одном наблюдении не потребовалось прервать или отменить курс лечения в связи с непереносимостью или побочными эффектами.

Клинические симптомы бактериального вагиноза (повышенное количество выделений, неприятный запах, зуд и дизурические проявления) регрессировали в течение первых 3–4 дней лечения более чем в половине наблюдений. К окончанию курса лечения только 6 (3,6%) пациенток указывали на сохранение незначительно выраженных ощущений зуда.

До лечения при микроскопии влагалищного мазка количество лейкоцитов колебалось от 8 до 50 в поле зре-

ния, что соответствовало второй – 36 (43,2%) и третьей – 47 (56,4%) степени чистоты влагалищного содержимого. На этом фоне в посевах из цервикального канала у 58 (35,5%) беременных была выявлена *Candida albicans*, у 26 (15,7%) – *Staphylococcus epidermidis* в концентрации 10^6 КОЕ, у 23 (13,9%) – *Enterococcus faecalis* и у 31 (18,7%) – *Staphylococcus saprophyticus* 10^4 КОЕ. Также в 102 (61,8%) наблюдениях в большом количестве были выявлены ключевые клетки, в 16 (9,69%) определялись условно-патогенные штаммы уреоплазм, а в 13 (7,87%) – микоплазм, выявленные методами ПЦР. Лактобактерии отсутствовали у 45 (22,2%); в концентрации 10^2 КОЕ обнаружены у 38 (23,0%), 10^4 КОЕ – у 52 (31,5%), и только у 6 (3,6%) пациенток лактобактерии были выявлены в концентрации 10^5 КОЕ.

Клинико-лабораторная эффективность применения октенидина дигидрохлорида для лечения бактериального вагиноза у беременных составила 89,6%. При этом имела место высокая комплаентность и, что немаловажно в ситуации динамически развивающейся беременности, быстрота достижения результата

Анализ лабораторных данных показал, что через 1 нед. после проведенной терапии только у 17 (10,3%) пациенток был выявлен *Staphylococcus epidermidis*, у остальных отсутствовала условно-патогенная микрофлора и был отмечен рост титра лактобактерий. Таким образом, клинико-лабораторная эффективность применения октенидина дигидрохлорида для лечения бактериального вагиноза у беременных составила 89,6%. При этом

имела место высокая комплаентность и, что немаловажно в ситуации динамически развивающейся беременности, быстрота достижения результата.

Сопоставляя результаты нашей работы с данными других исследователей, следует отметить сходную эффективность терапии Октенисептом больных бактериальным вагинозом. Так, в исследовании М.А. Novakov et al. (2010) она составила 58% при 7-дневном курсе и 71% – при 14-дневном.

А. Swidsinski et al. (2015), проводя собственное исследование, подтвердили характерное формирование ассоциированных с бактериальным вагинозом биопленок методом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Учитывая сниженную способность проникновения антибактериальных препаратов к микроорганизмам в биопленке, применение антисептиков предполагает более высокую эффективность терапии. По данным этих авторов, 7-дневный курс местно применяемого октенидина дигидрохлорида оказался эффективным в 87,5% наблюдений, что совпадает с результатами нашей работы. В то же время авторы отмечают высокую частоту рецидивов заболевания через 6 мес. В нашем исследовании рецидивов не было, т. к. в течение последующих 4–5 нед. все беременные были благополучно родоразрешены. Осложнений в послеродовом периоде не было.

Таким образом, октенидина дигидрохлорид показал себя эффективным и безопасным средством лечения при бактериальном вагинозе у беременных, обладающим высокой комплаентностью. Применение влагалищной формы введения позволяет быстро купировать симптомы и достигнуть клинического и лабораторного выздоровления, что важно для лечения во время беременности. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012. 472 с. / Kira E.F. Bacterial vaginosis. M.: MIA, 2012. 472 p.
2. Pereira L, Chipato T, Mashu A et al. Randomized study of vaginal and neonatal cleansing with 1% chlorhexidine. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2011 Mar, 112(3): 234-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.09.009.
3. Sinha A, Sazawal S, Pradhan A et al. Chlorhexidine skin or cord care for prevention of mortality and infections in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015 Mar 5, 3: CD007835. doi: 10.1002/14651858.CD007835.pub2.
4. Novakov Mikic A, Budakov D. Comparison of local metronidazole and a local antiseptic in the treatment of bacterial vaginosis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2010 Jul, 282(1): 43-7. doi: 10.1007/s00404-009-1241-7.
5. Wiegand C, Abel M, Ruth P et al. pH influence on antibacterial efficacy of common antiseptic substances. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 2015, 28(3): 147-58. doi: 10.1159/000367632.
6. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза. *Фарматека*, 2005, 2(98): 20-24. / Tyutyunnik V.L. Pathogenesis, diagnostics and methods of therapy of bacterial vaginosis. *Farmateka*, 2005, 2 (98): 20-24.
7. Briesse V, Neumann G, Waldschläger J et al. Efficacy and tolerability of a local acting antiseptic agent in the treatment of vaginal dysbiosis during pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2011 Mar, 283(3): 585-90. doi: 10.1007/s00404-010-1414-4.
8. Haas DM, Morgan S, Contreras K. Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014 Dec 21, 12: CD007892. doi: 10.1002/14651858.CD007892.pub5.
9. Hadiati DR, Hakimi M, Nurdianti DS et al. Skin preparation for preventing infection following caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014 Sep 17, 9: CD007462. doi: 10.1002/14651858.CD007462.pub3.
10. Briesse V, Neumann G, Waldschläger J et al. Efficacy and tolerability of a local acting antiseptic agent in the treatment of vaginal dysbiosis during pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2011 Mar, 283(3): 585-90. doi: 10.1007/s00404-010-1414-4.
11. Welk A, Zahedani M, Beyer C et al. Antibacterial and antiplaque efficacy of a commercially available octenidine-containing mouthrinse. *Clin. Oral Investig.*, 2015 Nov 10. [Epub ahead of print].
12. Xu Z, Lai Y, Wu D et al. Antibacterial Effects and Biocompatibility of Titania Nanotubes with Octenidine Dihydrochloride/Poly(lactic-co-glycolic acid). *Biomed. Res. Int.*, 2015, 2015: 836939. doi: 10.1155/2015/836939.
13. Müller G, Langer J, Siebert J, Kramer A. Residual antimicrobial effect of chlorhexidine digluconate and octenidine dihydrochloride on reconstructed human epidermis. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 2014, 27(1): 1-8. doi: 10.1159/000350172.
14. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S et al. Polymicrobial Gardnerella biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2015 Mar, 291(3): 605-9. doi: 10.1007/s00404-014-3484-1.

ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ:

ИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ И ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Адекватное поступление микронутриентов в организм беременной женщины или женщины, планирующей беременность, является обязательным условием нормального течения беременности и развития плода. Ряд авторов показал эффективность витаминно-минеральных комплексов в снижении риска осложнений беременности, пороков развития плода и неблагоприятных отдаленных последствий для его здоровья. В данной статье представлен обзор последних данных, касающихся роли важнейших витаминов и минералов в профилактике пороков развития плода и осложнений беременности. Подробно разобраны последствия витаминного и минерального дефицита во время беременности и пути их восполнения. Помимо широко известных данных, также отмечено значение эпигенетических изменений в фетальном программировании, лежащем в основе развития многих заболеваний во взрослом возрасте, а также определяющем состояние здоровья не только ребенка, но и его потомства.

Ключевые слова: беременность, витаминodefицит, витаминно-минеральный комплекс.

K.T. MUMINOVA

VITAMIN MINERAL COMPLEXES AND PREGNANCY: WELL-KNOWN FACTS AND EVIDENCE-BASED DATA

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

Adequate micronutrient intake during pregnancy or periconceptional period is essential for physiological ongoing pregnancy and normal fetal development. Number of authors reported efficacy of vitamin mineral complexes in reducing the risks of pregnancy complications, fetal malformations and adverse long-term outcomes. This manuscript represents a detailed review of the latest data on the role of micronutrients in prophylaxis of fetal congenital abnormalities and pregnancy complications. Moreover, outcomes of micronutrient deficiency and the way of its replacement described, as well as the significance of epigenetic changes in fetal programming underlying a variety of adulthood diseases and determining child's and its offspring's wellbeing.

Keywords: pregnancy, vitamin deficiency, vitamin mineral complex.

Рождение здорового ребенка всегда являлось приоритетной задачей акушерства и перинатологии. В эпоху непрекращающихся открытий и крупномасштабных исследований в области медицины становится все более реальным предупреждение осложнений беременности и пороков развития плода.

Накапливающийся пул знаний подтверждает необходимость поддержания баланса витаминов и минералов в организме беременной или готовящейся к зачатию женщины. Необходимо малое количество микронутриентов для поддержания, по сути, метаболической активности целого организма, включая клеточные сигнальные пути, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и апоптоз, что регулирует рост, функции и гомеостаз. Эти фундаментальные биологические процессы дают возможность плоду развиваться на самых ранних этапах его жизни, с тем чтобы в последующем родиться здоровым. Витамины и минералы участвуют во взаимодействии между матерью, плацентой и плодом и способствуют нормальному развитию беременности.

Неадекватное поступление витаминов и микроэлементов ассоциировано со снижением вероятности зачатия, осложнениями беременности, нарушением развития и роста плода, что может привести к потере беременности, преждевременным родам, рождению детей с малыми

размерами к сроку гестации и врожденными пороками развития и отдаленным метаболическим нарушениям.

Здоровье будущей мамы и ее ребенка зависит от множества факторов: профессии, соматического анамнеза, условий окружающей среды и, конечно, питания. Учитывая то, что алиментарный фактор относится к модифицируемому, беременной необходимо соблюдать диету, чтобы обеспечить правильное развитие плода. Более того, питание будущей матери оказывает влияние на здоровье и качество жизни ее будущего ребенка. Эта идея впервые прозвучала в теории фетального программирования, предложенной английским ученым David Barker в 1999 г., которая в настоящее время находит все больше сторонников в научном мире [1]. Автор полагал, что предрасположенность человека к определенным заболеваниям является следствием воздействия различных условий окружающей среды на организм его матери на ранних и ответственных этапах формирования эмбриона/плода путем изменения его эпигенетики [2]. Эпигенетические изменения участвуют в регуляции экспрессии генов, однако нуклеотидная последовательность генома при этом не меняется. Механизмы эпигенетических изменений включают в себя метилирование ДНК, модификацию гистонов, длинные некодирующие РНК и микроРНК. Эпигеном плода подвержен изменениям на ранних ста-

диях развития. Таким образом, некие внешние причинные факторы приводят к изменению экспрессии генов, отвечающих за метаболические функции организма, не затрагивая последовательность ДНК. Важно отметить, что фетальное программирование может наследоваться в следующих поколениях [3]. Именно поэтому будущей маме так важно тщательно следить за своим питанием, поскольку отдаленные последствия недостаточного поступления витаминов и минералов к организму плода могут привести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, сниженной толерантности к глюкозе, эндокринным нарушениям и пищеварительным расстройствам у потомства.

Тенденция к витаминдефициту среди беременных женщин сохраняется повсеместно во всем мире. Во время беременности повышаются энергозатраты материнского организма, а следовательно, и потребность в микронутриентах. Так, распространенность железодефицита во всем мире составляет 15–20%, витамина А – 15% в странах с низким доходом, йода – 17–40% (в зависимости от страны проживания) [4].

Согласно рекомендациям Минздрава, витаминотерапию проводят при:

- периконцепционной профилактике;
- нормальном течении беременности;
- преждевременном прерывании беременности;
- преэклампсии;
- заболеваниях сердечно-сосудистой системы у беременных;
- воспалительных заболеваниях почек у беременных;
- физиологическом послеродовом периоде.

Существует множество биологических добавок и лекарственных средств, выпускаемых в различных формах (таблетки, капсулы, драже, саше и т. д.) и представляющих собой либо отдельные витамины и микроэлементы, либо их комбинации. Они предназначены для всех, кто не получает достаточное количество витаминов и минералов из пищи.

Многие исследователи подчеркивают важность назначения поливитаминов и минеральных комплексов беременным для поддержания нормального развития беременности и плода [5]. В крупном обзоре 2015 г., посвященном приему микронутриентов во время беременности, авторы заявляют о снижении риска рождения маловесных детей и детей, малых к сроку гестации, а также невынашивания беременности и антенатальной гибели плода [6].

ВИТАМИНЫ

Витамин В9 (фолиевая кислота)

Наибольшее внимание из всех микронутриентов уделяется **фолиевой кислоте (витамин В9)**.

Фолаты участвуют в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, дофамин).

Нарушение процессов синтеза и метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты в первую очередь отра-

жается на быстропролиферирующих клетках. Наиболее чувствительны к негативному влиянию фолатдефицита эмбриональные клетки. Расстройство работы генома эмбриональных клеток во время их деления и дифференцировки приводит к нарушению эмбриогенеза и формированию пороков развития у плода.

Фолиевая кислота расходуется не только на формирование тканей плода. Участвуя в синтезе ДНК, этот витамин является жизненно необходимым в обновлении и регенерации клеток тканей организма матери. Фолиевая кислота играет важную роль в формировании ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке. Поэтому недостаток фолиевой кислоты в период беременности может привести к ее преждевременному прерыванию [7]. Как уже указывалось, прием фолиевой кислоты также снижает частоту рождения маловесных детей [8]. Известно, что дети с малыми размерами к сроку гестации находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем, таких как инсульты, артериальная гипертензия и инсулин-независимый сахарный диабет [1].

Дефицит фолиевой кислоты может проявиться через 1–4 нед. в зависимости от особенностей питания и состояния организма. Ранние симптомы нехватки витамина В9 – это утомляемость, раздражительность, расстройства сна и потеря аппетита.

Экспериментальными данными показано, что прием фолиевой кислоты некоторое время перед зачатием и в течение беременности снижает риск появления дефектов нервной трубки у новорожденных на 50–80%

Выраженный дефицит витамина В9 приводит к развитию мегалобластной анемии. Стимулируя лейкоцитарный росток, фолиевая кислота также опосредованно влияет на иммунитет.

Уникальной является роль фолиевой кислоты в снижении частоты дефектов нервной трубки плода [8]. Фолиевая кислота участвует в синтезе ДНК и делении клеток, она абсолютно необходима для нормального развития нервной системы эмбриона. Экспериментальными данными показано, что прием фолиевой кислоты некоторое время перед зачатием и в течение беременности снижает риск появления дефектов нервной трубки у новорожденных на 50–80% [9], а также частоту врожденных пороков сердца, челюстно-лицевой области («волчья пасть»), anomalies мочеполовой системы и конечностей [10].

Поскольку зачатки нервной системы закладываются очень рано, в период от 15 до 28 дней после наступления беременности, принимать фолиевую кислоту рекомендуют еще до зачатия. Среднесуточная доза для беременных составляет 400–800 мкг. Однако при полиморфизме генов фолатного цикла, в частности при полиморфизме гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) [11], эта доза может быть увеличена, что будет описано ниже. Более того, согласно рекомендациям Королевского

общества акушеров и гинекологов (RCOG), следует увеличить дозу фолиевой кислоты среди пар, у родственников которых имеются пороки развития нервной трубки, у которых в предыдущей беременности диагностировали указанные пороки у плода, а также у женщин с ожирением.

Недавний крупный обзор показал, что при приеме витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолиевую кислоту, железо и йод, снижается риск антенатальной гибели плода [12]. Кроме того, прием фолиевой кислоты и витамина B12 повышает частоту живорожденных после ВРТ [13], снижает риск потери беременности [14] и врожденных пороков сердца у плода [15].

Дефицит фолиевой кислоты приводит к снижению уровня метилирования ДНК, одного из основных механизмов эпигенетики [16]. Фолиевая кислота, витамины B6, B12, B2 и холин – необходимые участники цикла одноуглеродного метаболизма, в котором образуются доноры метильных групп [17]. Этот факт становится еще более значимым в контексте теории фетального программирования. Таким образом, витамин B9 – это основной участник процесса метилирования ДНК плода, который наследует свои индивидуальные паттерны метилирования, обеспечивающие функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку в зависимости от условий питания матери.

Недостаток микронутриентов, вовлеченных в цикл одноуглеродного метаболизма, включая фолиевую кислоту, витамин B6 и B12, может быть одной из причин нарушенного гаметогенеза, оплодотворения и развития эмбриона еще до имплантации, процессов, связанных с повышенным системным и фолликулярным уровнем гомоцистеина [18]. Более того, возможно негативное влияние на метилирование ДНК и гистонов ооцита (и сперматозоида партнера) с отдаленными последствиями [19].

Учитывая высокую распространенность токсикоза на ранних сроках беременности, необходимо помнить о том, что пиридоксин уменьшает симптомы тошноты и в меньшей степени рвоты. Для плода же витамин B6 начинает играть важную роль начиная с 8-й недели беременности

Имеются данные о связи нехватки витаминов и минералов у матери и развитием расстройств аутистического спектра у ее потомства, хотя нет конкретных данных и рекомендаций на этот счет [20]. Крупное проспективное исследование популяции женщин в Норвегии показало снижение частоты данных расстройств у детей, рожденных от матерей, принимавших фолиевую кислоту в первом триместре беременности [21].

Учитывая крайне важную роль дефицита фолатов в репродукции, формировании здорового плода, профилактике гестационных осложнений, влияющих впоследствии на качество жизни женщины, Рабочая группа меж-

дународной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) рекомендовала всем женщинам, планирующим беременность, дополнительный прием фолиевой кислоты на протяжении как минимум 30 дней до зачатия и всего I триместра беременности.

Витамин B6 (пиридоксин)

Является водорастворимым витамином, потребность в котором во время беременности возрастает на 30%. Витамин B6 активирует различные пути метаболизма аминокислот, включая синтез нейротрансмиттеров (серотонин, норадреналин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)), а также синтез гема, поскольку входит в состав гемоглобина [22]. Таким образом, витамин B6 регулирует процессы торможения в нервной системе, а значит, уменьшает раздражительность и агрессивность. Дефицит витамина B6 проявляется симптомами дисфункции нервной системы, такими как нервозность, депрессия, периферическая нейропатия и судороги, спазмами в мышцах ног, а также возможным развитием микроцитарной анемии [22, 23]. Пиридоксин способствует лучшему усвоению магния. Кроме того, этот витамин активизирует процесс усвоения белков и жиров.

Учитывая высокую распространенность токсикоза на ранних сроках беременности, необходимо помнить о том, что пиридоксин уменьшает симптомы тошноты и в меньшей степени рвоты [24].

Для плода же витамин B6 начинает играть важную роль начиная с 8-й недели беременности. Пиридоксин необходим во время формирования центральной нервной системы плода. Имелись данные о снижении частоты некоторых пороков развития плода (расщелина верхней губы и неба, врожденные пороки сердца) при дополнительном приеме витамина B6 во время беременности [25, 26]. Однако в недавнем крупном обзоре, посвященном витамину B6 во время беременности, эти данные не подтвердились. В то же время было показано, что прием этого микронутриента снижает риск развития кариеса у беременных [27]. Учитывая данные о взаимосвязи между преждевременными родами и воспалением периодонта, следует по-новому взглянуть на состояние ротовой полости у беременных.

Витамин B12 (цианобаламин)

Витамин B12 участвует в образовании эритроцитов, нервной регуляции и синтезе ДНК.

При применении витаминно-минеральных комплексов, содержащих витамин B12, отмечалось снижение частоты гипертензивных расстройств во время беременности. Особенно это важно в предупреждении риска развития преэклампсии. Сочетанный прием аспирина и микронутриентов с витамином B12 потенцировал этот эффект [28].

Витамин B12 играет большую роль в процессах овуляции, поэтому необходим для наступления беременности. Недостаток этого вещества может привести либо к отсутствию овуляции, либо к прекращению развития оплодотворенной яйцеклетки, что ведет к выкидышу на ранней

стадии беременности. Есть данные, что терапия витамином В12 во многих случаях увеличивает вероятность успешного зачатия.

Витамин В12 является важным участником метаболизма фолатов, поэтому при его недостатке также отмечается повышенный риск дефектов нервной трубки [29].

Как оказалось, недостаток фолиевой кислоты и витамина В12 закономерно приводит к увеличению уровня гомоцистеина, что имеет отдаленные последствия для интеллектуального развития детей: у них наблюдаются худшие показатели языковых навыков и визуально-пространственных представлений [30].

Витамин РР (никотинамид)

Никотинамид, водорастворимая форма витамина В3, участвует в более чем 200 ферментативных реакциях в организме, включая образование АТФ, поскольку является неотъемлемой частью никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и НАДФ*Н. Особенно чувствительна к недостатку данного витамина кожа, что нашло свое отражение в применении никотинамида в лечении различных заболеваний кожи, включая пеллагру, атопический дерматит и немеланомный рак кожи. Более того, при приеме никотинамида отмечено уменьшение пигментации, количества морщин и снижение иммуносупрессии, вызванной воздействием ультрафиолетовых лучей [31]. Никотинамид также обладает нейропротективным и антиоксидантным действием [32].

Витамин Н (биотин, витамин В7)

Биотин способен производиться кишечной микрофлорой, но этого недостаточно для обеспечения потребности организма в витамине Н. В среднем дневная норма потребления биотина – 30–100 мкг. Суточная потребность в биотине у беременных и кормящих женщин увеличивается на 20 мкг. Потребность в биотине также возрастает при длительном лечении антибиотиками, которые подавляют кишечную микрофлору, продуцирующую биотин.

Биотин улучшает функциональное состояние нервной системы и желудочно-кишечного тракта, играет важную роль в углеводном обмене, участвуя в синтезе глюкокиназы и взаимодействуя с инсулином, что, в свою очередь, способствует утилизации глюкозы клетками. Также участвует в синтезе гликогенов, накапливаемых в печени и мышцах углеводов, и в глюконеогенезе, в котором 16 из 22 аминокислот являются субстратом для синтеза глюкозы. Кроме того, он участвует в метаболизме жирных кислот. В организме при нехватке биотина повышается уровень глюкозы и холестерина в крови. Незаменим во множестве метаболических реакций, в которых также участвуют фолиевая и пантотеновая кислоты и витамин В12.

Наиболее распространено применение биотина в косметологии. Витамин В7 содержит серу, которая играет важную роль в здоровье волос, ногтей и кожи. Явными признаками дефицита витамина Н являются выпадение волос, появление перхоти, излишне жирная или чрезмерно сухая кожа.

Фолиевая кислота, витамины группы В и цикл одноуглеродного метаболизма

Эпигенетика стала центральной темой биологических исследований, посвященных раннему развитию и различным заболеваниям. Эпигенетические изменения можно охарактеризовать как наследуемые изменения в экспрессии генов без изменения последовательности ДНК. В отличие от генетических изменений химические модификации ДНК и хроматина являются динамическими и наблюдаются в течение всей жизни человека. В то же время они подвержены точной и координированной регуляции на определенных этапах развития.

Факторы окружающей среды, такие как питание отца и матери, могут влиять на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, оказывая воздействие на эмбриогенез и дальнейшее развитие, что приводит к формированию предрасположенности к хроническим заболеваниям. Сформировалось даже направление исследований под названием «нутритивная эпигеномика».

Основные механизмы эпигенетики включают метилирование ДНК и гистонов, которые лежат в основе регуляции экспрессии генов и стабильности генома.

Цикл одноуглеродного метаболизма происходит в цитоплазме, митохондриях и ядре клетки. Его основная функция заключается в продукции и переносе одноуглеродных остатков для синтеза пуринов, тримидилата и реметилирования гомоцистеина.

Фолиевая кислота в виде полиглутаматов поступает в организм с пищей и затем гидролизует до моноглутаматов, образуя 5-метил-тетрагидрофолат под воздействием фермента МТГФР. 5-метилтетрагидрофолат поступает в клетки организма и участвует в биологических процессах: циклах клеточной репликации и метилирования.

Цикл метилирования включает трансформацию аминокислоты метионин, поступающей в организм с продуктами животного происхождения (мясом, молоком и яйцами), в S-аденозилметионин и затем в гомоцистеин. S-аденозилметионин (SAM) – донор метила для всех клеточных метилтрансфераз, метилирующих различные субстраты (дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК и гистоны). После отдачи метильной группы SAM конвертируется в S-аденозил гомоцистеин, SAH, который в последующем гидролизует до гомоцистеина.

SAM является сильным ингибитором МТГФР и направляет цикл в сторону синтеза ДНК. Таким образом, низкая концентрация SAM приводит к реметилированию гомоцистеина до метионина, а затем к образованию SAM.

Часть гомоцистеина метаболизируется при участии V_6 -зависимого фермента цистатионинсинтазы и выводится почками, а часть повторно метилируется и превращается в метионин, что ведет к возобновлению клеточного цикла метилирования. Метилирование гомоцистеина происходит за счет метильных групп поступившего в клетки моноглутамата 5-метилтетрагидрофолата, которые транспортируются с помощью В12-зависимого фермента метионинсинтазы. Таким образом, фолаты обеспечивают постоянное снабжение метильными группами циклы метилирования.

После участия в цикле метилирования 5-метилтетрагидрофолат вновь превращается в полиглутаматы фолиевой кислоты. Полиглутаматы участвуют в другом, не менее важном процессе обмена веществ: обеспечивают цикл синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты и клеточную репликацию.

Избыток накапливающегося в организме гомоцистеина под воздействием фолиевой кислоты и цианкобаламина (витамина B12) подвергается обратному метилированию с образованием метионина или под воздействием пиридоксина (витамина B6) необратимо превращается в следующие продукты обмена – цистеин и глутатион.

Реметилирование гомоцистеина до метионина осуществляется двумя путями: фолатзависимым и бетаинзависимым. В фолатзависимом пути в качестве донора метильной группы, необходимой для превращения гомоцистеина в метионин, используется 5-метилтетрагидрофолат-активная форма фолиевой кислоты. Катализирует данную реакцию фермент метионинсинтаза, а коферментом при этом выступает витамин B12 [33–35]. Для превращения избытка гомоцистеина в метионин необходимы высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолата). Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, – 5,10-МТГФР. Снижение активности этого фермента – одна из основных причин накопления гомоцистеина в организме. Для превращения гомоцистеина в цистеин путем реакции транссульфирования необходим фермент цистатионинсинтаза, кофактором которого служит витамин B6 (пиридоксальфосфат). В качестве основных источников указанных витаминов-кофакторов выступают пищевые продукты [36–38].

Гомоцистеин – метаболит, оказывающий одновременно атеросклеротическое и тромбоваскулярное действие. Он накапливается внутри клеток в повышенных количествах и поступает во внеклеточное пространство, а затем в кровь. Развивается гипергомоцистеинемия. Повышенные концентрации гомоцистеина цитотоксичны, и основным местом повреждающего действия бывает внутренняя стенка артерий – интима, покрытая эндотелием. Гомоцистеин повреждает стенки сосудов, образуются разрывы эндотелия. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку, что способствует повышенному тромбообразованию. Присутствие гомоцистеина в крови в современной мировой литературе называют не иначе как независимым фактором риска тромбоваскулярной болезни, если уровень циркулирующего в крови гомоцистеина превышает 8–10 мкмоль/л [39–41]. Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатым тонким механизмом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который объективно нарушается, в т. ч. и при патологическом повышении прокоагулянтных свойств крови – при тенденции к тромбообразованию. Нарушение плацентарной функции при этом возникает в результате микротромбозов в межвор-

синчатом пространстве и сосудах плаценты и сопутствующего тромбофилии дисбаланса между тромбоксаном A₂ и простаглинном, приводящим к спазму спиральных артерий и резкому повышению резистентности сосудистого русла матки.

Гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, приводящей к привычной потере беременности, преэклампсии различной степени тяжести, хронической плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода, задержки роста плода, отслойки плаценты и др. [42, 43]. Нередко тяжелое состояние беременной или дистресс плода приводят к досрочному родоразрешению.

Таким образом, гипергомоцистеинемия на поздних сроках беременности сопровождается высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности.

В связи со свободным переходом гомоцистеина через плаценту избыточное содержание гомоцистеина может обладать также тератогенным действием, привести к формированию анэнцефалии и spina bifida (развитие серьезных неврологических нарушений, приводящих к пожизненной инвалидности и преждевременной смерти).

По последним данным, прием витамина С отдельно или в составе витаминно-минеральных комплексов во время беременности снижает риск отслойки плаценты, преждевременного разрыва околоплодных оболочек, а также ассоциирован с увеличением гестационного срока во время родоразрешения

Концентрация фолатов в плазме и эритроцитах закономерно снижается, начиная с 18-й нед. гестации до 8-й нед. послеродового периода, параллельно отмечается такое же равномерное увеличение концентрации гомоцистеина [44].

При недостаточной активности МТГФР (генетически детерминированная гипергомоцистеинемия) отмечается неполноценный процесс трансформации фолиевой кислоты в активную форму 5-метилтетрагидрофолата. С этим связано фолатдефицитное состояние, приводящее к повышению уровня гомоцистеина, несмотря на прием фолиевой кислоты в стандартных дозах (400 мг/сут).

Метафолин – биологически активная форма, всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, в т. ч. фермента МТГФР. Метафолин непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах – репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты и циклах метилирования. Применение активной формы фолатов в виде 5-метилтетрагидрофолата (метафолин) позволяет корректировать сниженную, генетически обусловленную ферментативную активность.

Дефицит фолатов может усугубить развитие анемии, поскольку для нормального эритропоэза необходимо

достаточное количество фолатов, витамина B12 и железа. Дефицит фолатов и/или витамина B12 приводит к нарушению деления кроветворных клеток, что сопровождается развитием анемии. При мутации/полиморфизме генов ферментов фолатного цикла (МТГФР, метионинсинтазы, метионинсинтазы-редуктазы) прием синтетической фолиевой кислоты малоэффективен и зачастую маскирует недостаточность витамина B12, с которым связана деятельность фермента метионинсинтазы, ответственного за перенос метильной группы фолатов в циклы метилирования. Наиболее серьезным последствием этого бывает повреждение метилирования миелина – белка, обеспечивающего проводимость нервных импульсов. Синтетические фолаты приводят к восстановлению нормального гемопоэза и лечению анемии, но восстановление процессов метилирования не происходит. В результате происходят необратимое разрушение миелина и быстрое прогрессирование неврологической симптоматики: от депрессии к когнитивным расстройствам и болезни Альцгеймера.

Активность ферментов, участвующих в метилировании и деметилировании генома во время эпигенетического импринтинга, зависит от поступления и доступности фолатов, что подчеркивает значимость роли диеты матери в эпигенетическом программировании развития плода [45]. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, ассоциирован с нарушением клеточного метаболизма и стабильности генома. Полиморфизмы МТГФР C677T и A1298C, два наиболее изученных варианта гена, связаны с аутизмом, лейкемией и колоректальным раком [46].

Метионинсинтаза редуктаза, MTRR, участвует в реметилировании гомоцистеина до метионина. Аллель *MTRR* 66G ассоциирован с повышенным риском дефекта нервной трубки при недостаточном потреблении витамина B12 [46].

Витамины группы B, являясь коэнзимами во множестве клеточных реакций, играют важную роль в функционировании митохондрий. Тиамин (витамин B1) участвует в цикле трикарбоновых кислот, рибофлавин (витамин B2) – в дыхательной цепи. НАД⁺Н, синтезированный из витамина B3, необходим в цикле окислительного фосфорилирования. Пантотеновая кислота (витамин B5) и биотин (витамин B7) обеспечивают метаболизм глюкозы и окисление жирных кислот [47].

Витамин С (аскорбиновая кислота)

Витамин С считается одним из самых мощных антиоксидантов. Он участвует в регуляции восстановительных процессов, ускоряет обмен и усвоение фолиевой кислоты и железа, способствует укреплению иммунитета, обладает противовоспалительным, антиагрегантным и ангиопротекторным действием.

Стоит напомнить, что витамины С и Е участвуют в биосинтезе белков соединительной ткани, а именно коллагена и эластина – опорных компонентов хрящей, костей, стенок сосудов. Следовательно, витамин С препятствует возникновению растяжек на коже и варикозного расши-

рения вен – проблем, связанных с неполноценностью или недостатком коллагена.

По последним данным, прием витамина С отдельно или в составе витаминно-минеральных комплексов во время беременности снижает риск отслойки плаценты, преждевременного разрыва околоплодных оболочек, а также ассоциирован с увеличением гестационного срока во время родоразрешения [48]. Эти результаты отчасти, вероятно, связаны с ангиопротекторным действием витамина С, что выражается в предотвращении ломкости сосудов и укреплении сосудистой стенки.

Витамин Е (токоферол)

Витамин Е является жирорастворимым витамином, наиболее активной формой которого является альфа-токоферол. Он обладает во многом схожими свойствами с витамином С.

Антиоксидантное действие витамина Е защищает ткани и клетки от свободнорадикального окисления. Так, была показана его роль в профилактике атеросклероза. Кроме того витамин Е обладает противовоспалительным действием, вероятно, за счет которого отмечено снижение частоты бронхиальной астмы у потомства [49, 50].

Как и витамин С, токоферол участвует в синтезе коллагена и эластина, способствуя сохранению эластичности и упругости кожи. К тому же витамин Е обладает иммуномодулирующим действием.

Токоферол является не только антиоксидантом, но и антигипоксантом, что объясняется его способностью стабилизировать митохондриальную мембрану и экономить потребление кислорода клетками. Следует отметить, что из всех клеточных органелл митохондрии наиболее чувствительны к повреждению, т. к. в них содержится больше всего легко окисляющихся ненасыщенных липидов. Вследствие мембраностабилизирующего эффекта витамина Е в митохондриях увеличивается сопряженность окислительного фосфорилирования, образование АТФ и креатинфосфата. Важно также отметить, что витамин Е контролирует биосинтез убихинона – компонента дыхательной цепи и главного антиоксиданта митохондрий.

Дефицит витамина Е особенно опасен для доношенных детей. Нехватка этого вещества вызывает у них нарушения зрения и сопровождается гемолитической анемией. Риск возникновения этих заболеваний у доношенных детей при дефиците витамина Е также достаточно велик.

Витамин Е способствует васкуляризации плаценты предположительно за счет стимулирующего влияния на синтез ангиогенных факторов, таких как VEGF [51].

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

Железо

Железо входит в состав гемоглобина, белка-переносчика кислорода в тканях. Во время беременности за счет увеличения объема циркулирующей крови развивается физиологическая гемодилюция, вследствие чего увеличивается число эритроцитов, что требует большего количе-

ства железа. Поэтому важно поддерживать должный уровень гемоглобина в организме будущей мамы.

Более 20 лет назад было отмечено, что у женщин, не принимающих железосодержащие препараты во время беременности, особенно в третьем триместре, вероятность развития анемии составляет 21 против 10% среди женщин, принимающих железо [52]. Как известно, анемия является фактором риска неблагоприятных исходов для матери (например, преэклампсия, повышение смертности), плода (маловесность при рождении, недоношенность) и потомства (метаболический синдром и даже шизофрения) [53–55].

Существует отрицательная взаимосвязь между уровнем железа и размером плаценты. Зрелая плацента способна адаптироваться к поступлению микронутриентов в организм матери как и к потребностям в них плода. Основным механизмом является изменение площади поверхности плаценты, толщины барьера между материнской и плодовой циркуляцией, числа и типа транспортеров нутриентов, скорости кровотока, метаболизма, синтеза гормонов [56, 57]. Было обнаружено, что при сниженном поступлении витаминов и минералов увеличивается экспрессия генов нутриент-специфичных транспортеров для некоторых нутриентов, переносимых против градиента концентрации (фолиевая кислота, железо, цинк) [57–60]. Вероятно, наиболее ярким примером является апрегуляция генов плацентарных рецепторов трансферрина и транспортера металлов-1 в зависимости от степени насыщенности организма железом [57, 60].

Как уже было отмечено, существует положительная корреляция между приемом железа на ранних сроках беременности и массой при рождении [53]. Недавнее исследование, проведенное в Великобритании, показало, что уровень ферритина менее 15 мкг/л в сроке 12 нед. гестации является наиболее значимым предиктором рождения детей, малых к сроку гестации (отмечено увеличение риска в 2 раза). Более того, увеличение уровня гемоглобина на каждые 10 г/л в первой половине беременности снижало риск рождения таких детей на 30%, а уровень гемоглобина менее 110 г/л увеличивал этот же риск в 3 раза [61].

Стресс матери или плода, вызванный гипоксией или недостаточным уровнем железа, может привести к выбросу плацентарного кортикотропин-рилизинг-гормона, в результате чего нарушается метаболизм макронутриентов [62]. Недостаточное количество железа в организме ребенка ассоциировано с повышенной частотой детской смертности, худшими показателями интеллектуального развития и способностью к обучению [63].

Нехватка железа во время беременности является фактором риска атонических маточных кровотечений.

При хорошо сбалансированной диете из расчета 2 500 ккал/сут за день в организм поступает около 15 мг железа, однако этот минерал имеет свою особенность: усваивается не более 10% от принятой дозы. Поэтому при дневной норме для беременных 3 мг общее поступление железа в организм должно быть не меньше 30 мг, включая то, что содержится в пище.

Важно помнить о влиянии железа на усвоение других витаминов и минералов. Так, витамин С улучшает усвояемость железа, поэтому во многих таблетках они представлены вместе. С другой стороны, цинк, кальций и медь конкурируют с железом в кишечнике за всасывание, поэтому принимать их вместе не стоит. Более того, мясо, рыба и птица способствуют всасыванию негемового железа.

Йод

Йод – необходимый микроэлемент для нормальной работы щитовидной железы матери, а после 18 нед. – и плода. Гормоны щитовидной железы, в состав которых входит йод, отвечают за обмен веществ и рост малыша. Во время беременности потребность в йоде возрастает более чем на 50%. Основные причины указанных изменений включают усиление почечного клиренса, повышенное потребление йода для синтеза гормонов щитовидной железы, накопление йода в плаценте (15–30 мкг за всю беременность) и в организме плода (100–300 мкг, в основном в щитовидной железе), постепенное увеличение уровня связанного T_4 и T_3 на 50%. Поскольку Российская Федерация относится к странам с йод-дефицитом, принимать его нужно обязательно. Согласно последним рекомендациям ВОЗ, суточная потребность в йоде составляет 300 мкг/сут.

Дефицит йода во время беременности может привести к задержке развития, выкидышу или врожденному кретинизму у ребенка, а у матери могут произойти изменения в щитовидной железе (зоб).

Выраженный дефицит йода приводит к врожденному гипотиреозу и необратимому повреждению мозга у потомства, вплоть до кретинизма [64]. Последствия йод-дефицита зависят от дебюта и степени тяжести гипотиреоза. Стоит отметить, что поступление должного количества этого микроэлемента до наступления или на ранних сроках беременности исключает возможность развития кретинизма у плода, увеличивает массу при рождении, снижает риск перинатальной и младенческой смертности, а также улучшает показатели развития детей на 10–20% [65].

Однако стоит помнить, что чрезмерное потребление йода приводит к повышению концентрации ТТГ и антител к тиреопероксидазе и к щитовидной железе, особенно у молодых женщин [66].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

В связи с тем, что потребление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) во время беременности повышает их уровень в крови женщины и ее ребенка (выделяясь с молоком матери), важно назначать беременным витаминно-минеральные комплексы, содержащие омега-3 жирные кислоты [67].

Уже давно доказана роль омега-3 ПНЖК в профилактике тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний за счет ангиопротективного, противовоспалительного и антиагрегантного действия [68]. Появляется все больше данных, доказывающих протективное действие ПНЖК. Так, недавно был показан иной механизм их действия,

закрывающийся в уменьшении выраженности оксидативного стресса как у матери, так и у новорожденного [69].

Омега-3 ПНЖК играют важную роль в формировании и функционировании головного мозга, влияя на проницаемость мембран, нейротрансмиссию и экспрессию генов [70]. В последнее время все чаще говорится о взаимосвязи между пренатальной концентрацией омега-3 ПНЖК и умственными способностями детей, выражающейся в более высоких показателях интеллектуального развития [71]. Более того, недавно была обнаружена связь между снижением соотношения омега-3 к омега-6 ПНЖК и повышением частоты расстройств аутистического спектра у потомства [72], а также худшими показателями социально-коммуникационного развития у детей [73].

Среди множества омега-3 кислот, играющих важную роль в строении и функционировании сетчатки, именно докозагексаеновой кислоте (ДГК) отводится определяющая роль. ДГК составляет основную структурную часть фоторецептора сетчатки, включая в себя более 50% фосфолипидов двуслойной мембраны сетчатки. Таким образом, в клетках сетчатки концентрация ДГК наибольшая и от нее зависит ферментативная активность мембраны фоторецепторов и их функция. ДГК важна для дифференцировки фоторецепторов и активности родопсина, пигмента, необходимого для передачи фотосигналов на фоторецепторы. Более того, было показано, что ДГК влияет на функционирование нейронов, встраиваясь в мембрану клеток серого и белого вещества, которые являются первичной зрительной корой и высшим аналитическим центром. Ученые детально изучили роль ДГК в функционировании зрительных центров, оптического тракта и зрительного нерва. Оказалось, что прием ДГК матерью во время беременности и в период лактации повышал точность зрения у детей [74].

Помимо очевидного влияния на зрительные способности, ДГК также задействована в механизме фетального программирования заболеваний взрослого возраста, поскольку является участником цикла одноуглеродного метаболизма [75].

Принимая во внимание частоту послеродовой депрессии, стоит отметить положительное влияние омега-3 ПНЖК на симптомы депрессивных расстройств [76]. Как это ни удивительно, но многие психиатрические заболевания имеют схожие патогенетические механизмы с сердечно-сосудистыми заболеваниями: эндотелиальную дисфункцию, повышение уровня гомоцистеина, усиленную продукцию провоспалительных цитокинов [77]. Кроме того, предполагают, что действие омега-3 ПНЖК может также опосредоваться за счет участия в нейрогенезе и пластичности мозга [78].

РОЛЬ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Таким образом, учитывая накапливающуюся базу доказательных данных, назначение витаминно-минеральных комплексов беременным женщинам или женщи-

нам, планирующим беременность, является необходимой мерой для создания оптимальных условий для нормального развития беременности и плода.

Витаминно-минеральные комплексы Фемибион Наталкер 1 и 2 (Фемибион 1 и 2) уникальны по своему составу и направлены на поддержание необходимых концентраций микронутриентов для создания благоприятного фона для развития беременности.

Фемибион 1 применяется при планировании и в течение первых 12 нед. беременности. В его состав входит 9 микронутриентов, а в качестве одного из вспомогательных веществ используется оксид железа. Фемибион 2 принимают с 13-й недели беременности и до конца периода лактации.

Состав Фемибиона тщательно подобран согласно основам взаимодействия между витаминами и минералами для лучшего усвоения и тех и других.

Дефицит витамина Е особенно опасен для недоношенных детей. Нехватка этого вещества вызывает у них нарушения зрения и сопровождается гемолитической анемией

В препаратах Фемибион Наталкер 1 и 2 содержатся витамины группы В, С, Е, РР, йод и фолаты. В Фемибион Наталкер 2 также содержится 200 мг ω -3-докозагексаеновой жирной кислоты, защищенной от окисления дополнительным количеством витамина Е. Фемибион, в состав которого входят все витамины группы В, способствует не только восстановлению цикла синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты и лечению анемии, но и цикла метилирования, что улучшает неврологический статус женщины и плода.

Важно отметить, что Фемибион Наталкер, помимо синтетической фолиевой кислоты, также включает уже активную форму фолиевой кислоты – 5-метилтетрагидрофолат, которая позволяет обеспечить достаточную дотацию фолатов независимо от активности ферментных систем. У женщин с генетическим полиморфизмом фермента МТГФР дополнительный прием фолатов проводится не только на прегравидарном этапе и в I триместре, но и на протяжении всей беременности, а также до полугода послеродового периода.

Для накопления клетками минимально достаточного количества фолатов, обеспечивающего профилактику осложнений беременности и пороков развития у плода, требуется 3–4 мес. Поэтому именно этот срок необходим для проведения предгестационной подготовки и приема фолиевой кислоты обоими супругами. Дополнительный прием фолатов до и после зачатия достоверно снижает риск преждевременных родов и частоту рождения детей с низкой массой тела, причем в прямой зависимости от длительности приема до наступления беременности. У женщин, дополнительно принимающих фолиевую кислоту более года до наступления беременности, риск преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела снижается на 60–70% по сравнению с 30–50% при

приеме фолатов менее года до зачатия. В популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, охватившем около 110 000 беременных, убедительно показано, что только стартовая терапия фолатами в прегравидарном периоде позитивно влияет на течение и исход беременности, тогда как начало приема фолатов после наступления беременности такого эффекта не имеет.

В связи с высокой распространенностью гиповитаминозов и недостатка минералов в российской популяции для обеспечения потребности организма матери и плода в микронутриентах необходимо назначение оптимального по своему составу витаминно-минерального комплекса Фемибион.

ВИТАМИНЫ В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ

Рвота беременных. При частой рвоте и снижении аппетита значительно страдает питание беременной женщины. В таких случаях особенно важно обеспечить дотацию необходимых микронутриентов, тем более что явления раннего токсикоза может облегчить прием витамина B6.

Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Резекция желудка, толстой или тон-

кой кишки. Для адекватного поступления витаминов и минералов в организм матери важно состояние желудочно-кишечного тракта. При воспалительных изменениях нарушается абсорбция питательных веществ, а резекция любого участка желудочно-кишечного тракта ведет к уменьшению площади всасывания, что в итоге сказывается на здоровье женщины и плода.

Многоплодная беременность. Энергетические затраты и потребность в микронутриентах организма женщины возрастают. Для поддержания энергетического баланса и нормального развития беременности женщинам с многоплодной беременностью особенно рекомендован прием витаминно-минеральных комплексов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение сбалансированных витаминно-минеральных комплексов, к которым относится Фемибион Наталкер 1 и 2, не только обеспечивает формирование здорового плода, но и минимизирует риски осложнений беременности, а также эпигенетического импринтинга на будущие поколения. А это – залог здорового генофонда нации.



ЛИТЕРАТУРА

- Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nut*, 2001. 4(2B): 611-24.
- Geraghty AA, Lindsay KL, Alberdi G et al. Nutrition During Pregnancy Impacts Offspring's Epigenetic Status-Evidence from Human and Animal Studies. *Metab Insights*, 2015, 8(Suppl 1): 41-47.
- McKay JA, Mathers JC. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 202(2): 103-18.
- Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP et al. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(5): 274-89.
- Pannia E, Cho CE, Kubant R et al. Role of maternal vitamins in programming health and chronic disease. *Nutr Rev*, 2016, 74(3): 166-80.
- Rautiainen S, Manson JE, Lichtenstein AH, Sesso HD. Dietary supplements and disease prevention – a global overview. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(7): 407-20.
- Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. *Гинекология*, 2014, 16(4). / Kuznetsova I.V., Kononov V.A. Folic acid and its role in female reproduction. *Gynecology*, 2014, 16(4).
- Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP et al. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(5): 274-89.
- Громова О.А., Трошин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии. РСЦ ЮНЕСКО, 2009, Москва. / Gromova O.A., Troshin I.Y. Application of folic acid in obstetrics and gynecology. RCC UNESCO, 2009, Moscow.
- Molloy AM, Kirke PN, Brody LC et al. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food nutrition bulletin*, 2008, 29 (Suppl.2): 101-11.
- Wolski H, Kocięcka M, Mrozikiewicz AE et al. Coexistence of the 677C>T and 1298A>C MTHFR polymorphisms and its significance in the population of Polish women. *Ginek Pol*, 2015, 86(10): 742-7.
- Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 5.
- Gaskins AJ, Afeiche MC, Wright DL et al. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction. *Obstet Gynecol*, 2014, 124: 801-9.
- Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol*, 2014, 124: 23-31.
- Czeizel AE, Vereczkey A, Szabo I. Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: a national population-based case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 193: 34-9.
- Rampersaud G, Kauwell G, Hutson AD et al. Genomic DNA methylation decreases in response to moderate folate depletion in elderly women. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72: 998-1003.
- Anderson O, Sant K, Dolinoy D. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism, and DNA methylation. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(8): 853-859.
- Steegers-Theunissen RP, Twigt J, Pestinger V & Sinclair KD. The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism. *Hum. Reprod. Update*, 2013, 19: 640-655.
- Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 2007, 104: 19351-19356.
- Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int. J. Epidemiol*, 2014, 43(2): 443-64.
- Suren P, Roth C, Bresnahan M et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*, 2013, 309: 570-577.
- Chaney SG. Chapter 27: Principles of nutrition II: Micronutrients. Section 27.6: Energy releasing water soluble vitamins. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 2002, 5th Edition: 1148-53.
- Pietrzik Bailey, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacok*, 2010, 8(49): 535-548.
- Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 9.

25. Krapels IP, van Rooij IA, Ocke MC. et al. Maternal dietary B vitamin intake, other than folate, and the association with orofacial cleft in the offspring. *European Journal of Nutrition*, 2004, 43(1): 7-14.
26. Czeizel AE, Puho E, Banhidy F, Acs N. Oral pyridoxine during pregnancy: potential protective effect for cardiovascular malformations. *Drugs*, 2004, 5(5): 259-69.
27. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 6.
28. Browne JL, Klipstein-Grobusch K, Franx A, Grobbee DE. Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Novel Application of the Polypill Concept. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(6): 59.
29. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food nutrition bulletin*, 2008, 29(Suppl.2): 126-31.
30. Ars CL, Nijs IM, Marroun HE et al. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *Br J Nutr*, 2016: 1-9.
31. Kim NH, Kirsner RS. Nicotinamide in Dermatology. *Expert Rev Dermatol*, 2010, 5: 23-9.
32. Williams A, Ramsden D. Nicotinamide: a double edged sword. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11: 413-20.
33. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*, 1990, 1: 228-37.
34. Мандоева С.С., Суханова Г.А., Подзолкова Н.М. и соавт. Влияние гипергомоцистеинемии на репродуктивные потери и ее коррекция во время беременности. *Гематология и трансфузиология*, 2009, 6: 34-37. / Mandoeva S.S., Sukhanova G.A., Podzolkova N.M. et al. Hyperhomocysteinemia effect on reproductive losses and its correction during pregnancy. *Hematology and transfusiologia*, 2009, 6: 34-37.
35. Титов В.Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жидкости. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2007, 4: 6-15. / Titov V.N. Biochemical endothelium markers and its role in union of functionally different pools of intercellular medium and intravascular fluid pool. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2007, 4: 6-15.
36. Озолина Л.А., Ефимов В.С., Абдулраб А.С. и соавт. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2003, 4: 26-29. Ozolina L.A., Efimov V.S., Abdulrab A.S. et al. *Russian Herald of Obstetrician-Gynecologist*. 2003, 4: 26-29.
37. McNulty H, Pentieva K, Hoey L et al. Nutrition throughout life: folate. *Int J Vitam Nutr Res*, 2012, 5(82): 348-54.
38. Jacob Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(2): 702-706.
39. Ефимов В.С. Али Цакалоф. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбозов и атеросклероза. *Лабораторная медицина*, 1999, 2: 44-47. / Efimov V.S., Ali Tsakalov. Homocysteinemia in pathogenesis of thrombovascular disease and atherosclerosis. *Laboratory Medicine*, 1999, 2: 44-47.
40. Кашежева А.З., Ефимов В.С. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии. *Тромбоз гемостаз и реология*, 2001, 1(5): 14-18. / Kazhesheva A.Z., Efimov V.S. Pharmaceutical hyperhomocysteinemia origin. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*, 2001, 1(5): 14-18.
41. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of trans-sulfuration. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 2001: 2007-2056.
42. Murphy MM, Fernandez-Ballart JD. Homocysteine in pregnancy. *Clin. Chem.*, 2011, 9(60): 741-745.
43. Hogeveen M, Blom HJ, den Heijer M. Maternal homocysteine and small for gestational age offspring: systematic review and meta-analysis. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 2012, 1(95): 130-136.
44. Milman N, Byg KE, Hvas AM et al. Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol*, 2006, 76: 200-5.
45. van Engeland M, Weijenberg MP, Roemen M et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Res*, 2003, 63: 3133-3137.
46. Ouyang S, Li Y, Liu Z et al. Association between MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms and maternal risk for neural tube defects: a meta-analysis. *Gene*, 2013, 515(2): 308-12.
47. Depeint F, Bruce WR, Shangari N et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact*, 2006, 163(1-2): 94-112.
48. Rumbold A, Ota E, Nagata C и соавт. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 9.
49. Allan KM, Prabhu N, Craig LC et al. Maternal vitamin D and E intakes during pregnancy are associated with asthma in children. *The European respiratory journal*, 2015, 45: 1027-36.
50. Lodge CJ, Dharmage SC. Breastfeeding and perinatal exposure, and the risk of asthma and allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(3): 231-6.
51. Zingg JM, Meydani M, Azzi A. α -tocopheryl phosphate – an activated form of vitamin E important for angiogenesis and vasculogenesis? *Biofactors*, 2012, 38: 24-33.
52. Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull*, 1991.
53. Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NA et al. Dietary iron intake during early pregnancy and birth outcomes in a cohort of British women. *Hum Reprod*, 2011, 26: 911-19.
54. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81: 1218-22.
55. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW et al. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65: 1136-44.
56. Fowden AL, Moore T. Maternal-fetal resource allocation: co-operation and conflict. *Placenta*, 2012, 33(Suppl. 2): 11-15.
57. Sandovici I, Hoelle K, Angiolini E, Constancia M. Placental adaptations to the maternal-fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming. *Reprod. Biomed. Online*, 2012, 25: 68-89.
58. Antony AC. In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 85: 598-603.
59. Donangelo CM, King JC. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients*, 2012, 4: 782-798.
60. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr. Rev.*, 2013, 71: 35-51.
61. Zijp IM, Korver O, Tijburg LB. Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2000, 40: 371-98.
62. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and pre-term birth. *J. Nutr.*, 2001, 131: 581-589.
63. De-Regil LM, Jefferds ME, Sylvetsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, 12.
64. Andersson M. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. World Health Organization [online], 2007.
65. Zimmermann MB. The Importance of Adequate Iodine during Pregnancy and Infancy. *World Rev Nutr Diet*, 2016, 115: 118-24.
66. Pedersen IB, Knudsen N, Carle A et al. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol*, 2011, 75: 120-126.
67. Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C et al. Nutrition and Health Lifestyle (NUHEAL) Study Group. Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(5): 1392-1400.
68. Kotwal S, Jun M, Sullivan D et al. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 808-818.
69. Kajarabille N, Hurtado JA, Peña-Quintana L. Omega-3 LCPUFA supplement: a nutritional strategy to prevent maternal and neonatal oxidative stress. *Matern Child Nutr*, 2016.
70. Lauritzen L, Hansen HS, Jørgensen MH et al. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res*, 2001, 40(1-2): 1-94.
71. Steer CD, Lattka E, Koletzko B et al. Maternal fatty acids in pregnancy, FADS polymorphisms, and child intelligence quotient at 8 y of age. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(6): 1575-1582.
72. Steenweg-de Graaff J, Tiemeier H, Ghassabian A et al. Maternal Fatty Acid Status During Pregnancy and Child Autistic Traits The Generation R Study. *American Journal of Epidemiology Advance Access*, 2016.
73. Strain JJ, Yeates AJ, van Wijngaarden E et al. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 mo of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101(3): 530-537.
74. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA Supplementation of Infant Formula and Visual Acuity. *Pediatrics*, 2013, 131(1): 262-272.
75. Wadhvani NS, Pisal HR, Mehendale SS et al. A prospective study of maternal fatty acids, micronutrients and homocysteine and their association with birth outcome. *Matern Child Nutr*, 2015, 11(4): 559-73.
76. Grosso G, Pajak A, Marventano S и соавт. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta- et al соавт. Hopelessness, depression, and early markers of endothelial dysfunction in U.S. adults. *Psychosom Med*, 2010, 72: 613-619.
78. Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging*, 2004, 8: 163-174.

П.В. БУДАНОВ¹, д.м.н., профессор, А.А. ЧУРГАНОВА¹, к.м.н., З.М. МУСАЕВ¹, д.м.н., профессор, В.С. ФЛОРОВА¹, Л.С. ХРАМОВА², к.м.н., Е.Г. ПИЦХЕЛАУРИ¹, к.м.н.

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

² Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы

ПРОФИЛАКТИКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Полиэтиологичность плацентарной недостаточности и формирования задержки внутриутробного роста плода требует постоянного совершенствования подходов к терапии. Дефицит магния приводит к нарушению метаболизма плаценты, формированию устойчивого психоэмоционального дистресса. Применение препаратов магния в комплексном лечении плацентарной недостаточности позволяет в большинстве наблюдений (85%) нормализовать гемодинамические показатели в системе «мать – плацента – плод». Проблема антенатальной нейропротекции мозга плода представляет актуальную и сложную проблему современного акушерства, что требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного роста плода, система «мать – плацента – плод», дефицит магния, витамина В6.

P. V. BUDANOV¹, MD, Prof., A. A. CHURGANOVA¹, PhD in medicine, Z. M. MUSAIEV¹, MD, Prof., V. S. FLOROVA¹, L. S. KHROMOVA², PhD in medicine, E. G. PITSKHELAURI¹, PhD in medicine

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Yudin Municipal Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department

PREVENTION OF UNFAVOURABLE PERINATAL OUTCOMES OF PLACENTAL INSUFFICIENCY AND INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

Polyetiologicity of placental insufficiency and formation of the intrauterine growth restriction require permanent improvement of approaches to therapy. Magnesium deficit leads to placenta metabolism disturbance, formation of stable psychoemotional distress. Application of magnesium drugs in a complex therapy of placental insufficiency allows in a majority of observations (85%) normalization of hemodynamic values in the system “mother-placenta – fetus”. The problem of antenatal neuroprotection of the fetal brain is an urgent and complex problem of modern obstetrics, which requires performance of further studies.

Keywords: placental insufficiency, intrauterine growth restriction, system “mother-placenta-fetus”, magnesium deficit, vitamin B6 vitamin.

Современная нутрициология базируется на индивидуализированном подходе к диагностике и компенсации скрытых дефицитов витаминов и микронутриентов [1, 2]. Распространенность гипомagneзмии в общей популяции составляет 14,5%, а субоптимальный уровень магния обнаружен у 33,7% [3, 4]. Современные клинические исследования доказывают, что 30% россиян получают в день менее 70% от суточных потребностей железа и магния [3–5]. Недостаточность магния занимает лидирующую позицию у женщин, превышая 40% (рис. 1).

Чаще всего дефицит магния клинически проявляется симптомами неспецифических признаков «болезни цивилизации» XXI века: дисфункцией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нервной, сосудистой и эндокринной систем и скелетных мышц [6–8]. Магний нормализует работу нервной системы, оказывает благоприятное воздействие на сердце, способствует расширению сосудов и снижению артериального давления. Дефицит магния приводит к стрессам, синдрому хронической усталости, гипертонии, сосудистым заболеваниям (рис. 2).

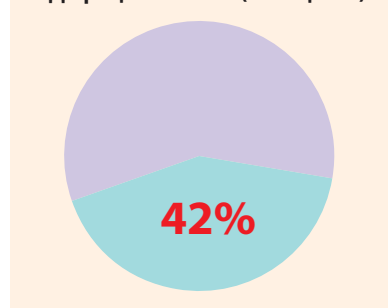
Развитие устойчивого психоэмоционального дистресса, связанного с дефицитом магния, негативно отражается на центральной регуляции стрессорных гормонов, увеличивая риск осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов [7, 8, 10–12].

Дефицит магния не имеет патогномичных клинических признаков. При этом распространенность дефицита магния в популяции достигает 42%. Полисимптомность этого состояния позволяет на основании клинической картины с большой долей вероятности заподозрить дефицит магния.

В нейрехимии стало классическим воззрение на магний как на ион с четкими нейроседативными свойствами, т. к. магний – это природный изоляционный материал на пути проведения нервного импульса. Известна роль дефицита магния при бронхиальной астме, сердечных аритмиях, гипертонической болезни, опухолях, заболеваниях иммунной природы и неврологических болезнях. Все основные компоненты триады минимальной мозговой дисфункции у детей – моторный дефицит, дефицит внимания (обязательный компонент синдрома хронич-

Рисунок 1. Гендерзависимый дефицит магния

Дефицит магния (женщины)



ческой усталости) и неконтролируемое поведение во время стресса могут зависеть от содержания магния в организме [6, 9, 10, 11].

По данным Института питания РАМН, потребность в магии взрослого человека составляет 300–400 мг/сут. При этом в молодом возрасте у лиц, занимающихся физическим трудом, у спортсменов, беременных и кормящих женщин потребность в магии может возрастать (дополнительно на 150 мг/сут) [5].

С физиологической точки зрения до 53% магния концентрируется в костной ткани, дентине и эмали зубов и около 20% – в тканях с высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень). Только 10% всего магния в организме человека находится вне клеток, и 90% магниевых ионов концентрируются внутри клеток в форме «Mg²⁺ – АТФ» (30% в митохондриях, 50% в цитоплазме и 10% в ядре). У здорового человека концентрация магния в сыворотке крови поддерживается в достаточно узком диапазоне (норма 0,7–1,1 ммоль/л). Этот внеклеточный магний находится в непрерывном обмене с магниевыми запасами костей и мышечной ткани. Сбалансированная диета должна содержать ≈400 мг магния в сутки, из которого адсорбируется, как правило, около 200 мг [3, 5, 7, 9].

Проградиентно с увеличением срока беременности и во время родов концентрация магния в сыворотке крови матери снижается, а у эмбриона/плода – повышается. Магний принимает участие в обмене фосфора, синтезе АТФ, регуляции гликолиза, построении костной ткани. Ионы магния необходимы при синтезе ДНК.

Трофобласт является наиболее активно реплицирующейся клеточной структурой. Обеспечение микро-нутриентного благополучия клеток на этапе первой и второй волны инвазии трофобласта приводит к нормальному функционированию рибосом и связыванию с ними информационной РНК – ключевого механизма биосинтеза белка. Трофобласт участвует в активном транспорте ионов магния, что приводит к повышенному содержанию магния в крови плода по сравнению с кровью матери.

Снижение внутриклеточной концентрации магния не только уменьшает успешность инвазии трофобласта, но и отражается на эффективности роста тканей эмбриона/плода. Дефицит магния приводит к увеличению риска невынашивания, преэклампсии, плацентарной недостаточности, патологического прелиминарного периода, дискоординированной родовой деятельности. Уровень магния при эклампсии может снизиться в 9 раз.

В клинических исследованиях и экспериментах установлено, что дефицит магния при беременности может быть причиной задержки внутриутробного развития плода, повреждения мозга и ухудшения выживаемости новорожденных [6, 9–11].

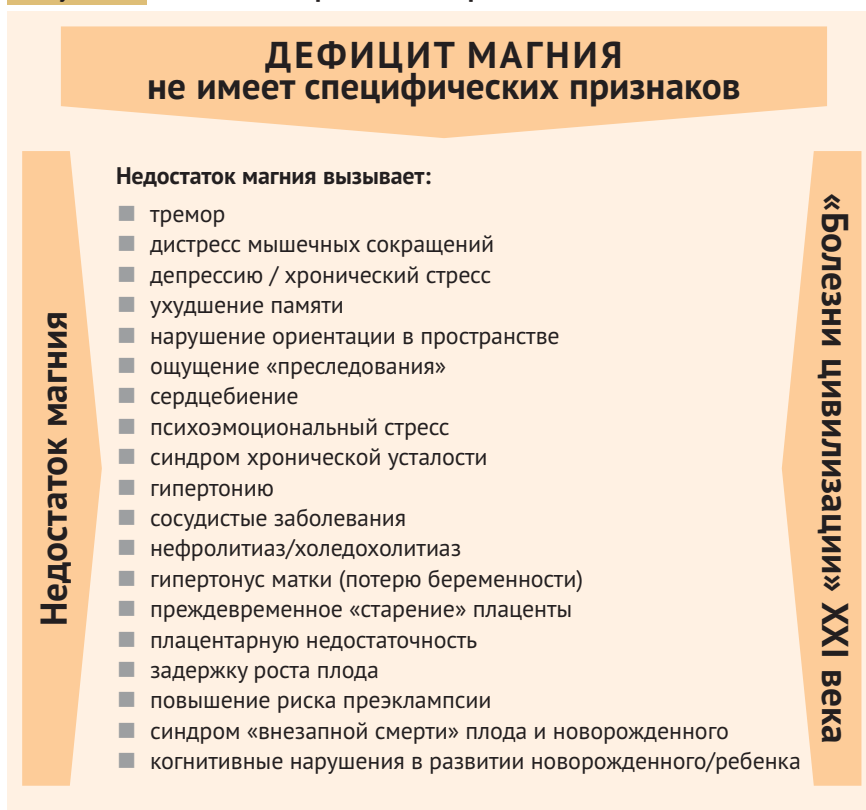
Чаще всего дефицит магния клинически проявляется симптомами неспецифических признаков «болезни цивилизации» XXI века: дисфункцией желудочно-кишечного тракта, нервной, сосудистой и эндокринной систем и скелетных мышц

Известно, что гипомagneзиемия приводит к изменению механических свойств артерий. Возникновение гистологических изменений при сывороточном дефиците магния всегда будет ухудшать механические свойства соединительной ткани (прочность, эластичность), что во время беременности будет являться важным фактором развития преэклампсии.

К основным причинам дефицита магния в организме относят:

- снижение потребления (диетические ограничения, термическая обработка продуктов, избыток углеводов и жиров в рационе);
- повышенная потребность (стресс, физическое перенапряжение, гиподинамия, периоды роста, беременность и лактация, после вирусных и бактериальных заболеваний);

Рисунок 2. Клинические проявления дефицита магния



- нарушение абсорбции магния в кишечнике, связанное с заболеваниями ЖКТ;
- повышенное выведение почками при заболеваниях мочевой системы;
- эндокринная патология (гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, гиперальдостеронизм, диабет);
- терапия лекарственными препаратами (глюкокортико-стероидами, цитостатиками, аминогликозидами).

Для оценки содержания магния в организме используют различные методики:

- внутриклеточное определение содержания магния в эритроцитах и мононуклеарах;
- исследование уровня магния в волосах;
- определение экскреции магния с мочой (нагрузочная проба);
- оценка концентрации магния в плазме крови (норма – 0,7–1,1 ммоль/л).

Наиболее распространено определение концентрации магния в плазме крови, однако его клиническое значение ограничено. Поскольку Mg^{2+} – внутриклеточный ион, его концентрация в сыворотке малоинформативна для оценки его общего количества в организме и диагностики наличия или отсутствия магниевых дефицита. Только наличие гипомagneмии свидетельствует о дефиците Mg^{2+} . При скрытом (внутриклеточном) дефиците этот показатель остается в пределах нормы [3].

Во время беременности необходимость в магии прогрессирует, а его дефицит может привести к осложненному ее течению на всех сроках гестации. Из данных литературы известно, что при дефиците магния риск преждевременных родов, развития преэклампсии и плацентарной недостаточности (ПН) увеличивается. Такая закономерность обусловлена тем, что на этапе второй волны инвазии трофобласта и формирования системы «мать – плацента – плод» (МПП) наибольший уровень магния необходим именно плаценте, которая продуцирует более 150 белков и гормонов, 70% из которых являются магниевыми [4, 13].

Дефицит магния приводит к увеличению риска невынашивания, преэклампсии, плацентарной недостаточности, патологического прелиминарного периода, дискоординированной родовой деятельности. Уровень магния при эклампсии может снизиться в 9 раз

ПН и задержка внутриутробного роста плода (ЗРП), несмотря на все достижения акушерства и перинатологии до сих пор занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Частота ПН и ЗРП достигает 45%, заболеваемость новорожденных превышает 800%, а перинатальная смертность колеблется от 24 до 180%. Внутриутробное страдание плода приводит к нарушению адаптации новорожденных в неонатальном периоде, задержке психомоторного развития детей, формированию ментальных и когнитивных дисфункций [13–15].

Раннее выделение факторов риска ПН, ее профилактика (превентивная терапия) и лечение является важной задачей для формирования здорового поколения. Патогенетическое лечение ПН возможно только на этапе плацентации. В патогенезе ПН, также как и преэклампсии, основным является дисфункция эндотелия [16]. При этом имеется три эндотелиальные системы: матери, плаценты и плода. Дисфункция сосудисто-тромбоцитарного звена при ПН сопоставима с преэклампсией и приводит к метаболическим нарушениям в системе МПП и к гипотрофии плода.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения магния и витамина В6 в комплексной терапии, направленной на профилактику и лечение ПН. Магний оказывает положительное действие на плацентацию, маточно-плацентарное кровообращение, поэтому показано его назначение в составе лечения ПН и гипотрофии плода. Установлен параллелизм между концентрацией магния в сыворотке крови, миометрии и плаценте. Магний хорошо сочетается также с ангиопротекторами, ангиоактивными средствами (пентоксифиллин, дипиридамол, мельдоний, актовегин и др.), с антиоксидантами – витаминами Е, С, группы В.

Для проведения оценки эффективности препарата магния в составе комплексного лечения ПН, нами было проведено комплексное обследование 124 беременных женщин, составляющих группу высокого риска по развитию ПН и ЗРП в сроке 16–40 нед. Основанием для отбора служило наличие различной экстрагенитальной и акушерско-гинекологической патологии в анамнезе, выявление патологических значений кровотока в маточных, спиральных артериях, артерии пуповины и ее терминальных ветвях по данным доплерометрического исследования на сроке гестации 16–17 нед. [13, 18, 19].

После предварительного обследования все пациентки были рандомизированы на 2 группы. Основную группу составили 90 пациенток, которые, кроме общепринятых схем профилактики, получали магний и витамин В6 на протяжении всей беременности по 2 таблетки (1 таблетка: магния лактата дигидрат 470 мг, что эквивалентно содержанию Mg^{2+} 48 мг, пиридоксина гидрохлорид 5 мг) 3 р/сут. Группу сравнения составили 34 пациентки, которые получали только препараты, улучшающие тканевой метаболизм: актовегин в виде драже по 200 мг 3 р/сут курсами по 3 нед. в сроки беременности 16–19, 24–27 и 32–35 нед. При нарушении показателей гемодинамики в спиральных и маточных артериях в обеих группах дополнительно назначались дезагреганты.

В настоящее время гиподиагностика – основная ошибка врачей в странах Западной Европы и Северной Америки, в которых медицина перешла на коммерческую основу. К сожалению, уровень магния чаще всего определяют в реанимации и при ведении интенсивной терапии. Во время беременности, гипомagneмического питания и хронического стресса нельзя недооценивать важ-

ность достоверного установления диагноза «недостаточность магния» (Е61.2). Определение уровня магния в различных биосубстратах предоставляет врачу информацию, важную для разработки стратегии успешного ведения пациента. Однако с учетом коморбидности диагноза «недостаточность магния» (Е61.2) и принадлежности обследованных пациентов к группам высокого риска перинатальных осложнений (гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод в 16–17 нед.) определение уровня магния в моче, слюне и волосах не проводилось.

В настоящее время гиподиагностика – основная ошибка врачей в странах Западной Европы и Северной Америки, в которых медицина перешла на коммерческую основу. К сожалению, уровень магния чаще всего определяют в реанимации и при ведении интенсивной терапии

Средний возраст обследованных женщин группы сравнения составил $27,5 \pm 0,4$ года (здесь и далее все средние численные значения даны как $M \pm SD$) с индивидуальными колебаниями от 16 до 40 лет. Количество перво- и повторнородящих среди обследованных пациенток группы сравнения составило 20 (58,8%) и 14 (41,2%) соответственно.

Средний возраст обследованных беременных основной группы составил $26,1 \pm 5,5$ лет с индивидуальными колебаниями от 18 до 43 лет и достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе сравнения ($p < 0,05$). Первородящих было 58 (64,4%), повторнородящих – 32 (35,6%) женщины.

Таким образом, средний возраст и паритет родов обеих групп обследованных пациентов достоверно не отличался ($p > 0,5$).

При анализе особенностей анамнеза достоверных различий между пациентками основной группы и группы сравнения выявлено не было ($p > 0,5$; табл. 1). ПН и ЗРП в анамнезе отмечалась у 4 (11,8%) беременных группы сравнения и 10 (11,0%) основной группы ($p > 0,5$).

В таблице 1 представлены основные анамнестические факторы риска ПН и ЗРП:

Допплерометрический контроль эффективности терапии оценивали 1 раз в 4 нед.

Оценка отдаленных результатов психомоторного развития у 93 детей (30 – группа сравнения и 63 – основная группа) в возрасте от 6 мес. до 1 года проводилась методом анкетирования и с помощью метода электроэнцефалографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении маточно-плацентарного, плодового и внутриплацентарного кровообращения у беременных группы высокого риска развития ПН были получены следующие данные. Достоверных различий в показателях индекса резистентности и систоло-диастолического отно-

шения в исследуемых сосудах у пациенток основной группы и группы сравнения выявлено не было. Повышение систоло-диастолического отношения в спиральных артериях миометрия и терминальных ветвях артерии пуповины в среднем на $2,4 \pm 0,3$ нед. предшествовало регистрации патологических кривых скоростей кровотока в маточных артериях и артерии пуповины. При анализе степени выраженности повышения сосудистого сопротивления в системе мать-плацента-плод в 16–17 нед. беременности в основной группе, по сравнению с неосложненной беременностью [4, 14], было установлено, что наибольшее повышение периферической сосудистой резистентности у беременных с нарушением маточно-плацентарного кровообращения происходит в спиральных артериях (на 40,5%), в то время как в маточных – на 19,7% ($p < 0,05$).

Аналогично наибольшее повышение сосудистого сопротивления происходит в терминальных ветвях артерии пуповины на 44,4 и 22,7% соответственно ($p < 0,05$) [4, 14]. Полученные нами данные свидетельствуют о комбинации гемодинамических нарушений в системе МПП у пациенток группы высокого риска развития ПН и ЗРП. Вероятно, подобные изменения связаны с развитием вторичной плацентарной недостаточности, развивающейся во время второй волны инвазии трофобласта (14–16 нед. гестации).

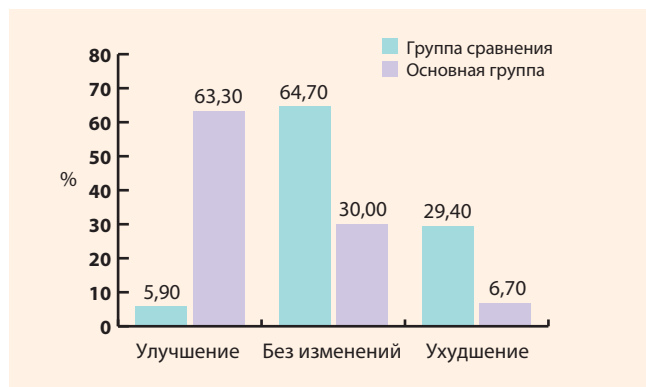
При детальном анализе динамики показателей сосудистого сопротивления в системе МПП на фоне проводимой медикаментозной коррекции были получены следующие данные (рис. 3).

На рисунке 3 представлена динамика изменений показателей кровотока в системе МПП у пациенток группы сравнения и основной группы от момента первого доплерометрического исследования (в 16–17 нед. беременности) до срока родоразрешения. Только у 5,9% беременных группы сравнения произошло улучшение показателей маточно-плацентарной и плодовой гемодинамики, в то время как в основной группе аналогичный показатель составил 63,3%.

Таблица 1. Анамнестические факторы риска плацентарной недостаточности и задержки роста плода у обследованных пациентов

Фактор риска	Основная группа (n = 90)	Группа сравнения (n = 34)
Невынашивание беременности	21,1% (n = 19)	20,6% (n = 7)
Преэклампсия	23,3% (n = 21)	26,5% (n = 9)
Внутриутробная инфекция	8,9% (n = 8)	8,8% (n = 3)
Бесплодие, ассоциированное с ановуляцией	14,4% (n = 13)	14,7% (n = 5)
Экстрагенитальная патология (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, патология почек, миастения)	37,8% (n = 34)	38,2% (n = 13)
Нарушения гемостаза	54,4% (n = 49)	47,1% (n = 16)

Рисунок 3. Динамика изменений показателей кровотока в системе «мать – плацента – плод» у пациенток группы высокого риска развития ПН



Ухудшение показателей маточно-плацентарно-плодового кровообращения в группе сравнения отмечалось в 29,4%, а у пациентов, получавших магний и витамин В6 (основная группа), – только в 6,7%. Частота тяжелых нарушений кровотока в группе сравнения по классификации А.Н. Стрижакова и соавт. (1991) составила 23,6%, в т. ч. II степени – 17,7% и III степени – 5,9% (рис. 3). При назначении терапии, включавшей магний и пиридоксин, нарастание степени тяжести нарушений гемодинамики в системе МПП произошло в 6,7% наблюдениях, причем частота II степени составила 11,1%. III степень – критическое состояние плодово-плацентарной гемодинамики у пациенток основной группы не регистрировалась.

Таким образом, способность магния к подавлению синтеза тромбксана А2 и антагонизму с кальцием привела к дилатации сосудов и улучшению кровообращения в системе МПП в 63,3% наблюдений и избежать ухудшения показателей гемодинамики в 93,3%.

При оценке данных перинатальных исходов у беременных обеих групп частота ЗРП в группе сравнения в 1,8 раза превышала аналогичный показатель в основной группе (35,3 и 20% соответственно) (отношение шансов 1,8; $r=0,212$; $p<0,05$).

Средняя частота абдоминального родоразрешения в основной группе (препарат магния) была незначительно

Таблица 2. Перинатальные исходы у беременных контрольной и основной групп

Перинатальные показатели	Группа сравнения (n=34)	Основная группа (n=90)
ЗРП	12 (35,3%)*	18 (8,9%)
Средний срок родоразрешения, нед.	35,93 ± 0,8*	39,0 ± 0,8
Средняя масса новорожденных, г	3013,7 ± 151,7	3453 ± 98,3
Оценка по Апгар ≤7 баллов	3 (8,8%)**	1 (1,1%)
Перевод на II этап выхаживания	2 (5,9%)**	2 (2,2%)
Перинатальные потери	4 (11,8%)	–

* $p < 0,01$, ** $p < 0,05$, где p – достоверность различий по сравнению с основной группой.

меньше – 37,8% (34), а в группе сравнения – 44,1% (15), что не является статистически достоверным различием ($p=0,61$). Средний срок родоразрешения и средняя масса новорожденных у беременных, получавших магний, были достоверно выше, чем у беременных из группы сравнения.

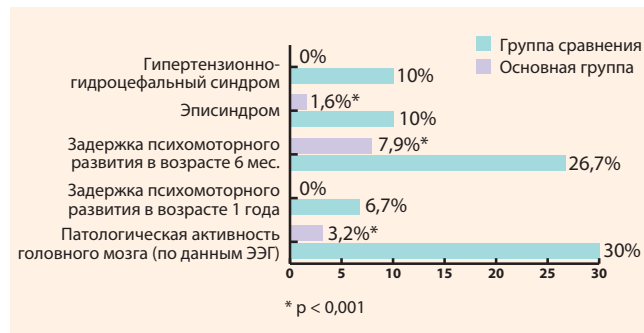
Вероятно, применение магния снижает интенсивность переноса энергии и питательных веществ к растущему плоду через плаценту, что в свою очередь препятствует формированию ЗРП. Аналогичные данные были получены при сравнении частоты низкой оценки новорожденных по шкале Апгар и переводов новорожденных в специализированные стационары (табл. 2).

Применение терапии, направленной на нормализацию маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики в сочетании с комбинацией магния лактата и пиридоксина у пациенток с нарушениями маточно-плацентарно-плодового кровотока, позволяет в большинстве наблюдений (85%) нормализовать гемодинамические показатели

Перинатальных потерь в основной группе зарегистрировано не было, тогда как в группе сравнения перинатальные потери составили 11,8%.

Особый интерес представляют данные сравнительного анализа отдаленных результатов психомоторного развития новорожденных группы сравнения и основной группы (рис. 4). В основной группе тяжелые неврологические нарушения были выявлены только у 7 (11,1%) новорожденных, в т. ч. задержка психомоторного развития отмечалась у 5 (7,9%); гипертензионно-гидроцефальный синдром – у 2 (3,2%); эписиндром не наблюдался. Признаков патологической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии выявлено не было. В группе сравнения аналогичные показатели составили 56,7, 26,7, 30% соответственно, а эписиндром наблюдался у 6,7% детей.

Рисунок 4. Результаты катamnестического обследования детей



Объективизация оценки перинатальных исходов была затруднена (недостоверна) в связи с большим сроком гестации у пациентов, получавших препарат магния в

сочетании с пиридоксинам (39 нед. по сравнению с 35,9 нед. в группе сравнения).

Исходя из полученных данных, можно сделать следующее заключение. Беременные с выявленными в сроке 16-19 нед. нарушениями маточно-плацентарной, плодовой и внутриплацентарной гемодинамики относятся к группе высокого риска развития ПН, ЗРП и преэклампсии. При нарушениях маточно-плацентарно-плодового кровотока частота развития ПН составляет 35,3%, а перинатальных потерь – 11,8%.

Применение терапии, направленной на нормализацию маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики в сочетании с комбинацией магния лактата и пиридоксина у пациенток с нарушениями маточно-плацентарно-плодового кровотока, позволяет в большинстве наблюдений (85%) нормализовать гемодинамические показатели.

Препарат лактата магния в сочетании с пиридоксинам гидрохлоридом обладает высоким профилем безопасности: прием магния и пиридоксина на протяжении более 20 нед. не вызывал нежелательных явлений, не

было зарегистрировано немотивированных отказов от лечения.

Своевременная диагностика гемодинамических нарушений в системе МПП позволяет в 2 раза снизить частоту развития ПН и ЗРП, избежать развития тяжелых форм ПН и перинатальных потерь, а также значительно улучшить отдаленные результаты неврологического и психомоторного развития детей.

Только у 5,9% беременных группы сравнения произошло улучшение показателей маточно-плацентарной и плодовой гемодинамики, в то время как в основной группе аналогичный показатель составил 63,3%

Проблема антенатальной нейропротекции мозга плода представляет актуальную и сложную проблему современного акушерства, что требует проведения дальнейших исследований.



ЛИТЕРАТУРА

- Блинов ДВ. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. *Акуш, гинекол. и репрод.*, 2012, 3: 34-8. / Blinov D.V. Modern approaches to pathogenesis and forecast of outcomes of hypoxic-ischemic CNS injury in the perinatal period. *Akush., Gynecol. I Reprod.*, 2012, 3: 34-8.
- Буданов П.В. Актуальные проблемы невынашивания беременности на фоне дефицита магния. *Гинекология*, 2010, 12(5): 28-33. / Budanov P.V. Urgent issues of premature delivery on the magnesium deficit background. *Ginekologiya*, 2010, 12 (5): 28-33.
- Вайченко-Магистрис Н. Острые симптоматические судорожные приступы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 2011, 4: 42-4. / Vaychene-Magistris N. Acute symptomatic convulsive seizures. *Epilepsia I Paroxysmalniye Sostoyaniya*, 2011, 4: 42-4.
- Гестоз. Под ред. Стрижакова А.Н., Мусаева З.М., Давыдова А.И. М., 2007: 76. / Gestosis. Ed. by Strizhakov A.N., Musaev Z.M., Davydova A.I. M., 2007: 76.
- Громова О.А., Серов В.Н., Керимкулова Н.В. и др. Мировой опыт использования пиридоксина: экспериментальная и клиническая база применения в акушерско-гинекологической практике. *Гинекология*, 2013, 1: 85-92. / Gromova O.A., Serov V.N., Kerimkulova N.V. et al. International experience of pyridoxine use: experimental and clinical basis of application in obstetrical and gynecological practice. *Ginekologiya*, 2013, 1: 85-92.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология*, 2013, 10: 77-87. / Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Y. et al. Potassium saving magnesium properties. *Kardiologia*, 2013, 10: 77-87.
- Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акуш., гинекол. и репрод.*, 2013, 2: 6-14. / Dadak K. Magnesium deficit in obstetrics and gynecology. *Akush., Gynecol. I Reprod.*, 2013, 2: 6-14.
- Джобав ЭМ, Некрасова КР, Артизанова ДП. и др. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии. *Акуш., гинекол. и репрод.*, 2013, 1: 45-53. / Djobava EM, Nekrasova KR, Artizanov DP. Et al. Endothelial dysfunction and hemostasis system in risk groups by development of obstetric pathology. Systemic approach to diagnostics and therapy. *Akush., Gynecol. I Reprod.*, 2013, 1: 45-53.
- Макаров И.О., Боровкова Е.И. Возможности применения сульфата магния в качестве нейропротектора при развитии преждевременных родов. *Акуш., гинекол. и репрод.*, 2013, 1: 41-4. / Makarov I.O., Borovkova E.I. Possibilities of use of magnesium sulfate as neuroprotector in development of premature delivery. *Akush., Gynecol. I Reprod.*, 2013, 1: 41-4.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08, 2008. / Norms of physiological requirement in energy and dietary substances for various groups of the Russian Federation population. МР 2.3.1.2432-08, 2008.
- Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. М.: Медицина, 1991. 270 с. / Saveliyeva G.M., Fedorova M.V., Klimentko P.A., Sichinava L.G. Placental insufficiency. M.: Meditsina, 1991, 270 p.
- Серов В.Н., Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А. Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины. *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.*, 2012, 4: 62-72. / Serov V.N., Kerimkulova N.V., Torshin I.Y., Gromova O.A. Foreign and Russian experience of magnesium use in obstetrics and gynecology from positions of the evidence-based medicine. *Vopr. Gynecol., Akush. I Perinatol.*, 2012, 4: 62-72.
- Campbell S, Kurdi W, Harrington KF. Ultrasound Obstet. *Gynecol.*, 1995, 6(Suppl. 2): 29.
- Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Мусаев З.М. и др. Современные методы ультразвуковой диагностики, оценка степени тяжести и выбор акушерской тактики при гестозе. Методические рекомендации МЗ РФ. Москва. 1998. 27 с. / Strizhakov A.N., Baev O.R., Musaev Z.M. et al. Modern methods of US-diagnostics, evaluation of the gravity degree and choice of obstetric tactics and gestosis. Methodical recommendations of the Ministry of Health of RF. Moscow. 1998. 27 p.
- Fayers S, Moodley J, Naidoo DP. Cardiovascular haemodynamics in pre-eclampsia using brain natriuretic peptide and tissue Doppler studies. *Cardiovasc J Afr*, 2013 May, 24(4): 130-6.
- Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 4: CD000937.
- Moodley SJ. Intrauterine Growth Restriction (IUGR). Essentials of Maternal Fetal Medicine. Ed. Ashemead G.G., Reed G.B. NY: International Thomson Publ. 1997. P. 81-93.
- Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2003, 103(6): 748-765.
- Torshin IY, Gromova OA. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. NY: Nova Science, 2011.

С.Б. МАРАСАНОВ¹, д.м.н., профессор, В.М. ВАЖНОВА²¹ Тверской государственный медицинский университет² Тверской областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Особенности течения папилломавирусной инфекции (ПВИ) при беременности изучены недостаточно. Нет общепринятой тактики ведения больных. Цель исследования – изучить возможности фармацевтической коррекции состояния беременных с ПВИ. У 137 пациенток выявлены различные типы вируса папилломы человека методом полимеразной цепной реакции. 73 женщинам проводились иммунокоррекция и лечение инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Лечение ИППП проводилось 33 женщинам. 31 женщине иммунокоррекция и лечение ИППП не проводились. Для лечения использовались спирамицин, натамицин, бифидумбактерин, тержинан, интерферон альфа2b + таурин. Наряду с клиническими и бактериологическими методами обследования, использовались расширенная кольпоскопия шейки матки и цитологический метод исследования мазков с поверхности шейки матки.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что медикаментозное лечение ИППП и иммунокоррекция, улучшая кольпоскопическую картину и качество цитологических мазков, оптимизирует течение беременности; терапия ИППП менее эффективна, чем одновременное лечение ИППП и иммунокоррекция.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, беременность, фармакологическая коррекция.

S.B. MARSANOV¹, MD, Prof., V.M. VAZHNOVA²¹ Tver State Medical University² Bakunina Tver Regional Clinical Perinatal Center

PAPILLOMA VIRAL INFECTION IN PREGNANT WOMEN: WAYS TO SOLVE THE PROBLEM

Peculiarities of the course of the papilloma viral infection in pregnancy are studied insufficiently. There is no generally accepted practice of patient maintenance. The aim of the study is to study possibilities of pharmaceutical correction of the papilloma viral infection (PVI) affected pregnant women. Various types of human papilloma virus are identified in 137 patients by polymerase chain reaction method. The immune system correction and therapy of sexually transmitted diseases was administered to 33 women. 31 women didn't receive the immune system correction of therapy of sexually transmitted diseases. Spiramycin, natamycin, bifidumbacterin, tergyan, interferon alpha2b + taurin were used for therapy. In addition to clinical and bacteriological study methods extended uterine colposcopy and cytologic methods of cervical smear were used.

The obtained results allowed drawing a conclusion that the sexually transmitted diseases drug therapy and the immune system correction, improving the colposcopic pattern and quality of cytologic smears optimizing the course of pregnancy; the sexually transmitted disease therapy is less effective than simultaneous sexually transmitted disease therapy and immune system correction.

Keywords: papilloma viral infection; pregnancy; pharmacological correction.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В акушерстве и гинекологии фармакотерапия заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), остается важной проблемой. Отмечается резкий рост инфицированности женского населения данным возбудителем, который отличается значительной контагиозностью и способностью вызывать злокачественную патологию аногенитальной области. ВПЧ является иницирующим фактором рака шейки матки, а также причиной злокачественных процессов вульвы и влагалища [1–4].

У беременных частота всех ВПЧ-инфекций составляет 30–60%, а ВПЧ-инфекций с высоким онкогенным риском – 20–30%. Наиболее онкогенными являются 16, 18, 31, 33-й типы ВПЧ. ВПЧ способен приводить к спонтанным абортam, может передаваться от матери к плоду, вызывая папилломатоз гортани и бронхов у ребенка [5–10].

Сочетание рака шейки матки и беременности считается самым частым сочетанием беременности с онкологическим заболеванием: 1 случай на 2 200 беременных [10, 11].

Особенности течения ВПЧ-инфекции при беременности изучены недостаточно. Нет общепринятой тактики ведения беременных, инфицированных ВПЧ. При папилломавирусной инфекции (ПВИ) большое значение имеет состояние системы местной защиты органов репродуктивной системы. Учитывая это, представляет интерес изучение способов фармакологической коррекции местного иммунитета для профилактики прогрессирования заболевания.

Цель исследования. Изучить возможности фармакологической коррекции состояния беременных, инфицированных ВПЧ.

Материалы и методы. Критерием включения в исследование было обнаружение ВПЧ методом ПЦР у беременных. Проведено обследование 402 женщин в I триместре беременности. У 137 пациенток выявлены различные типы ВПЧ (34/1%), обнаруженные методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), причем в большинстве случаев имели место высокоонкогенные типы (табл. 1).

Таблица 1. Распространенность типов ВПЧ у обследованных женщин

Типы ВПЧ	1-я группа (n = 73)		2-я группа (n = 33)		3-я группа (n = 31)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
16-й тип	47	64,4	21	63,6	19	61,3
18-й тип	35	47,9	14	42,4	15	48,4
31-й тип	19	26	7	21,2	7	22,6
33-й тип	12	16,4	7	21,2	5	16,1
45-й тип	8	10,9	3	9,1	5	16,1
39-й тип	3	4,1	0	0	1	3,2
35-й тип	1	1,36	1	3	0	0
58-й тип	1	1,36	0	0	1	3,2
59-й тип	2	2,7	1	3	2	6,5
52-й тип	1	1,36	0	0	0	0
1-й тип ВПЧ	28	38,4	13	39,4	12	38,7
Сочетание 2 типов ВПЧ	42	57,5	19	57,6	18	58,1
Сочетание 3 типов ВПЧ	3	4,1	1	3	1	3,2

Девятнадцать (13,9%) беременных были инфицированы только ВПЧ, а у 118 (86,1%) беременных – ВПЧ и другими возбудителями ИППП (*Ureaplasma parvum*, *Mikoplasma genitalium*, *Chlamidia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Trihomonas vaginalis*).

Методом случайной выборки беременные были разделены на 3 группы, достоверно не отличающиеся между собой по возрасту, характеру менструальной функции и экстрагенитальной патологии (табл. 1). Численность 1-й группы составила 73 (53,3%) беременных. Женщинам данной группы проводилась иммунокоррекция и лечение инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Во 2-ю группу вошли 33 (24,1%) женщины, которым проводилось лечение имеющихся ИППП без иммунокоррекции. 3-я группа – 31 (22,6%) женщина, которым иммунокоррекция и лечение ИППП не проводили.

Всем беременным проводилось комплексное обследование в сроке гестации 8–12 нед. и 28–32 нед. (до и после лечения). Ультразвуковая диагностика проводилась в 8–12, 18–22 и 28–32 нед. гестации.

Использовались следующие методы исследования:

- 1) клинические: общий и акушерский анамнез, общий осмотр, лабораторные исследования;
- 2) бактериологические: качественный состав микрофлоры влагалища, цервикального канала; наличие и тип ВПЧ определялись методом ПЦР;
- 3) ультразвуковая диагностика и доплерография;
- 4) расширенная кольпоскопия шейки матки;
- 5) цитологический метод исследования мазков с поверхности шейки матки;
- 6) для оценки достоверности различия применяли t-критерий Стьюдента; за достоверное значение принима-

ли различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$) (достоверность в таблицах обозначена звездочкой (*), что означает $p < 0,05$).

У беременных трех групп не были выявлены статистически достоверные различия в возрасте, характере менструальной функции, экстрагенитальной патологии.

Средний возраст обследованных в 1-й группе составил $25,9 \pm 1,8$ года, во 2-й – $25,8 \pm 1,8$ года, в 3-й – $26 \pm 1,9$ года.

Экстрагенитальные заболевания во всех группах не имели достоверных различий в частоте (табл. 2).

Возраст наступления менархе у беременных трех групп находился в интервале от 10 до 14 лет, и в среднем составил – 13,2 года, что не отличалось от возраста наступления менархе в популяции.

У большей части женщин всех исследуемых групп был регулярный менструальный цикл. Нерегулярный цикл, обусловленный дисфункцией яичников, наблюдался всего в 6,8% в 1-й группе, в 9,1% во 2-й группе и в 9,7% в 3-й группе.

Изучение репродуктивной функции показало, что первобеременные в 1-й группе составили 36,9%, в то время как во 2-й – 45,5%, а в 3-й – 58,1%. Искусственные

Таблица 2. Экстрагенитальные заболевания обследованных женщин

Название заболевания	1-я группа (n = 73)		2-я группа (n = 33)		3-я группа (n = 31)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Детские инфекции	30	41,1	17	51,5	15	48,4
Заболевания желудочно-кишечного тракта	11	15,1	3	9,1	4	12,9
Хронический тонзиллит	7	9,6	5	15,2	1	3,2
Миопия	3	4,1	4	12,1	3	9,7
Вирусный гепатит	1	1,4	0	0	0	0
Хронический пиелонефрит	3	4,1	2	6,1	2	6,45
Нарушение жирового обмена	12	16,4	3	9,1	2	6,45
Пороки сердечно-сосудистой системы	9	12,3	5	15,2	1	3,2
Заболевания верхних дыхательных путей	5	6,8	3	9,1	3	9,7
Нейроциркуляторная дистония	3	4,1	0	0	1	3,2
Аппендэктомия	11	15,1	4	12,1	2	6,45
Хронический цистит	1	1,4	0	0	0	0
Хроническая венозная недостаточность	1	1,4	1	3	0	0
Псориаз	1	1,4	0	0	0	0
Тонзиллэктомия	1	1,4	0	0	0	0

аборты во всех трех группах встречались практически с одинаковой частотой: 38,4, 33,3 и 38,7% соответственно.

Ранние репродуктивные потери в 1-й группе беременных составили 16,4%, во 2-й – 15,2%, в 3-й 12,9% случаев.

В анамнезе беременных трех групп также встречалась внематочная беременность в 5,5, 6,1 и 6,5% соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика репродуктивной функции

	1-я группа (73)	2-я группа (33)	3-я группа (31)
Первобеременные	27 (36,9%)	15 (45,5%)	18 (58,1%)
Повторнобеременные	46 (63,1%)	18 (54,5%)	13 (41,9%)
Роды в анамнезе	26 (35,6%)	11 (33,3%)	10 (32,3%)
Искусственный аборт в анамнезе	28 (38,4%)	11 (33,3%)	12 (38,7%)
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе	12 (16,4%)	5 (15,2%)	4 (12,9%)
Внематочная беременность	4 (5,5%)	2 (6,1%)	2 (6,5%)

Структура гинекологической патологии представлена в таблице 4.

Приведенные данные показывают, что большинство обследованных беременных имели отягощенный акушерский и гинекологический анамнез.

Для лечения урогенитальной инфекции использовался спирамицин по 3 млн МЕ 3 р/сут перорально в течение 10 дней. Натамицин назначался в виде суппозитория вагинального по 0,1 г на ночь. Бифидобактерии бифидум применялись перорально по 3 дозы ежедневно. Кроме того, санация влагалища проводилась препаратом Тержинан в виде таблеток вагинальных (нистатин 100 тыс. МЕ, тернидазол 0,2 г, неомицин сульфата 0,1 г, преднизолон 3 мг).

Таблица 4. Структура гинекологических заболеваний

	1-я группа (73)	2-я группа (33)	3-я группа (31)
Эндометрит	4 (5,5%)	1 (3%)	2 (6,5%)
ИППП	15 (20,5%)	7 (21,2%)	5 (16,1%)
Доброкачественные заболевания шейки матки	32 (43,8%)	10 (30,3%)	10 (32,3%)
Салпингоофорит	11 (15,1%)	4 (12,1%)	5 (16,1%)
Цервикоинтраэпителиальные неоплазии	1 (1,36%)	0 (0%)	1 (3,2%)
Эндометриоз	5 (6,8%)	2 (6,1%)	5 (16,1%)
Доброкачественные кисты яичников	3 (4,1%)	1 (3%)	0 (0%)
Гиперандрогения	4 (5,5%)	1 (3%)	1 (3,2%)

После 22 нед. беременности в качестве иммунокорригирующего лечения применялся интерферон альфа-2b + таурин (коммерческое название Генферон® лайт, Россия) по 250 тыс. МЕ 2 р/сут в виде суппозитория вагинального в течение 10 дней. Генферон® лайт является разрешенным для применения у беременных препаратом, который обладает выраженной противовирусной и опосредованной антибактериальной активностью, а также иммуномодулирующим действием. Иммуномодулирующий эффект препарата Генферон® лайт обусловлен способностью интерферона повышать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I типа, фагоцитарную активность макрофагов, цитотоксичность сенсibilизированных лимфоцитов, активность NK-клеток, стимулировать продукцию антител и регулировать баланс других медиаторов межклеточных взаимоотношений.

Кроме того, Генферон® лайт нормализует уровень цитокинов и повышает концентрацию секреторного IgA на слизистых, что приводит к активизации локального иммунного ответа. Этот препарат снижает интенсивность воспалительного процесса за счет ускорения элиминации возбудителя. Таурин, входящий в состав препарата Генферон® лайт, ускоряет репарацию поврежденных тканей и повышает терапевтическую эффективность интерферона за счет своих антиоксидантных свойств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено сравнение кольпоскопических картин (табл. 5), а также цитологических мазков (табл. 6) у беременных 1-й группы до и после лечения ИППП и иммунокоррекции; у беременных 2-й группы до и после лечения ИППП, но без иммунокоррекции; у беременных 3-й группы, которым не проводилось лечение ИППП и иммунокоррекция.

Как видно из таблицы 5, при кольпоскопическом исследовании у беременных 1-й группы встречались такие нормальные кольпоскопические картины, как многослойный плоский эпителий у 3 (4,1%), цилиндрический эпителий (эктопия) у 53 (72,6%), метапластический эпителий: nabotovy kisty у 10 (13,7%) и открытые железы у 23 (31,5%), а также децидуоз у 38 (52,1%) женщин. У беременных 2-й группы многослойный плоский эпителий встречался у 1 (3%) пациентки, цилиндрический эпителий (эктопия) у 23 (69,7%), метапластический эпителий: nabotovy kisty у 4 (12,1%) и открытые железы у 9 (27,3%), децидуоз у 17 (51,5%) беременных. В 3-й группе многослойный плоский эпителий встречался у 1 (3,2%) пациентки, цилиндрический эпителий (эктопия) у 22 (70,9%), метапластический эпителий: nabotovy kisty у 4 (12,9%) и открытые железы у 9 (29,1%), децидуоз у 18 (58,1%). Данные кольпоскопической картины, являясь нормальными, не изменялись после лечения.

Что касается аномальных кольпоскопических картин, то они делятся в зависимости от степени выраженности поражения клеток ВПЧ и другими инфекционными агентами на 1-ю степень (слабовыраженное поражение), 2-ю степень (выраженное поражение) и неспецифические картины.

Таблица 5. Данные сравнения кольпоскопических картин

Кольпоскопические картины			1-я группа (n = 73)		2-я группа (n = 33)		3-я группа (n = 31)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	I триместр	III триместр
Нормальные кольпоскопические картины	Многослойный плоский эпителий		3 (4,1%)	3 (4,1%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)
	Цилиндрический эпителий (эктопия)		53 (72,6%)	53 (72,6%)	23 (69,7%)	23 (69,7%)	22 (70,9%)	22 (70,9%)
	Метапластический эпителий (наботовы кисты)		10 (13,7%)	10 (13,7%)	4 (12,1%)	4 (12,1%)	4 (12,9%)	4 (12,9%)
	Метапластический эпителий (открытые железы)		23 (31,5%)	23 (31,5%)	9 (27,3%)	9 (27,3%)	9 (29,1%)	9 (29,1%)
	Децидуоз (при беременности)		38 (52,1%)	38 (52,1%)	17 (51,5%)	17 (51,5%)	18 (58,1%)	18 (58,1%)
Аномальные кольпоскопические картины	Степень I (слабо-выраженное поражение)	Тонкий ацетобелый эпителий с неровными, нечеткими контурами	10 (13,7%)	8 (10,9%)	5 (15,2%)	5 (15,2%)	5 (16,1%)	7 (22,6%)
		Нежная мозаика	8 (10,9%)	3 (4,1%)	3 (9,1%)	2 (6,1%)	4 (12,9%)	10 (32,3%)
		Нежная пунктация	21 (28,8%)	9 (12,3%)*	9 (27,3%)	7 (21,2%)	8 (25,8%)	16 (51,6%)
	Степень II (выраженное поражение)	Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами	3 (4,1%)	3 (4,1%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3,2%)	2 (6,5%)
		Быстрое побеление	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0	0	0	1 (3,2%)
		Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез	2 (2,7%)	2 (2,7%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3,2%)	2 (6,5%)
		Грубая мозаика	3 (4,1%)	3 (4,1%)	1 (3%)	2 (6,1%)	1 (3,2%)	3 (9,7%)
		Грубая пунктация	4 (5,5%)	4 (5,5%)	2 (6,1%)	2 (6,1%)	2 (6,5%)	3 (9,7%)
		Внутри поражения контуры более плотного ацетобелого участка (внутренние границы)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0	0	1 (3,2%)	1 (3,2%)
		Признак бугристости (гребня)	0	0	0	0	1 (3,2%)	1 (3,2%)
	Неспецифические признаки	Лейкоплакия	2 (2,7%)	2 (2,7%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)
		Эрозия	0	0	0	0	0	0
		Окрашивание раствором йода + (калия йодид + глицерол) – йодопозитивное	51 (69,9%)	51 (69,9%)	23 (69,7%)	23 (69,7%)	22 (70,9%)	20 (64,5%)
		Окрашивание раствором йода + (калия йодид + глицерол) – йоднегативное	22 (30,1%)	22 (3,1%)	10 (30,3%)	10 (30,3%)	9 (29,1%)	11 (35,5%)
Подозрение на инвазию	Атипические сосуды		0	0	0	0	1 (3,2%)	1 (3,2%)
	Дополнительные признаки: «ломкие» сосуды; неровная поверхность; экзофитное поражение		0	0	0	0	0	1 (3,2%)
Другие кольпоскопические картины	Врожденная зона трансформации		0	0	0	0	0	0
	Кондиломы		9 (12,3%)	9 (12,3%)	4 (12,1%)	6 (18,2%)	4 (12,9%)	7 (22,6%)
	Последствия ранее проведенного лечения		2 (2,7%)	2 (2,7%)	0	0	0	0
	Стеноз		0	0	0	0	0	0
	Врожденные аномалии		0	0	0	0	0	0
	Воспаление		62 (84,9%)	29 (39,9%)*	29 (87,9%)	21 (63,6%)	27 (87,1%)	29 (93,6%)
	Полипы		0	0	0	0	0	0
	Эндометриоз		3 (4,1%)	3 (4,1%)	1 (3%)	1 (3%)	0	0

* Достоверность $p \leq 0,05$.

У беременных 1-й группы, которым проводилось лечение ИППП и иммунокоррекция, до лечения тонкий ацетобелый эпителий встречался у 10 (13,7%), после лечения у 8 (10,9%) пациенток. Нежная мозаика определялась у 8 (10,9%) женщин до лечения и всего у 3 (4,1%) пациенток после лечения ИППП и иммунокоррекции. Нежная пунктация до лечения была выявлена у 21 (28,8%) беременной, а после лечения – у 9 (12,3%), что свидетельствует об эффективности лечения ИППП в сочетании с иммунокоррекцией ($p \leq 0,05$).

Количество беременных 1-й группы с таким кольпоскопическим признаком, как плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами, не менялось до и после лечения и составило 3 (4,1%); признак быстрого побеления встречался у 1 (1,4%) пациентки до и после лечения. Также не изменялось количество пациенток с грубой мозаикой и грубой пунктуацией и составило 3 (4,1%) и 4 (5,5%) соответственно. Признак внутренней границы встречался у 1 (1,4%) пациентки 1-й группы до и после лечения, признак бугристости не определялся.

Таким образом, аномальные кольпоскопические картины 2-й степени не исчезали после лечения ИППП и иммунокоррекции, но не происходило и увеличения количества пациенток с данными изменениями, т. к. совместное лечение ИППП и иммунокоррекция не позволило прогрессировать процессу.

Во 2-й группе, в которой беременным проводилось лечение ИППП без иммунокоррекции, тонкий ацетобелый эпителий выявлялся у 5 (15,2%) беременных до и после лечения. Нежная мозаика определялась у 3 (9,1%) женщин до лечения и у 2 (6,1%) после лечения ИППП. Нежная пунктация выявлялась у 9 (27,3%) беременных до лечения и у 7 (21,2%) после. Такие признаки выраженного поражения, как быстрое побеление, признак внутренней границы и признак бугристости у беременных 2-й группы, не встречались. Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами встречался у 1 (3%) пациентки 2-й группы до и после лечения ИППП. Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез выявлялся также у 1 (3%) беременной до и после лечения, грубая мозаика определялась у 1 (3%) пациентки до лечения ИППП без иммунокоррекции и у 2 (6,1%) после; грубая пунктация у 2 (6,1%) беременных в I и III триместрах.

На примере пациенток 2-й группы, которым не проводилась иммунокоррекция, но проводилось лечение ИППП, видно, что происходил незначительный регресс аномальных картин 1-й степени выраженности, однако менее значительный, чем в 1-й группе. Увеличения числа пациенток с аномальными кольпоскопическими картинами в III триместре, так же как и в 1-й группе, не происходило. Таким образом, эффект от лечения ИППП есть, но менее значительный, чем в сочетании с иммунокоррекцией.

В 3-й группе, где беременным не проводилось лечение ИППП и иммунокоррекция, тонкий ацетобелый эпителий выявлялся у 5 (16,1%) беременных в I триместре и у 7 (22,6%) в III триместре. Нежная мозаика определялась у 4 (12,9%) женщин в I триместре и у 10 (32,3%) в III. Нежная пунктация выявлялась у 8 (25,8%) беременных в I триместре, без лечения их число достоверно увеличилось

до 16 (51,6%). Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами встречался у 1 (3,2%) пациентки 3-й группы в I триместре и у 2 (6,5%) в III. Признак быстрого побеления определялся у 1 (3,2%) пациентки 3-й группы только в III триместре. Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез выявлялся также у 1 (3,2%) беременной в I триместре и у 2 (6,5%) в III. Грубая мозаика определялась у 1 (3%) пациентки в I триместре и у 3 (9,7%) в III триместре. Грубая пунктация у 2 (6,5%) беременных в I триместре и у 3 (9,7%) в III триместре. Признак внутренней границы и признак бугристости встречались у 1 (3,2%) пациентки 3-й группы в I и III триместрах.

Таким образом, у беременных 3-й группы без лечения ИППП и иммунокоррекции происходило прогрессирование поражения эпителия шейки матки в III триместре по сравнению с I триместром. Это касается как увеличения числа пациенток с аномальными кольпоскопическими картинами 1 степени выраженности, так и увеличения числа беременных с аномальными кольпоскопическими картинами 2-й степени выраженности.

Относящиеся к аномальным кольпоскопическим картинам неспецифические признаки включают лейкоплакию, эрозию шейки матки, окрашивание раствором йода + (калия йодид + глицерол] (йодопозитивное и йоднегативное). Лейкоплакия встречалась у 2 (2,7%) беременных 1-й группы в I и III триместрах, у 1 беременной (3%) 2-й группы в I и III триместрах и у 1 (3,2%) пациентки 3-й группы также в I и III триместрах.

Эрозия шейки матки не встречалась у пациенток трех групп. Йодопозитивное окрашивание встречалось у 51 (69,9%) женщины 1-й группы в I и III триместрах беременности, йоднегативное окрашивание раствором йода + (калия йодид + глицерол] – у 22 (30,1%) в I и III триместрах. Во 2-й группе йодопозитивное окрашивание раствором йода + (калия йодид + глицерол] определялось у 23 (69,7%) и йоднегативное у 10 (30,3%) пациенток в I и III триместрах беременности. У беременных 3-й группы йодопозитивное окрашивание раствором йода + (калия йодид + глицерол] выявлялось в 22 (70,9%) случаях в I и в 20 (64,5%) в III триместре, йоднегативное окрашивание раствором йода + (калия йодид + глицерол] выявлялась в 9 (29,1%) случаях в I и в 11 (35,5%) случаях в III триместре беременности.

Кондиломы на шейке матки у беременных 1-й группы выявлялись в 9 (12,3%) случаях до и после лечения, последствия ранее проведенного лечения в 2 (2%) случаях, воспаление определялось у 62 (84,9%) беременных до лечения и у 29 (39,7%) беременных после лечения ($p \leq 0,05$). Значительное уменьшение количества беременных с воспалением в III триместре, а также отсутствие прогрессирования кондилом на шейке матки и увеличения числа женщин с данными проявлениями инфицированности ВПЧ в III триместре также говорит об эффективности сочетания лечения ИППП и иммунокоррекции ПВИ. Эндометриоз шейки матки был выявлен у 3 (4,1%) женщин 1-й группы в I и III триместрах беременности.

Во 2-й группе кондиломы на шейке матки в I триместре выявлялись у 4 (12,1%) и у 6 (18,2%) в III триместре, т. к. иммунокоррекция не проводилась. Воспаление опре-



Генферон® лайт

Интерферон альфа-2b
Таурин



Комбинация двух
активных компонентов



Мощный иммунный
ответ



Вагинальное применение
у беременных



Гипоаллергенный
состав

Для терапии инфекционно-
воспалительных заболеваний
урогенитального тракта
у беременных женщин
во втором и третьем триместрах*



genferon.ru

*В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Генферон® лайт разрешено применение у женщин, находящихся на 13–40-й неделе беременности. Препарат применяется в дозе 250 000 МЕ интерферона альфа-2b на суппозитории.

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А
Телефон: +7 (812) 380 49 33



biocad@biocad.ru
www.biocad.ru



BIOCAD
Biotechnology Company

Реклама

Таблица 6. Особенности цитологических мазков у беременных 1-й и 2-й группы после лечения ПВИ

Типы цитологических мазков	1-я группа (n = 73)		2-я группа (n = 33)		3-я группа (n = 31)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	I триместр	III триместр
1-й тип мазка PAP	3 (4,1%)	12 (16,4%)*	1 (3%)	4 (12,1%)	1 (3,2%)	-
2-й тип мазка PAP	39 (53,4%)	44 (60,3%)	18 (54,6%)	18 (54,6%)	19 (61,3%)	12 (32,3%)
3-й тип мазка PAP	31 (42,5%)	17 (23,3%)	14 (42,4%)	11 (33,3%)	11 (38,7%)	18 (64,5%)
4–5-й тип мазка PAP	-	-	-	-	-	1 (3,2%)

* Достоверность $p \leq 0,05$.

делялось у 29 (87,9%) беременных до лечения и у 21 (63,6%) после лечения ИППП; эндометриоз шейки матки у 1 (3%) женщины (без динамики).

У беременных 3-й группы кондиломы на шейке матке определялись в 4 (12,9%) случаях в I триместре, в III триместре число таких пациенток увеличилось до 7 (22,6%). Воспаление определялось у 27 (87,1%) женщин в I триместре и у 29 (93,6%) в III триместре. Увеличение пациенток с кондиломами и воспалением в III триместре свидетельствует о необходимости лечения ИППП и иммунокоррекции. Эндометриоз шейки матки не выявлялся.

К кольпоскопическим картинам, подозрительным на инвазию, относятся атипические сосуды, которые были выявлены у 1 (3,2%) беременной 3-й группы в I и III триместрах, а также экзофитное поражение, выявленное у этой же пациентки в III триместре.

Контрольное исследование цитологических мазков в 1-й группе после лечения ИППП и иммунокоррекции показало, что количество мазков 1-го и 2-го типа по Папаниколу увеличилось, а 3-го типа уменьшилось, что свидетельствует

об эффективности терапии ИППП и иммунокоррекции (табл. 6). Мазки первого типа определялись у 3 (4,1%) беременных до лечения ИППП и иммунокоррекции ПВИ; после лечения и иммунокоррекции число пациенток с мазками 1-го типа достоверно увеличилось до 12 (16,4%). Что касается мазков 2-го типа, то они определялись у 39 (53,4%) беременных 1-й группы до лечения; количество пациенток с мазками 2-го типа после лечения ИППП и иммунокоррекции увеличилось до 44 (60,3%). Третий тип мазка по Папаниколу в 1-й группе в I триместре встречался у 31 (42,5%) женщины. После лечения ИППП и иммунокоррекции это количество снизилось до 17 (23,3%).

Во 2-й группе беременных, которым проводилось лечение ИППП без иммунокоррекции, также наблюдалось увеличение мазков 1-го типа и уменьшение количества мазков 3-го типа после лечения ИППП, но данные изменения были не столь значительны, что объясняется меньшей эффективностью лечения только ИППП без иммунокоррекции. После лечения ИППП количество женщин со 2-м типом мазка не изменилось. Количество беременных с 3-м типом мазка до лечения было 14 (42,4%), а после лечения ИППП их число снизилось до 11 (33,3%).

В 3-й группе, где беременным не проводилось лечение ИППП и иммунокоррекция, в III триместре увеличилось количество мазков 3-го типа, уменьшилось количество мазков 1-го и 2-го типа по Папаниколу, что свидетельствует о прогрессировании повреждения клеток эпителия у беременных (табл. 6).

ВЫВОДЫ

1. Медикаментозное лечение ИППП и иммунокоррекция улучшают кольпоскопическую картину и качество цитологических мазков, оптимизируют течение беременности.
2. Терапия ИППП менее эффективна, чем одновременное лечение ИППП и иммунокоррекция.
3. Включение в терапию препарата Генферон® лайт для иммунокоррекции увеличивает результативность лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Пособие для врачей. М.: «МЕДпресс-информ», 2007. 32 с. / Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I., Kondrikov N.I., Sukhikh G.T. Papilloma viral infection: diagnostics, therapy and prevention. Guidance for doctors. Moscow. MEDpress-inform. 2007. 32 p.
2. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Москва. Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа». 2008. 188 с. / Rogovskaya S.I. Papilloma viral infection in women and uterine pathology. Moscow Publishing group GEOTAR-Meditsina. 2008. 188 p.
3. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. СПб.: ДИЛЯ, 2004. 285 с. / Bakhidze E.V. Fertility, pregnancy and gynecological cancer. Saint-Petersburg. DILYA. 2004. 285 p.
4. Шахтинская Ф.Ч., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е. Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(1): 74-78. / Shakhinskaya F.C., Namazov-Baranova L.S., Tatchenko V.K., Novikova D.A., Tkachenko N.E. Human papilloma virus. Prevention of HIV-associated diseases. *Pediatricheeskaya Farmakologiya*, 2015, 12 (1): 74-78.
5. Arena S, Marconi M, Ubertosi M, et al. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol*, 2002, 54(3): 225-237.
6. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция Москва «Медицинская книга». 2006. 77 с. / Dmitriyev G.A., Bitkina O.A. Papilloma viral infection. Moscow, Meditsinskaya Kniga, 2006, 77 p.
7. Блак М., Макай М., Брауде Л., Вон Джоунз С., Маргессон Л. Кожные болезни в акушерской и гинекологической практике. Под ред. проф. В.Н. Прилепской и проф. Е.В. Липовой. М.: Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2008. 259 с. / Blak M, Makay M, Braude L, Von Jones S, Margesson L. Skin diseases in obstetrical and gynecological practice. Ed. by Prof. V.N. Prilepskaya and Prof. E.V. Lipova. Moscow. Publishing Group GEOTAR-Media. 2008. 259 p.
8. Calinisan JH, Chan SR, King A, Chan PJ. Human Papillomavirus and Blastocyst Apoptosis Cervical Cancer control, priorities and directions. *J. of Assisted Reproduction and Genetics*, 2002, 19(3): 132-136.
9. Gerein V, Schmandt S, Babkina N et al. Human papilloma virus (HPV)-associated gynecological alteration in mothers of children with recurrent respiratory papillomatosis during long-term observation. *Cancer Detect Prev*, 2007, 31(4): 276-281.
10. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2005 Oct, 16(4): 306-316.
11. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа». 2011. 232 с. / Rogovskaya S.I. Practical colposcopy. Moscow. Publishing group. GEOTAR-Media. 2011. 232 p.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОК С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В статье анализируются возможности коррекции железодефицитной анемии (ЖДА) у пациенток с аномальными маточными кровотечениями. Описаны патогенетические механизмы действия карбоксимальтозата железа в лечении данной патологии. Представлено клиническое наблюдение девочки подросткового возраста с ЖДА и доказана его клиническая эффективность.

Ключевые слова: менструальный цикл, аномальные маточные кровотечения, железодефицитная анемия, карбоксимальтозат железа.

N.A. BURALKINA, Z.K. BATYROVA, E.V. UVAROVA, N.S. RUSEIKIN, I.A. KISELEVA

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

EFFECTIVENESS OF IRON CARBOXYMALTOSATE IN PATIENTS WITH HYPOFERRIC ANEMIA ON THE BACKGROUND OF UTERINE HEMORRHAGES. CLINICAL OBSERVATION

The article analyzes possibilities of hypoferric anemia in patients with abnormal uterine hemorrhages. Pathogenetic mechanisms of iron carboxymaltosate in therapy of this pathology are described. A clinical observation of a girl of a growing age with hypoferric anemia is presented and its clinical effectiveness is proved.

Keywords: menstrual cycle, abnormal uterine hemorrhages, hypoferric anemia, iron carboxymaltosate.

Аномальными маточными кровотечениями (АМК) называются кровотечения, чрезмерные по длительности (более 7 дней), объему кровопотери (более 80 мл) или частоте с интервалом менее 21 дня [1]. АМК, возникающие вне беременности, могут иметь различный генез, определяющий тактику ведения. В 2011 г. международной экспертной группой под эгидой FIGO была создана новая система номенклатуры маточных кровотечений PALM-COEIN, что позволяет распределить их по характеру и этиологии. По этиологии выделяют 9 основных категорий менструальных кровотечений в виде следующих аббревиатур: Polip (полип); Adenomyosis (аденомиоз); Leiomyoma (лейомиома); Malignancy (малигнизация) и hyperplasia (гиперплазия); Coagulopathy (коагулопатия); Ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция); Endometrial (эндометриальное); Iatrogenic (ятрогенное); Not yet classified (еще не классифицировано).

Частота АМК среди женщин репродуктивного возраста составляет 10–30%. Маточные кровотечения – одна из основных причин возникновения анемий [1, 2]. Анемия – патологический симптом, проявляющийся снижением концентрации гемоглобина в крови при одновременном уменьшении числа эритроцитов (или общего объема эритроцитов). Наиболее распространенной формой анемии

считается железодефицитная анемия (ЖДА), для которой характерно нарушение синтеза гемоглобина, вследствие дефицита железа, возникающего в результате снижения содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо [2]. Референсные значения гемоглобина крови составляют 110–160 г/л, эритроцитов – $3,8\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, железа – 8,8–27,0 мкмоль/л. С учетом уровня гемоглобина (особого вещества эритроцитов – красных клеток крови), переносящего кислород, ЖДА, как и другие формы анемий, может быть тяжелой, средней и легкой степени. ЖДА легкой степени считают, когда концентрация гемоглобина составляет от 90 до 110 г/л (т. е. граммов гемоглобина на 1 л крови). При средней степени ЖДА содержание гемоглобина колеблется от 70 до 90 г/л. Тяжелая степень ЖДА характеризуется снижением уровня гемоглобина менее 70 г/л.

Железо (Fe) – один из 15 жизненно необходимых микроэлементов, выполняющих в организме каталитическую и регуляторную функцию (синтез катехоламинов), формирование активных центров каталаз, оксидаз, транспорт электронов нейроспецифических изоформ цитохрома P450, железосеропропротеидов, транспорт и депонирование кислорода (миоглобин, гемоглобин) и активацию перекисного окисления липидов и окисление нейро-

медиаторов [3]. Известно, что железо в организме представлено в следующих формах: гемовое (входящее в состав гема), транспортное (связанное с белками плазмы), запасное (ферритин, гемосидерин), тканевое или клеточное (железо миоглобина и железосодержащих ферментов). Железо как микроэлемент выполняет ряд незаменимых функций, включающих в себя связывание кислорода, транспортировку его гемоглобином и накопление миоглобином, участие в пролиферации и дифференциации клеток, роль ко-фактора митохондриальной дыхательной цепи, цикла Кребса, синтеза ДНК, влияние на иммунитет, участие в пролиферации Т-лимфоцитов [4].

Основным источником железа для человека является пища, поступающая в организм в виде гемовой и негемовой формы, железо всасывается в основном в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе подвздошной кишки, при этом всасывается только 1–2 мг. Единственным белком, переносящим железо в организме, является трансферрин, синтезируемый печенью. Рецепторы к этому белку-переносчику имеют все клетки, а их количество определяет потребность и последующий захват микроэлемента. Депонирование важного для жизнедеятельности микроэлемента происходит в печени, костном мозге, в виде связанного с ферритином и гемосидерином комплекса. Таким образом, по содержанию ферритина в сыворотке крови возможно косвенно оценить общий запас железа в организме [3]. Дефицит железа по различным данным ассоциирован с повышением риска ишемических атак, ретинопатий, церебральных тромбозов, также приводит к возникновению атрофических изменений эпителия, дисфагии, повреждению ногтей и трещин, снижению иммунной защиты организма [5]. Снижение уровня железа в организме проходит в несколько этапов: первый этап, т. н. латентный, – сохранность гемоглобинового и тканевого фондов железа при снижении его запасов. Второй этап – период клинических проявлений: обнаружение признаков дефицита гемоглобинового и тканевого фондов. При объективном осмотре таких пациенток, как правило, обращает на себя внимание бледность кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, немотивированный субфебрилитет. С целью диагностического поиска анемии анализируют уровень гемоглобина, эритроцитов, концентрацию железа, ферритина, трансферрина и общая железосвязывающая способность в крови.

Так, данные американского исследования, проведенного в 2013 г., указали на то, что 25% женщин, госпитализированных в гинекологическое отделение по поводу маточного кровотечения, страдали анемией, а ¼ из них потребовалось проведение переливания крови [4].

Первой линией лечебной тактики пациенток, страдающих АМК и ЖДА, является действия направленные на остановку кровотечения и выяснение генеза его возникновения с последующим подбором антианемической терапии. Терапия ЖДА проводится с использованием железосодержащих препаратов как пероральных, так и парентеральных форм в зависимости от степени анемии и индивидуальной переносимости препарата. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлен доста-

точно широкий выбор препаратов железа. Одни из них обычно требуют многократного введения малых доз препарата для пополнения запасов железа (натрия глюконат железа и железо сахара), а другие могут быть связаны с реакцией гиперчувствительности (декстран железа) [3].

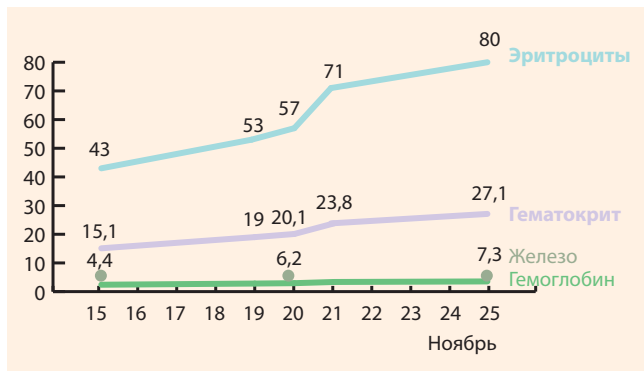
В настоящее время в практике достаточно активно используют карбоксимальтозат железа – это препарат железа для внутривенного введения, представляющий собой высокомолекулярный и стабильный железо-углеродный комплекс. Преимуществом карбоксимальтозата железа перед другими внутривенными препаратами железа является возможность однократного введения большой дозы железа (1 000 мг или 20 мг/кг массы тела), с возможностью быстрого восполнения дефицита железа и избежания длительного приема пероральных препаратов, часто вызывающих различные побочные реакции. Эффективность и безопасность данного препарата в акушерской и гинекологической практике установлены в многочисленных клинических исследованиях [5]. Важно знать, что к показаниям для назначения парентеральных препаратов железа, в т. ч. внутривенных, как подчеркивает большинство профильных специалистов, относятся: тяжелые формы ЖДА; неэффективность или непереносимость пероральных препаратов железа; наличие язвенной болезни и операций на органах желудочно-кишечного тракта, даже в анамнезе; необходимость быстрого насыщения организма железом. Лечение парентеральными препаратами железа должно быть безопасным. Для этого следует: использовать парентеральные препараты только при наличии показаний; обязательно применять тест-дозу, если это указано в инструкции по применению препарата; использовать современные препараты железа; не превышать общий дефицит железа в организме, рассчитанный по формуле; не превышать коэффициент насыщения трансферрина железом [6].

Для наглядной иллюстрации представляем клиническое наблюдение лечебной тактики ведения пациентки с ЖДА тяжелой степени, возникшей как осложнение после маточного кровотечения.

В ноябре 2013 г. на консультативный прием в поликлинику ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ обратилась девочка Б. 17 лет с жалобами на длительные кровяные выделения из половых путей, слабость, головокружение. При уточнении анамнеза менструального цикла было выяснено, что возраст наступления менархе – 14 лет. Меночиклограмму девочка не вела, в связи с чем затруднялась описать свой ритм менструаций. К гинекологу ранее не обращалась. Очередная менструация, начавшаяся в октябре 2013 г., сопровождалась обильными, длительными, кровяными выделениями из половых путей и перешла в кровотечение длительностью более 1 месяца. За медицинской помощью пациентка не обращалась, проводила самостоятельное лечение в домашних условиях с использованием отвара трав без достижения положительного эффекта.

При объективном осмотре обращала на себя внимание выраженная бледность кожных покровов и видимых

Рисунок. Динамика изменений показателей крови у пациентки



слизистых оболочек, отмечалась тахикардия до 120 уд/мин, одышка при ходьбе. Девочка была контактна, однако при проведении опроса отмечались ее заторможенность и вялость. Физическое и половое развитие соответствовало возрасту. Выделения из половых путей были кровяные, в обильном количестве. Ребенок экстренно госпитализирован в гинекологическое отделение Центра для проведения лечения. В срочном порядке в условиях стационара произведено определение групповой и резус-принадлежности, взят клинический и биохимический анализы крови, гемостазиограмма, выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. По данным общего анализа крови отмечено снижение уровней эритроцитов до $2,40 \times 10^{12}/л$ ($3,5-5,1$), гемоглобина – 43 г/л (115–160); в биохимическом анализе крови диагностировано снижение уровня железа – 4,4 мкмоль/л (9,3–21,5). В полученном результате гемостазиограммы отклонений не выявлено. При УЗИ органов малого таза: тело матки обычных размеров, полость матки не расширена, эндометрий составил 1,3 см, имел неоднородную структуру. Яичники без патологических включений, обычных размеров.

Учитывая проведенное обследование пациентке назначен гемостаз комбинированными оральными контрацептивами по стандартной гемостатической схеме с достижением клинического эффекта. Учитывая наличие ЖДА тяжелой степени, девочка консультирована гематологом. Рекомендовано проведение заместительной трансфузионной терапии (эритроцитарная взвесь согласно группе крови и резус-фактору) совместно с назначением карбоксимальтозата железа 200,0 мг 1 р./сут в/в капельно, 4 введения с динамическим контролем клинического и биохимического анализов крови. Рекомендованное лечение проведено в полном объеме без возникновения осложнений.

Карбоксимальтозата железа вводится внутривенно в виде болюса (максимальная доза 4 мл, или 200 мг, железа, не более 3 раз в неделю) или капельно (максимальная доза 20 мл, или 1 000 мг, железа, не чаще 1 раза в неделю). Перед началом лечения нужно рассчитать оптимальную кумулятивную дозу препарата, которую не следует превышать. Кумулятивную дозу, необходимую для восстановле-

ния уровня гемоглобина в крови и восполнения запасов железа в организме, вычисляют по формуле Ганзони:

Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] × (целевой Hb – фактический Hb) [г/дл] × 2,4 + содержание депонированного железа [мг], где целевой уровень гемоглобина (Hb) у человека с массой тела <35 и ≥35 кг = 13 г/дл (8,1 ммоль/л) и 15 г/дл (9,3 ммоль/л) соответственно, депо железа у человека с массой тела <35 кг и ≥35 кг = 15 мг/кг и 500 мг.

Для перевода уровня гемоглобина из ммоль/л в г/дл показатель следует умножить на 1,61145. Оценить распределение карбоксимальтозата железа после введения препарата в дозе 100 мг можно с помощью позитронной эмиссионной томографии [7]. Было показано, что препарат быстро распределяется в печень и селезенку, а затем, в основном, поступает в костный мозг. У всех пациентов уровень утилизации железа эритроцитами быстро увеличился в течение 6–9 дней, а затем продолжал нарастать более медленно. Через 2–3 недели степень утилизации железа составила 91–99% у пациентов с ЖДА и 61–84% у пациентов с функциональным дефицитом железа. По данным контрольного анализа крови спустя 14 дней после выписки из стационара зарегистрировано увеличение количества эритроцитов ($4,65 \times 10^{12}/л$), повышение уровней гемоглобина (115 г/л), гематокрита (35,1), сывороточного железа (9,4 мкмоль/л), ферритина (143 мкг/л) в сравнении с исходными показателями до лечения (рис.).

Девочка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение специалистами по месту жительства с соответствующими рекомендациями.

Таким образом, применение карбоксимальтозата железа – это безопасный, эффективный и быстродействующий метод лечения пациенток, страдающих ЖДА, в т. ч. тяжелой степени на фоне АМК.



ЛИТЕРАТУРА

- Серов В.Н., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. М.: «ГЭОТАР-МЕДИА», 2014./Serov V.N., Sukhikh G.T. Obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. M.: GEOTAR-MEDIA, 2014.
- Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. Репродуктивное здоровье детей и подростков. №3. 2013. С.73–87./Uvarova E.V. Abnormal adolescent uterine hemorrhages. *Reproduktivnoye zdoroviye detey i podrostkov*. No.3, 2013.
- Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии, Москва, 2001, 272 с./Gromova O.A., Kudrin A.V. Neurochemistry of macro- and microelements. New Approaches to Drug Therapy, Moscow, 2001, 272 p.
- Nelson AL, Ritchie JJ. Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention BA. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2015 Jul, 213(1): 97:e1–6.
- Виноградова М.А. Карбоксимальтозат железа в лечении анемии в акушерско-гинекологической практике. Клиническая фармакология и терапия. 23(4).2014. С. 36–40./Vinogradova M.A. Iron carboxymaltosate in therapy of anemia in obstetrical and gynecological practice. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 23 (4). 2014. P. 36–40.
- Тарасова И.С., Чернов В.М. Эволюция внутривенных препаратов железа. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия № 5(58).2014. С. 22–26./Tarasova I.S., Chernov V.M. Evolution of intravenous iron drugs. *Effective drug therapy. Peditria* No.5 (58). 2014. P. 22–26.
- Абашин С.Ю. Железодефицит у женщин и возможности его коррекции. Онкогинекология. №1. 2015. 63–69./Abashin S.Y. Iron deficit in women and possibilities of its correction. *Oncogynecology*. No.1. 2015. 63–69.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ И АНГИОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

У ПАЦИЕНТОК С ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В статье рассмотрены основные принципы коррекции и профилактики субклинических форм плацентарной недостаточности у пациенток, имеющих анамнестические факторы развития данной патологии. Дано патогенетическое обоснование применения антиагрегационной и ангиопротективной терапии во время беременности у пациенток группы риска. Дается обсуждение возможностей раннего выявления факторов риска и профилактики их клинических проявлений.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, антиагреганты, дипиридамо́л, гиперкоагуляция, профилактика тромботических осложнений.

A.V. VOROBIEV, PhD in medicine, Sechenov First Moscow State Medical University

APPLICATION OF ANTIPLATELET AND ANGIOPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH PLACENTAL INSUFFICIENCY DEVELOPMENT RISK FACTORS

The article describes the basic principles of correction and prevention of subclinical forms of placental insufficiency in patients with anamnestic risk factors for the development of this pathology. Pathogenetic substantiation of administration of antiplatelet and angioprotective therapy during pregnancy in risk group patients is provided. It is given to discuss the possibilities of early detection of risk factors and prevention of clinical manifestations.

Keywords: placental insufficiency, antiplatelet drugs, dipiridamol, hypercoagulation, prevention of thrombotic complications.

В настоящее время имеются многочисленные данные, указывающие на наличие адаптивных и дизадаптивных вариантов изменения функционирования системы гемостаза во время беременности [1, 2]. Если ранее акушерские осложнения (например, преэклампсия или плацентарная недостаточность (ПН)) рассматривались в основном как симптомокомплекс и лечение их носило симптоматический характер, то на данном этапе развития современного акушерства интенсивно изучаются этиопатогенетические аспекты развития акушерских осложнений и разрабатываются принципы профилактики, исходящие из патогенетической их обоснованности. Во многом такой подход к акушерским осложнениям обусловлен широким внедрением последних достижений в области клинической иммунологии и гемостазиологии в акушерстве. Установлено, что беременность всегда протекает с явлениями гиперкоагуляции, причем в III триместре, и особенно перед родами, наблюдается выраженное преобладание процессов свертывания крови над процессами фибринолиза, физиологическая роль которых носит компенсаторный характер, что позволяет подготовиться к предстоящей кровопотере. Однако, в случае существующих до беременности тромбофилических состояний, преобладание коагуляции над фибринолизом может приобретать патологический характер. О возрастании потенциала свертывания крови в конце беременности свидетельствует почти двукратное повышение уровня фибриногена (до 4 г/л), несмотря на увеличение объема плазмы [3–5]. Повышение коагуляционного потенциала

является важной особенностью беременности и определяется функционированием фетоплацентарного комплекса. Нарушения физиологических адаптивных механизмов системы гемостаза можно рассматривать как преморбидный фон развития различных акушерских осложнений.

Наряду с этим, в современной перинатологии одной из ведущих проблем является ПН. Данное осложнение беременности встречается, по данным разных авторов, в 4–22% случаев, сопровождается гипоксией, задержкой развития плода (ЗРП) и является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [6, 7]. Применяемая классификация ПН основана на степени выраженности компенсаторно-приспособительных реакций. Так, при сохраненных компенсаторных реакциях в плаценте ее недостаточность имеет субклинический характер (табл. 1) [8]. В этих случаях беременность, как правило, заканчивается родами жизнеспособного плода. Однако отождествление компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих полное сохранение фетального гомеостаза, с патологическими процессами, влекущими за собой отклонения в состоянии плода и новорожденного, не имеет под собой клинической основы. При возникновении патологических состояний со стороны плаценты, в отличие от компенсаторно-приспособительных изменений со стороны плаценты, возврата к нормальной функции плаценты, как правило, уже не происходит, т. к. появляются патологические изменения в гистологической структуре плаценты [9–11].

Таблица 1. Классификация плацентарной недостаточности (по материалам В.В. Чуб в модификации В.А. Шостака)

Показатель	Классификационный критерий	Критерии
Клинико-морфологические признаки	Первичная (ранняя)	Возникает при формировании плаценты до 16 нед.
	Вторичная (поздняя)	Возникает уже на фоне сформированной плаценты после 16 нед.
Клиническое течение	Острая	Инфаркты плаценты, преждевременная отслойка плаценты, гибель плода и прерывание беременности
	Хроническая	ЗРП, гипоксия плода, угроза прерывания беременности, преждевременные роды
Степень тяжести	Компенсированная (субклиническая)	Отсутствие нарушения кровообращения или IА степень, отсутствие признаков ЗРП
	Субкомпенсированная	Нарушение кровообращения в плаценте IБ и II степени, начальные признаки централизации кровообращения у плода. ЗРП I степени
	Декомпенсированная	Нарушение кровообращения в плаценте III степени, выраженные признаки централизации кровообращения у плода. ЗРП II степени

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В целом ПН – патофизиологический феномен, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущих к ее неспособности поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмом матери и плода. В основе формирования ПН лежат нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов организма беременной женщины и плаценты, сопровождающиеся циркулярными расстройствами и нарушениями микроциркуляции [12]. Ведущую роль в патогенезе ПН играет нарушение децидуальной перфузии, приводящее к значительным циркуляторным нарушениям в плаценте, то есть ПН тесно связана с состоянием системы гемостаза матери. Несмотря на многофакторную природу хронической ПН, в патогенезе этого синдрома имеются определенные закономерности. В развитии фетоплацентарной недостаточности (ФПН) выделяют несколько взаимосвязанных патогенетических механизмов: 1) патологическое изменение маточно-плацентарного кровотока; 2) нарушение фетоплацентарного кровообращения; 3) изменение метаболизма, синтетической функции и состояния проницаемости плазматических мембран; 4) незрелость ворсинчатого дерева; 4) снижение компенсаторно-приспособительных реакций в системе «мать – плацента – плод» [13].

Огромное значение для улучшения перинатальных исходов при ПН имеет поиск прогностических маркеров нарушения гестационного гомеостаза, на основании которых можно выделять группы риска развития ПН и проводить в этих группах профилактические мероприятия. К факторам риска, предрасполагающих к развитию ПН, относятся возраст матери (моложе 18 и старше 30 лет), вредные привычки (курение, алкоголь), различная соматическая патология (заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, почек, тяжелая форма железодефицитной анемии), отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, внутриутробное инфицирование, перинатальные потери), пороки развития матки, аномалия развития плаценты и пуповины (табл. 2) [8, 9].

Оценив сумму диагностических коэффициентов, можно проанализировать степень выраженности факторов риска: до 10 баллов – риска возникновения ПН нет, от 10 до 15 баллов – низкий риск развития ПН, от 15 до 20 баллов – средний риск развития ПН, более 20 баллов – высокий риск развития ПН [8, 9].

Ведущими в диагностике ФПН в настоящее время являются методы эхографии и функциональной оценки состояния плода (кардиотокография, кардиоинтервалография, доплерометрическое исследование кровотока) [12, 13]. В целом, даже при наличии факторов риска развития ПН, в большинстве случаев плацента имеет значительные резервы, и потеря даже 30% от всего объема ворсинок может пройти без последствий для роста и развития плода, т. е. развивается субклиническая форма ПН [14, 15]. Как правило, в таких случаях обнаруживаются гистологические изменения плаценты, а именно неправильное развитие спиральных артерий, гиперкоагуляция, дисбаланс системы простациклин – тромбосан.

Отождествление компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих полное сохранение фетального гомеостаза, с патологическими процессами, влекущими за собой отклонения в состоянии плода и новорожденного, не имеет под собой клинической основы

Также было обнаружено повышение активности тромбоцитов, которое особенно выражено к концу беременности. Таким образом, состояние тромбоцитарного звена гемостаза у женщин с неосложненным течением беременности характеризуется достаточно высоким гемостатическим потенциалом, увеличением интенсивности реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации из тромбоцитов (аденозиндифосфат (АДФ), тромбосан А2). Наряду с усилением интенсивности агрегации, по мере прогрессирования беременности изменяется и скорость реакции тромбоцитов на воздействие индукторов агрегации и по мере увеличения срока беременности начиная со II триместра происходит достоверное повышение адгезивно-агрегационных

Таблица 2. Факторы риска развития плацентарной недостаточности (по материалам А.Н. Стрижаков с соавт.)

Группа признаков	Признаки	Диагностический коэффициент
Осложнения настоящей беременности	Угроза выкидыша	+8
	Ранний токсикоз беременности	+6
	Без осложнений	-3
Акушерский анамнез	Медицинские аборт	+5
	Самопроизвольное прерывание беременности	+4
	Неразвивающаяся беременность	+2
	Бесплодие	+2
	Неосложненный анамнез	-5
Гинекологический анамнез	Позднее менархе	+5
	Своевременное менархе	-3
	Нерегулярный менструальный цикл	+5
	Регулярный менструальный цикл	-3
	Воспалительные заболевания органов малого таза	+6
	Кольпит, цервицит	+4
	Отсутствие инфекционной патологии	-4
Экстрагенитальная патология	Артериальная гипертензия	+3
	Артериальная гипотония	+4
	Заболевания мочевыводящих путей	+1
	Анемия	+6
	Острая респираторная вирусная инфекция во время беременности	+3
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	+4
	Без патологии	-7
Паритет родов	Первые роды	+6
	Повторные роды	+2
Паритет беременности	Первая беременность	+4
	Вторая беременность	+3
	Третья и последующие	+1
Масса тела беременной	Нормальная	-3
	ИМТ > 28	+5
	ИМТ < 18,5	+3
Возраст беременной	До 18 лет	+2
	18–24 года	-2
	25–29 лет	-3
	Старше 30 лет	+3
Курение	Да	+4
	Нет	-2

ИМТ – индекс массы тела

свойств тромбоцитов, ускорение реакции высвобождения [16, 17]. Эти изменения присущи нормальному гестационному процессу и их, по-видимому, следует рассматривать как адаптационную реакцию организма к данному физиологическому состоянию. Однако при наличии вышеперечисленных факторов риска, адаптационные изменения могут трансформироваться в патологические процессы, которые, в свою очередь, будут способствовать нарушению кровотока в системе мать – плацента – плод.

Кроме того, при анализе агрегационной и функциональной активности тромбоцитов по типам кривых агрегатограммы, было выявлено увеличение частоты необратимой агрегации в ответ на сильные и слабые стимулы, а также снижение частоты обратимой агрегации при стимуляции слабыми стимуляторами. При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза нами было обнаружено существенное увеличение функциональной активности тромбоцитов у беременных, которое проявилось в увеличении интенсивности агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ. В то время как при стимуляции агрегации тромбоцитов коллагеном у рожениц отмечалось укорочение времени латентного периода почти в 2 раза, что свидетельствовало об ускоренной реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации из тромбоцитов. Поскольку инициирующим механизмом в развитии и прогрессировании такой акушерской патологии, как ФПН, являются гиперкоагуляционные нарушения, важное место в терапии занимают препараты, обладающие антикоагулянтным и антиагрегантным действием [18, 19].

ПУТИ КОРРЕКЦИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

На основании вышеизложенного в качестве препарата выбора в случае субклинических форм ПН мы можем рассматривать антиагреганты, которые дополнительно обладают ангиопротективным действием. Это позволит достигнуть эффекта нормализации уровней простациклина и тромбоспандина, кроме того, предотвращает вазоконстрикцию, что в значительной степени способствует профилактике развития клинических форм ФПН. В частности, применение дипиридамола, как антиагреганта и ангиопротектора, может рассматриваться как эффективное средство профилактики микротромбозов маточно-плацентарного русла, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению кровотока в системе «мать – плацента – плод» [20, 21].

Антиагрегантный механизм действия дипиридамола может оказаться гораздо более сложным, чем предполагалось ранее. Дипиридамол, с одной стороны, ингибирует фермент, участвующий в разрушении аденозина (аденозиндезаминаза), что приводит к повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах, с другой – ингибирует фосфодиэстеразу тромбоцитов; то и другое способствует развитию антиагрегантного эффекта. Дипиридамол оказы-

вает так называемый управляемый антитромботический эффект за счет нормализации соотношения простациклина и тромбоксана A2 и снижения уровня Ca²⁺ в тромбоцитах. Что, как было показано, особенно актуально в случаях субклинических форм ПН, которые и проявляются в виде нарушения соотношения простациклина – тромбоксан [22–24].

Кроме того, важной особенностью антитромбоцитарного эффекта дипиридамола является его способность блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену и стимулировать образование эндотелием простациклина. Также дипиридамола обладает дополнительными фармакологическими свойствами, в частности тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов и металлопротеиназы, участвующей в индукции процесса тромбогенеза [24, 25].

При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза нами было обнаружено существенное увеличение функциональной активности тромбоцитов у беременных, которое проявилось в увеличении интенсивности агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ

Дипиридамола увеличивает содержание цАМФ двумя путями: снижает активность фосфодиэстеразы, инактивирующей цАМФ; стимулирует образования цАМФ под воздействием аденозина. Тем самым реализуются его ангиопротективные свойства и усиливается кровоток в системе «мать – плацента – плод». Также под воздействие дипиридамола достигается эффект улучшения микроциркуляции за счет увеличения деформируемости эритроцитов и усиления капиллярного кровотока [26–28].

С нашей точки зрения, наиболее патогенетически обоснованным для лечения и профилактики сосудистотромбоцитарных, микроциркуляторных и гемостатических нарушений, присущих ФПН, является дипиридамола как препарат, обладающий антиагрегантным и ангиопротективным действием. Действие дипиридамола направлено на улучшение микроциркуляции, торможение тромбообразования, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, расширение сосудов, улучшение доставки кислорода к тканям, предотвращение гипоксии плода. Благодаря применению дипиридамола улучшается маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровоток (повышается артериальный приток и нормализуется венозный отток из межворсинчатого пространства), снижается или устраняется гипоксия плода, редуцируются морфофункциональные нарушения в плаценте [29, 30]. Препарат предупреждает дистрофические изменения в плаценте, устраняет гипоксию тканей плода, способствует накоплению в них гликогена. При лечении и профилактике гестоза и ФПН дипиридамола назначают внутрь за 1 ч до еды в дозе 25 мг 3 р/сут, курс терапии составляет 4–6 нед. Рекомендуемая доза препарата – 75–225 мг/сут [31–33].

Курантил®

дипиридамола

Рег. № 019-06-2015 от 01.05.15

Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.



Антиагрегант¹ Вазодилатирующее средство¹

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100¹
Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40¹

- Улучшает микроциркуляцию¹
- Препятствует агрегации тромбоцитов¹
- Обладает сосудорасширяющим эффектом¹

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил® 25, Курантил® 75, Курантил® N 25, Курантил® N 75 (МНН: дипиридамола). Показания к применению: Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушении микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил® N 25, Курантил® N 75); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил® N 75). Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субартериальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: Таблетки принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды, не разжевывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил® N 25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил® N 25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки) 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® 25 (ПНО16001/01–190112 и ПНО16001/01–2602014), препарата Курантил® N 25 (ПНО13897/01–280312 и ПНО 13897/01–290514), препарата Курантил® N 75 (ПНО13899/01–280312 и ПНО13899/01–040614).

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПНО16001/01–190112 и ПНО16001/01–2602014), Курантил® N 25 (ПНО13897/01–280312 и ПНО13897/01–290514), Курантил® N 75 (ПНО13899/01–280312 и ПНО13899/01–040614)

ООО «Берлин-Хем/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Таблица 3. Факторы риска развития ФПН в группе обследования

Фактор риска	Количество пациентов, у которых был обнаружен данный фактор
Ранний токсикоз настоящей беременности	216
Угроза выкидыша в настоящую беременность	87
Осложненный акушерский анамнез	318
Осложненный гинекологический анамнез	396
Анемия	144
Гипотония	91
Заболевания сердечно-сосудистой системы	117
ИМТ > 28	126
Возраст старше 30 лет	238
Курение	127

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами была обследована 571 беременная женщина в возрасте от 21 до 42 лет. Пациентки имели 3 и более факторов риска развития ФПН (табл. 3). Из группы обследования исключались пациентки, у которых развивалась преэклампсия. Все обследуемые были разделены на 3 группы.

Первую группу составили 191 беременная, которым был назначен дипиридамола (Курантил® N25) в дозе 25 мг 3 р/сут продолжительностью 6 нед. на сроках до 16 нед. беременности. На фоне проводимого лечения в этой группе не было отмечено ни одного случая развития клинически выраженных форм ФПН и ЗРП, признаки субклинической формы ПН были отмечены у 48 беременных (25,1%) на протяжении всей беременности (рис. 1). У большинства пациенток – 164 (85,9%) роды произошли в срок или было выполнено плановое кесарево сечение на сроке 38–39 нед., только у 27 (14,1%) были преждевременные роды, но не ранее 34 нед. (рис. 2). Средняя оценка по шкале Апгар составила 8–9 баллов.

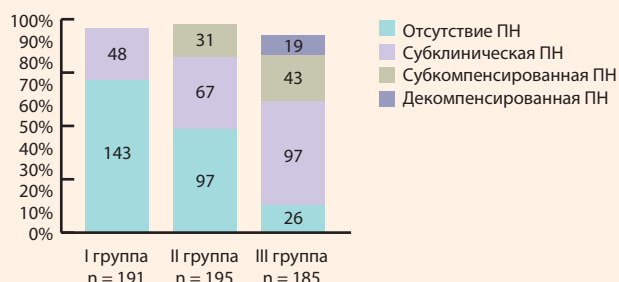
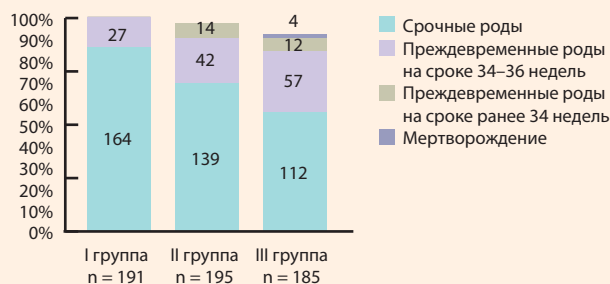
Вторую группу составили 195 беременных, которым Курантил® N25 был назначен в дозировке 25 мг 3 р/сут продолжительностью 6 нед. в период от 16 до 24 нед. беременности. На фоне проводимой терапии в этой группе были отмечены случаи развития как субклинической формы ПН у 67 беременных (34,3%), так и субкомпенсированной формы ПН у 31 беременной (15,9%), декомпенсированных форм ПН в этой группе обнаружено не было. У большинства пациенток – 139 (71,3%) роды произошли в срок или было выполнено плановое кесарево сечение на сроке 38–39 нед., у 42 (21,5%) были преждевременные роды или кесарево сечение по неотложным показаниям на сроке 34–36 нед. И у 14 (7,2%) были преждевременные роды на сроке ранее 34 нед. Средняя оценка по шкале Апгар составила 6–8 баллов.

Третью группу составили 185 беременных, которым, несмотря на наличие среднего и высокого риска развития ПН, ранее не было назначено профилактическое

лечение, под наше наблюдение эти пациентки поступили в III триместре беременности. При этом были обнаружены как компенсированные, так и декомпенсированные формы ПН. Так, субклиническая форма ПН была обнаружена у 97 пациенток (53,6%), субкомпенсированная форма у 43 беременных (23,75%) и декомпенсированная форма у 19 пациенток (10,3%). В зависимости от тяжести течения ПН пациенткам была назначена терапия, включающая антиагреганты (дипиридамола (25–50 мг 3 р/сут) и ацетилсалициловая кислота (100 мг 1 р/сут), низкомолекулярный гепарин (до 6 000 МЕ), протеины (гемодериват бычьей крови депротеинизированный). Срочные роды или плановое кесарево сечение на сроке 38–39 нед. были проведены у 112 беременных (60,5%), у 57 (30,8%) были отмечены преждевременные роды или кесарево сечение по неотложным показаниям на сроке 34–36 нед., у 12 пациенток (6,5%) были преждевременные роды или кесарево сечение в связи с острым нарушением плодово-плацентарного кровотока ранее 34 нед. беременности, 4 беременности (2,2%) закончились мертворождением. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар имела значительный разброс от 4 до 8 баллов.

ВЫВОДЫ

- Полученные результаты свидетельствуют о том, что:
- 1) назначение дипиридамола Курантил® N25 в дозировке 25 мг 3 р/сут беременным со средним и высоким риском развития ПН является эффективной мерой профилактики,

Рисунок 1. Частота и степень выраженности плацентарной недостаточности в группах обследования на фоне проводимого лечения**Рисунок 2. Перинатальные исходы беременностей в группах обследования**

2) раннее начало профилактики ПН с применением антиагрегантов (до 16 нед. беременности) у женщин групп риска более эффективно по сравнению с назначением такой терапии в период от 16 до 24 нед.

В настоящее время не существует единых рекомендаций относительно профилактического назначения антиагрегантов (дипиридамола) в группах риска развития ПН, однако, учитывая высокую частоту данной патологии и

возможные неблагоприятные перинатальные исходы беременностей, такое профилактическое назначение может быть оправдано с точки зрения как симптоматической, так и патогенетической терапии, поскольку в основе ПН лежат многофакторные патологические процессы нарушения функции иммунной системы, системы гемостаза, процессов имплантации эмбриона и плацентации, а также сопутствующего воспаления.



ЛИТЕРАТУРА

- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: «Триада-Х». 2003. С. 185-188, 798-812. / Makaratsia A.D., Bitsadze V.O. Thrombophilias and antithrombotic therapy in obstetrical practice. M.: Triada-H. 2003. P. 185-188, 798-812.
- Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. *Акушерство и гинекология*, 2008, 5: 3-7. / Sukhikh G.T., Vikhlyayeva E.M., Vanko L.V. et al. Endothelial dysfunction in the perinatal pathology genesis. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2008, 5: 3-7.
- Coumans AB, Huijgens PC, Jakobs C, Schats R, de-Vries JI, van-Pampus MG, Dekker GA. Haemostatic and metabolic abnormalities in women with unexplained recurrent abortion. *Hum. Reprod.*, 2009, 14(1): 211-214.
- De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood*, 2006, 87(9): 3531-3544.
- Egbrink MG, Van Gestel MA, Broeders MA, Tangelder GJ, Heemskerk JM, Reneman RS, Slaaf DW. Regulation of microvascular thromboembolism in vivo. *Microcirculation*, 2005, 12(3): 287-300.
- Полянина В.Ф., Картелишчев А.В., Васильева О.А. Фетоплацентарная недостаточность: руководство для врачей. М.: ИД МЕДПРАКТИКА – М., 2006. 224 с. / Kokolina V.F., Kartelischev A.V., Vasilieva O.A. Fetoplacental insufficiency: guidance for doctors. M.: Publishing House MEDPRAKTIKA – M., 2006. 224 p.
- Лукьянова Е.В., Воложук И.Н. и др. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*, 2009, 2: 5-7. / Lukyanova E.V., Voloschuk I.N. et al. Role of disturbances of villous tree formation in placental insufficiency pathogenesis. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 2: 5-7.
- Шостак В.А. Фетоплацентарная недостаточность. Алгоритм амбулаторного ведения. *Здравоохранение (Минск)*, 2013, 4: 46-52. / Strizhakov A.N., Timokhina T.F., Baeva O.R. Fetoplacental insufficiency: pathogenesis, diagnostics, therapy. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2003, 2(2): 2-11.
- Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 159(1): 77-82.
- Salafia CM. Placental pathology of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 1997, 40(4): 740-749.
- Miller J, Turan S, Baschat AA. Foetal growth restriction. *Semin Perinatol*, 2008, 32(4): 274-280.
- Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(1): 128-133.
- Crossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*, 2008, 178: 701-11.
- Bujold E, Effendi M, Girard M, Gouin K, Forest JC, Couturier B et al. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements in the evaluation of early placental insufficiency. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009, 31: 1144-8.
- Король Т.М. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – актуальная проблема медицины. Клинико-патогенетические критерии, лечение и профилактика. *Вестник проблем биологии и медицины*, 2013, 2(1): 49-54. / Korol T.M. Fetoplacental insufficiency (FPN) – actual problem of medicine. clinical – tiopathogenetic diagnostic criteria, treatment and prevention. *Vestnik Problem Biologii i Meditsiny*, 2013, 2 (1): 49-54.
- Koda M, Banno Y, Naganawa T. Effect of neutrophil adhesion on the size of aggregates formed by agonist-activated platelets. *Platelets*, 2005, 16(8): 482-91.
- Поляничкова О.Л., Бурдули Г.М. и др. Клинико-биохимические критерии диагностики задержки развития плода. *Акушерство и гинекология*, 2009, 2: 34-36. / Polyanchikova O.L., Burduli G.M. et al. Clinical and biochemical criteria of fetal arrest of development. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 2: 34-36.
- Imdad A, Yakoob MY, Siddiqui S, Bhutta ZA. Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and highrisk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related stillbirths. *BMC Public Health*, 2011, 11(Suppl 3): S1.
- Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P, Walter U, Geiger J. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. *Stroke*, 2003, 34: 764-769.
- Gamboa A, Abraham R, Diedrich A, Shihao C, Paranjape SY, Farley G, Biaggioni I. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. *Stroke*, 2005, 36: 2170-2175.
- Барышников Г.А. Дипиридамола в общетерапевтической практике. *Проблемы женского здоровья*, 2007, 2(1): 88-97. / Baryshnikova G.A. Dipyridamol in general therapeutic practice. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*, 2007, 2(1): 88-97.
- Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д., Тютюмова Е.А. Антиагрегантная терапия как компонент первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. *Медицинский совет*, 2016, 8: 24-33. / Solovyeva E.Y., Djutova E.D., Tyutyumova E.A. Antithrombotic therapy as a component of primary and secondary prevention of ischemic stroke. *Meditsinskyi Sovet*, 2016, 8: 24-33.
- Якимова А.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. Антиагрегантная терапия как средство улучшения перинатальных исходов у женщин с плацентарной недостаточностью (обзор литературы). *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 50: 6-10. / Yakimova A.V., Makarov K.Y., Sokolova T.M. Antithrombotic therapy as a means to improve perinatal outcomes in women with placental insufficiency (literature review). *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2015, 50: 6-10.
- Попова Л.В., Бокарев И.Н. Применение антиагрегантов в клинической практике. *Практическая медицина*, 2014, 6(82): 22-28. / Popova L.V., Bokarev I.N. Use of antiplatelet drugs in clinical practice. *Prakticheskaya Meditsina*, 2014, 6 (82): 22-28.
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, Group PC. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2007, 369(9575): 1791-1798.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 2:CD004659.
- Коротких И.Н., Корп М.А., Бригадирова В.Ю. Влияние алгоритмов ведения беременных с риском развития фетоплацентарной недостаточности на исходы родов. *Прикладные информационные аспекты медицины*, 2011, 14(2): 15-21. / Korotkykh I.N., Korg M.A., Brigadirova V.Y. Effect of management algorithms of pregnant women with fetoplacental insufficiency development risk on outcome of delivery. *Prikladniye Informatsionniye Aspekty Meditsiny*, 2011, 14 (2): 15-21.
- Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 7: CD006780.
- Toal M, Chan C, Fallah S et al. Usefulness of a placental profile in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196(363): 1-7.
- Сидорова И.С., Шешукова Н.А. Применение курантила N для профилактики и лечения гестоза. *Гинекология*, 2006, 08(1). / Sidorova I.S., Sheshukova N.A. Use of Kurantil N for prevention and therapy of gestosis. *Ginekologiya*, 2006, 08 (1).
- Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Daltaparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 58-64.
- Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD006780.

ПРЕОДОЛЕВАЕМ БАРЬЕРЫ В НАЗНАЧЕНИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

(КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

В статье представлены сведения о составе, механизме действия, побочных эффектах и дополнительных неконтрацептивных возможностях современных пероральных гормональных контрацептивов (ГК). Обоснован универсальный подход к назначению ГК с позиции общности их контрацептивного действия, профиля безопасности и частоты побочных эффектов. Представлены примеры использования ГК с учетом индивидуальных особенностей и желаний женщины на основании их дополнительных неконтрацептивных свойств.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, чистогестагенные гормональные контрацептивы, МОДЕЛЛЬ.

O.A. PUSTOTINA, MD, Prof., E.R. GEREYBEKOVA
Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

OVERCOME BARRIERS IN PRESCRIPTION OF HORMONAL CONTRACEPTION (clinical lecture)

The article provides data on the composition, mechanism of action, side effects and additional non-contraceptive possibilities of modern peroral hormonal contraceptives (PHC). The universal approach to prescription of HCs is justified from the position of the similarity of their contraceptive action, safety portfolio and frequency of side effects. Examples of HC use are shown taking into account individual peculiarities and desires of the woman on the basis of their additional non-contraceptive properties.

Keywords: hormonal contraception, combined peroral contraceptives, purely gestagenic hormonal contraceptives, MODEL.

В 2011 г. Федеральной службой государственной статистики (Росстат) совместно с Минздравсоцразвития России, с Фондом ООН в области народонаселения (ЮНФПА), Центром по контролю и профилактике заболеваний (Атланта, США) и информационно-издательским центром «Статистика России» было проведено анкетирование 10 000 женщин из 60 регионов России, которое впервые в истории нашей страны дало комплексную оценку состояния репродуктивного здоровья российских женщин, их репродуктивных установок и поведения [1]. Результаты исследования показали существенное улучшение демографической ситуации – рост рождаемости, снижение материнской и неонатальной смертности, и в то же время низкое качество профилактических мероприятий в сфере охраны репродуктивного здоровья и планирования семьи. Об этом свидетельствует показатель аборт, несмотря на существенное снижение, значительно превышающий уровень Европейских стран, крайне низкое количество женщин использующих высокоэффективные методы предохранения от нежеланной беременности и высокая общая неудовлетворенная потребность в контрацепции. На фоне хорошей информированности о современных методах контрацепции (более 90% респондентов знают не менее трех из них), у большинства российских женщин отсутствуют представления об их истинной эффективности и безопасности. Если сомнения в безопасности презерватива практически

отсутствуют, а аборт правильно считают угрозой женскому здоровью 86% опрошенных, то гормональные контрацептивы (ГК) 72% респондентов ассоциируют со средним или высоким риском для здоровья. При этом большинство опрошенных женщин считают их недостаточно эффективными и переоценивают надежность традиционных способов предохранения от нежелательной беременности (календарный, температурный методы, прерванный половой акт). В результате только 13% женщин репродуктивного возраста используют ГК, причем данный показатель за последние годы не увеличивается и остается в несколько раз ниже развитых стран.

СОСТАВ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Среди ГК самую большую группу составляют комбинированные оральные контрацептивы (КОК). В нашей стране зарегистрировано несколько десятков таких средств, что, с одной стороны, повышает доступность ГК, а с другой – создает определенные трудности при их назначении. Большинство врачей, как и их пациенты, в результате сложившихся неверных установок убеждены в разнообразии действия и побочных эффектов различных КОК и поэтому считают необходимым строго дифференцированный подход к их назначению, что противоречит рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохра-

ранения (ВОЗ) в области планирования семьи [2]. ГК являются надежным методом предохранения от нежелательной беременности и при отсутствии противопоказаний могут использоваться любой женщиной репродуктивного возраста.

Все современные КОК содержат в своем составе синтетические аналоги половых гормонов – эстрогена и прогестерона, механизм контрацептивного действия которых заключается в предотвращении овуляции, который осуществляется путем антигонадотропного эффекта. Синтетические стероиды подавляют секрецию эндогенных гормонов – гонадотропин-рилизинг-гормона, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, прогестерона и эстрадиола, в результате чего в яичнике блокируется созревание яйцеклетки, рост и овуляция доминантного фолликула. При этом полного подавления функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы не происходит. ГК предотвращают только пиковые колебания эндогенных гормонов, формирующих ежемесячные менструальные циклы, большое количество которых, как известно, является триггером развития гиперпластических процессов эндометрия, эндометриозных и фиброматозных гетеропий. Также ГК предотвращают циклические изменения эндометрия – пролиферацию и секреторную трансформацию. В результате эндометрий атрофируется и остается тонким на протяжении всего периода использования ГК, что исключает необходимость ежемесячных менструальных кровотечений и в отсутствии овуляций сохраняется овариальный резерв [3, 4].

Таким образом, в основе контрацептивного действия КОК заложен и лечебно-профилактический эффект в отношении большинства гинекологических заболеваний, в т. ч. злокачественных процессов в матке и яичниках, который может сохраняться в течение нескольких лет после их отмены [5, 6].

Непосредственно контрацепция обеспечивается синтетическим гестагеном, входящим в состав КОК, а эстрогенный компонент в основном стабилизирует эндометрий и обеспечивает контроль менструальных выделений.

Эстрогенный компонент в большинстве КОК представлен этинилэстрадиолом (ЭЭ), метаболизм которого в организме несколько отличается от эндогенного эстрадиола. За счет дополнительной этинильной группы ЭЭ подвергается многократной рециркуляции в печени и длительному взаимодействию с печеночными ферментами, поступая затем в кровь, преимущественно в активной форме, не связанной с гипоталамическим синдромом пубертатного периода, что является причиной нежелательных побочных эффектов КОК. В основном они проявляются тошнотой, головной болью, депрессией, нагрубанием молочных желез, прибавкой массы тела, появлением акне, негативным влиянием на свертывающую систему крови, уровень холестерина и инсулинорезистентность. Снижение дозы ЭЭ до 40 мкг/сут позволило свести к минимуму частоту побочных эффектов КОК и существенно повысить compliance женщин к их использованию. Результаты масштабных эпидемиологических исследований доказали, что современные низкодозированные КОК не оказы-

вают клинически значимого влияния на различные параметры гомеостаза и являются безопасным методом предохранения от нежелательной беременности у здоровых некурящих женщин моложе 40 лет [2, 4, 7, 8].

В отличие от почти постоянной эстрогенной составляющей прогестагенный компонент в составе КОК представлен целым рядом производных прогестерона, тестостерона и спиронолактона. Несмотря на разнообразие, все синтетические гестагены обладают общими свойствами: выраженным антигонадотропным действием, надежно подавляя овуляцию и обеспечивая высокий уровень контрацепции, и антиэстрогенным эффектом, блокируя пролиферацию эндометрия. Разнообразие видов и поколений синтетических гестагенов проявляется различным взаимодействием со стероидными рецепторами в организме, дополняет ГК антиандрогенными, антиминералокортикоидными, глюкокортикоидными и другими клиническими эффектами [9, 10].

Таким образом, группы КОК составляют лекарственные средства, содержащие синтетические аналоги женских половых гормонов (эстрогена и прогестерона), обладающие единым высоконадежным механизмом контрацептивного действия (подавление овуляции), сходным профилем безопасности и частотой развития побочных эффектов.

Для облегчения навигации среди контрацептивных таблеток достаточно эффективным, по нашему мнению, представляется объединение нескольких КОК под общим названием, как, например, линейка препаратов МОДЭЛЛЬ с различными дополнениями (ПРО, ТРЕНД, ПЬЮР), обозначающими их особенные неконтрацептивные свойства.

Так, МОДЭЛЛЬ ПРО (режим 21/7) и МОДЭЛЛЬ ТРЕНД (режим 24/4) содержат в своем составе дроспиренон, являющийся производным спиронолактона. Дроспиренон объединяет в себе эффекты эндогенного прогестерона (антигонадотропный и антиандрогенный) со свойствами антиминералокортикоидов, которые клинически выражаются в уменьшении задержки жидкости и натрия в организме, что способствует дополнительному снижению массы тела [10–15]. Кроме того, режим приема КОК 24/4 в сравнении с режимом 21/7 достоверно уменьшает длительность и обильность планового кровотечения отмены [16], а также высокоэффективен в купировании симптомов при тяжелом предменструальном синдроме [13, 17]. При этом снижение ЭЭ до 20 мкг/сут в препарате МОДЭЛЛЬ ТРЕНД обеспечивает меньшую частоту побочных эффектов [7]. В состав другого препарата линейки МОДЭЛЛЬ ПЬЮР входит производное прогестерона – ципротерона ацетат. Данный гестаген обладает наиболее выраженным антиандрогенным действием среди всех синтетических гестагенов и поэтому применяется для лечения клинических проявлений гиперандрогении – акне и гирсутизма [18].

Таким образом, применение любого КОК с целью предохранения от нежелательной беременности, сочетается с его дополнительными неконтрацептивными эффектами, позволяющими назначать их разным категориям женщин с индивидуальными потребностями.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ КОК

Несмотря на высокий профиль безопасности современных КОК, риски развития неблагоприятных побочных эффектов все же существуют. Наиболее серьезными из них являются тромбофилические осложнения. Так, прием КОК увеличивает риск венозных тромбозов, хотя при этом он остается в два раза ниже, чем у курящих женщин, и значительно уступает имеющемуся риску во время беременности и в послеродовом периоде. Повышение риска отмечается в первые недели использования КОК, к концу 3 месяца он возвращается к общепопуляционному [19, 20].

Риск артериальных тромбозов (инсульт, инфаркт) ассоциирован с высокой дозой ЭЭ в составе КОК. Современные низкодозированные препараты, содержащие менее 40 мкг ЭЭ, артериальные тромбозы вызывают крайне редко, при этом вид и поколение гестагена в составе КОК не влияют на данный показатель [21]. Результаты многоцентрового исследования с участием 85 109 женщин, опубликованного в мае 2016 г. в журнале *Contraception*, показали отсутствие различий между генерациями синтетических гестагенов в отношении риска не только артериальных, но и венозных тромбофических осложнений [22]. На сегодняшний день доказано, что риск тромбозов повышается только у женщин, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как курение, сахарный диабет, инсульт/тромбоз в анамнезе, гипертензия и др. Поэтому, для предотвращения в том числе тромбофилических осложнений во время приема КОК, необходимо исключить возможные факторы риска до их назначения. Это осуществляется с помощью сбора индивидуального и

семейного анамнеза. При ответах на все вопросы *нет* любая ГК будет не противопоказана. При ответе на любой из вопросов *да* ГК противопоказана или есть необходимость дополнительного обследования и консультирования перед подбором ГК [23].

Также перед назначением КОК пациент должен быть проинформирован о таких возможных побочных эффектах, как тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез, увеличение массы тела, изменения настроения. Они встречаются преимущественно в первые 3 мес. приема контрацептивов и у большинства женщин самостоятельно проходят без назначения лечения. В то же время неправильное восприятие и озабоченность по поводу побочных эффектов при отсутствии профессионального консультирования нередко становятся причиной прекращения использования гормональных методов предохранения от нежелательной беременности.

ЧИСТОГЕСТАГЕННЫЕ ГК

Одним из способов уменьшения или предотвращения рисков развития побочных эффектов является использование чистогестагенных ГК (ЧГК). Например, замена КОК в линейке МОДЭЛЛЬ на МОДЭЛЛЬ МАМ, каждая таблетка которой содержит 75 мкг дезогестрела, а эстрогенный компонент отсутствует. Механизм контрацептивного действия ЧГК с дезогестрелом аналогичен КОК и обусловлен подавлением овуляции, что отличает его от других «мини-пили», оказывающих преимущественно локальный эффект на вязкость цервикальной слизи, препятствуя транспорту сперматозоидов в матку [24, 25].

Эффективность замены КОК на ЧГК с дезогестрелом у женщин с эстрогензависимыми побочными эффектами была продемонстрирована в многоцентровом наблюдательном исследовании [26]. Через 3–4 месяца приема ЧГК симптомы купировались у большинства из обследованных 809 женщин: тошнота – у 92%, нагрубание молочных желез – у 90%, отеки – у 74%, дисменорея – у 93% и головная боль – у 84%. ЧГК с дезогестрелом могут уменьшать также тяжесть мигренозных головных болей [27]. Многочисленные исследования показали, что синтетические гестагены без эстрогенной составляющей не влияют на риск тромбофилических осложнений, поэтому частота венозных и артериальных тромбозов при их приеме такая же, как у женщин, не использующих методы ГК [28, 29].

В результате высокого профиля безопасности пероральных ЧГК имеется всего четыре противопоказания к использованию:

- артериальный или венозный тромбоз в активной стадии,
- рак молочной железы,
- антифосфолипидный синдром,
- декомпенсированный цирроз/злокачественные заболевания печени [2].

Таким образом, пероральные ЧГК можно применять практически всем женщинам, в т. ч. тем, кому противопоказаны эстрогены, с тромбозом в анамнезе, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, курящим неза-

Таблица. Перечень вопросов перед назначением ГК [23]

Вопросы	Ответы	
1. Вы курите сигареты?	нет	да
2. Повышается ли у вас АД?	нет	да
3. Страдаете ли вы сахарным диабетом?	нет	да
4. Были ли в анамнезе инфаркт, инсульт, тромбоз глубоких вен ног, ТЭЛА или другие серьезные заболевания сердечно-сосудистой системы?	нет	да
5. Есть ли у вас сочетанные факторы риска инфаркта/инсульта: возраст старше 35 лет, курение, высокое АД или сахарный диабет?	нет	да
6. Был ли у вас рак молочной железы?	нет	да
7. Бывает ли у вас мигрень?	нет	да
8. Принимаете ли вы рифампицин, рифабутин, ритонавир, барбитураты, карбамазепин, ламотридин и др.?	нет	да
9. Планируете ли хирургическую операцию в ближайшее время?	нет	да
10. Есть ли у вас заболевания печени (цирроз, опухоль, инфекционное заболевание)?	нет	да
11. Есть ли у вас заболевания желчного пузыря?	нет	да

**МОДЭЛЛЬ ПЬЮР —
новый** контрацептив**
*Устраняет
проблемы
с кожей и волосами***
изнутри.^{1,2****}*

**МОДЭЛЛЬ МАМ —
новый** контрацептив**
*Не влияет
на лактацию
и развитие
ребенка.^{3,4*****}*

**МОДЭЛЛЬ ТРЕНД —
новый** контрацептив**
*Препятствует
образованию отеков
и набору веса.^{5*****}*

**МОДЭЛЛЬ ПРО —
новый** контрацептив**
*Способствует
восстановлению
репродуктивного
здоровья.^{6*****}*

МОДЭЛЛЬ

Уникальная коллекция контрацептивов*



Краткая информация из инструкций по медицинскому применению препаратов МОДЭЛЛЬ ПРО (дроспиренон + этинилэстрадиол), МОДЭЛЛЬ ТРЕНД (дроспиренон + этинилэстрадиол), МОДЭЛЛЬ МАМ (дезогестрел), МОДЭЛЛЬ ПЬЮР (дроспиренон + этинилэстрадиол). Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,03 мг¹, 3 мг + 0,02 мг (набор)², 0,075 мг³; таблетки, покрытые оболочкой, 2 мг + 0,035 мг⁴. Показания к применению: контрацепция^{1,4,5}; контрацепция и лечение тяжелой формы ПМСБ; контрацепция у женщин с явлениями андрогенизации⁶; лечение андрогенизирующих заболеваний / состояний у женщин («вульгарные угри (acne papulopustulosa, acne nodulocystica)», себорея⁷, андрогенетическая алопеция⁸, гирсутизм⁹); контрацепция и лечение угревой сыпи средней тяжести (acne vulgaris)¹⁰. Противопоказания (полная информация — см. инструкцию по применению). Беременность^{11,12,13} или подозрение на нее¹⁴ и период лактации^{15,16}. Тромбозы (венозные и артериальные)^{17,18} / венозная тромбоэмболия¹⁹ / тромбоэмболии²⁰ в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу в настоящее время или в анамнезе^{11,12,13}; повышенная чувствительность к компонентам препарата^{11,12,13}; непереносимость²¹ / наследственная непереносимость²² лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; кровотечение из влагалища неясного генеза^{23,24}; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе^{25,26}; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания^{27,28} / опухоли²⁹ или подозрение на них; печеночная недостаточность (в т. ч. в анамнезе)³⁰ и тяжелые заболевания печени (в т. ч. в анамнезе)³¹; идиопатическая желтуха или зуд во время беременности³²; врожденные гипербилирубинемии³³; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе^{34,35}; тяжелая и/или острая почечная недостаточность^{36,37}; длительная иммобилизация³⁸, связанная с оперативным вмешательством, заболеванием или травмой³⁹ / с серьезным хирургическим вмешательством⁴⁰; сахарный диабет с диабетической ангиопатией^{41,42}; множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза^{43,44}; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, дефицит протеина 5, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт)⁴⁵; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе^{46,47}; ишемическая болезнь сердца, инсульт, осложненные поражения клапанного аппарата сердца⁴⁸. Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление выше 160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление выше 100 мм рт. ст.)⁴⁹. Серповидно-клеточная анемия, отосклероз с ухудшением во время беременности, герпес в период беременности в анамнезе⁵⁰. Способ применения и дозы (полная информация — см. инструкцию по применению). Таблетки следует принимать внутрь, каждый день примерно в одно и то же время^{51,52}. Побочное действие (полная информация — см. инструкцию по применению): Головная боль^{53,54}, чувствительность молочной железы⁵⁵, депрессия⁵⁶ / подавленное настроение⁵⁷, мигрень⁵⁸, тошнота^{59,60}, нарушения менструального цикла⁶¹, ациклические кровотечения⁶², боль в молочных железах^{63,64}, повышенная чувствительность молочной железы⁶⁵, белая, кандидозный вульвовагинит⁶⁶, снижение либидо⁶⁷, акне⁶⁸, аменорея⁶⁹, увеличение массы тела⁷⁰, боли в животе⁷¹, нагрубание молочных желез⁷², эмоциональная лабильность⁷³, отсутствие менструальноподобного кровотечения⁷⁴. Срок годности: 3 года^{75,76}. Условия отпуска: по рецепту^{77,78}. Рег. номер: ЛП-002882, ЛП-002915, ЛП-002412, ЛСР-01278/08. А МОДЭЛЛЬ ПРО; В МОДЭЛЛЬ ТРЕНД; С МОДЭЛЛЬ МАМ; Д МОДЭЛЛЬ ПЬЮР. *Единственная линейка контрацептивов в РФ под одним «этичным брендом». Единственная линейка контрацептивов в РФ, в составе которой одновременно препараты с МНН дезогестрел 0,075 мг, дроспиренон 2 мг + этинилэстрадиол 0,035 мг, дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг, дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0,02 мг, http://girls.rosminzdrav.ru/22.06.2016; ** Начало оптовых продаж бренда МОДЭЛЛЬ на территории РФ - 18.12.2015; *** Справедливо для женщин с явлениями гиперандрогении; **** Прием лекарственного средства; ***** Оценка роста, физического и психомоторного развития не выявила каких-либо различий у детей, чьи матери принимали дезогестрел, с малышами, чьи матери использовали негормональный метод контрацепции (медные внутриматочные спирали)⁷⁹. Тем не менее, необходимо тщательно наблюдать за развитием и ростом грудного ребенка, мать которого принимает препарат⁸⁰. ***** Задержка жидкости в предменструальный период. ***** Не являются показанием к применению. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ПРО: у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивные препараты (КОК), менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность менструальноподобного кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии⁸¹. 1. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ПЬЮР; 2. Aydinlik S. et al. Clinical Trials Journal. 1990; 27(6):392-402; 3. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ МАМ; 4. Bjarnadottir RI. Et al. BJOG. 2001; 108:1174-80; 5. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ТРЕНД; 6. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ПРО. За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел: +7 (495) 644-2234, факс: +7 (495) 644-2235, www.teva.ru. ММАМ-RU-00136-DOK-PHARM- DISTR- INT-27062018. Подробную информацию по препаратам линейки Модэлль вы можете найти на сайте: www.модельотношений.рф

висимо от количества сигарет в день и от возраста, а также после родов в период грудного вскармливания. Следуя рекомендациям экспертов ВОЗ [2], назначать ЧГК, содержащие дезогестрел, можно сразу после родов всем женщинам, независимо от наличия или отсутствия у них грудного вскармливания. Они не влияют на количественный и качественный состав молока, состояние здоровья женщины, а также рост и развитие ребенка [30–33].

Особенностью ЧГК является изменение характера менструальных выделений, включая укорочение цикла, аменорею, мажущие длительные или обильные кровотечения. Нерегулярные кровяные выделения связаны с непрерывным режимом применения, что исключает появление циклических «кровотечений отмены» (менструальноподобной реакции), наблюдаемых при приеме КОК. Они свойственны всем ЧГК, не являются признаком заболевания и не несут в себе никакого риска для здоровья женщины, наоборот, защищая эндометрий от пролифера-

тивных заболеваний. У большинства женщин нерегулярные маточные кровотечения в течение первых трех месяцев приема ЧГК уменьшаются или прекращаются [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История применения ГК во всем мире насчитывает уже более 50 лет. Они являются высоконадежным методом предохранения от нежелательной беременности и оказывают существенное положительное влияние как на репродуктивное, так и на общее здоровье современной женщины [14, 35]. Потенциальная польза от их применения превышает все возможные риски у здоровых женщин моложе 40 лет. Более того, возможность назначения индивидуально подобранного контрацептивного средства у разных категорий женщин с учетом их желаний и потребностей значительно повышает комплаентность к методам ГК и длительность их использования [36, 37].



ЛИТЕРАТУРА

- ВОРЗ Репродуктивное здоровье населения России 2011, резюме отчета. Росстат, Минздрав РФ, ЮНФПА, 2012. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf. / WHO Reproductive Health of Russian Population 2011, report abstract. Rosstat, Ministry of Health of RF, United Nations Fund for Population Activities, 2012. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf.
- WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. 125 p.
- Speroff L and Fritz MA. Regulation of the Menstrual Cycle. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 2005: 187-231.
- Grow DR. Metabolism of endogenous and exogenous reproductive hormones. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2002, 29: 425-436.
- Collaborative group. Endometrial cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *The Lancet*, 2008, 371(9605): 303-314.
- Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk to benefit ratio. *Contraception*, 2011, 84: 19-34.
- Hannafor PC, Iversen L, Macfarlane TV et al. Mortality among contraceptive pill users: Cohort evidence from Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *BMJ*, 2010, 340: 927. doi: 10.1136/bmj.c927.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 2008, 61: 171-180.
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of hormonal contraception. *Minerva Ginecol*, 2010, 62: 319-329.
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2: CD006586.
- Caprio M. Antiadipogenic effects of the drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocr*, 2011.
- Nevatte T, O'Brien PM, Backstrom T et al. ISMPD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*, 2013, 16(4): 279-91.
- Руководство по контрацепции. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 464 с. / Guidance on contraception. Ed. by Prof. V.N. Prilepskaya, Ed. 3, revised and supplemented. M.: MEDpress-inform, 2014. 464 p.
- Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А. и соавт. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. *Акуш и гинекол*, 2012, 2: 5-11. / Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Sasunova R.A. et al. Results of clinical application of the drospirenone-containing drug in women with a grave form of premenstrual syndrome. *Akush i Ginekol*, 2012, 2: 5-11.
- Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, et al. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, norgestrel acetate and 17 β -estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. *Hum Reprod*, 2011, 26: 1338-1347.
- Epperson CN. Premenstrual dysphoric disorder and the brain. *American Journal of Psychiatry*, 2013, 170: 248-252.
- Pasquali R, Gambineri A. Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170, 75-90.
- Heit J, Kobbervig C, James A et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med*, 2005, 143(10): 697.
- Dinger J, Heinemann L, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*, 2007, 75(5): 344-354.
- Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM et al. The risk of heart attack and stroke in women using birth control pills. *Cochrane Library*, 2015: CD011054.
- Dinger J, Mhoner S, Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception*, 2016, 93(5): 378-385.
- WHO/RHR. Family Planning: A Global Handbook for Providers. Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2011.
- Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 1: CD007541.
- Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, et al. Maintenance of ovulation inhibition with the 75 mcg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette®) after scheduled 12-hour delays in tablet-intake. *Contraception*, 2005, 71: 8-13.
- Ahrendt HJ, Karck U, Pichl T et al. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: results from two studies on oestrogen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2007, 12(4): 354-61.
- Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *J Headache Pain*, 2013, 14(1): 66.
- Mantha S, Karp R, Raghavan V et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*, 2012, 345: e4944.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*, 2009, 339: b2890.
- WHO Task force on oral contraceptives. Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. *Stud. Fam. Plann.*, 1988, 19: 361-369.
- Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA et al. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Data-base Syst Rev*, 2003, 2: CD003988.
- Bjarnadóttir RI, Gottfredsdóttir H, Sigurdardóttir K et al. Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women. *Br J Obstet. Gynaecol.*, 2001, 108: 1174-80.
- Knight J, Pyper C. Postnatal contraception: what are the choices? *Nursing in Practice*, 2002, May: 23-5.
- Charnock-Jones DS, Macpherson AM, Archer DF et al. The effect of progestins on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium. *Hum Reprod*, 2000, 15: 85-95.
- Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2010, 15(S2): 12-18.
- Alkema L, Kantorova V, Menozzi C, Biddlecom A. National, regional, and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for family planning between 1990 and 2015: a systematic and comprehensive analysis. *Lancet*, 2013, 381: 1642.
- Lopez LM, Steiner M, Grimes DA et al. Strategies for communicating contraceptive effectiveness. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 4: CD006964.



X НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СОВРЕМЕННАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

1 НОЯБРЯ 2016 ГОДА

Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36)

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе X Научно-практической конференции «Современная гематология. Проблемы и решения», которая состоится 1 ноября 2016 года, в Здании Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36). Данная конференция организуется в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».

Цель конференции:

- повышение профессионального уровня и квалификации врачей гематологов;
- внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение, обмен достижениями, результатами;
- эффективное использование возможностей и средств ЛПУ;
- своевременная диагностика, правильный выбор специалиста;
- анализ достижений и эффективных методов комплексного лечения гематологических заболеваний в клинической практике;
- обучение профессиональным навыкам врачей-гематологов лечению больных с гематологическими и онкологическими заболеваниями, обмен опытом;
- улучшение качества жизни пациента с гематологическими заболеваниями.

Научно-практическая конференция проводится под патронатом:

- Департамента здравоохранения города Москвы;
- Российского профессионального общества онкогематологов;
- Ассоциации специалистов сопроводительной терапии при раке;
- Кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии
- ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Основные тематические направления конференции:

1. Острые лейкозы.
2. Хронические миелопролиферативные заболевания.
3. Хронический лимфолейкоз.
4. Неходжкинские лимфомы.
5. Лимфома Ходжкина.
6. Анемия.
7. Сопроводительная терапия.
8. Нарушения свертывания крови.
9. Орфанные заболевания в гематологии.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, средств диагностики, препаратов крови и кровозаменителей, диагностического и лабораторного оборудования, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

Организатор:

- Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог».

Время проведения: 1 ноября 2016 года с 9.00 до 18.00 (Вход по приглашительным билетам).

Адрес проведения: г. Москва, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36).

Вход на мероприятие свободный, по приглашительным билетам.

Материалы конференции предоставляются при регистрации.

Организована on-line трансляция конференции – подробная информация на сайте www.imfd.ru

Дополнительная информация:

127055, Москва, ул. Суховская, д. 25, к. 1
Тел./факс: 8(495) 797-62-92, 8(499) 750-07-27, 8(499) 750-07-47
Сайт: www.imfd.ru



В.И. ШАХГИЛЬДЯН, к.м.н., врач-инфекционист высш. кат., ст.н.с., Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, клинический госпиталь «Лапино», перинатальный медицинский центр группы компаний «Мать и дитя»

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АКТИВНОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

У БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Цитомегалия – широко распространенная инфекция. Доля серопозитивных лиц среди взрослого населения нашей страны составляет 73–98%. По данным Роспотребнадзора (2011 г.), изложенным в Государственном докладе «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году», в РФ в 2010 г. по сравнению с 2009 г. возросла заболеваемость по 29 инфекционным и 7 паразитарным болезням, в частности цитомегаловирусной инфекцией – на 30,5% (большой показатель только у трихинеллеза – 36,6%, сходный у кори – 29%).

Статья ориентирована на широкий круг специалистов, занимающихся проблемами беременности и раннего детства: акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, врачей-инфекционистов, врачей клинической лабораторной диагностики. Актуальность темы связана с отсутствием единых подходов у специалистов различного профиля к диагностике и лечению цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, новорожденные, дети раннего возраста.

V.I. SHAKHGILDYAN

Federal Scientific and Methodical Center on Prevention and Control of AIDS of FBSI Central Scientific and Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Surveillance of Consumer Rights, Clinical Hospital Lapino, Perinatal Medical Center of Mat I Ditya Group

CLINICAL VALUE, APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND THERAPY OF ACTIVE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN AND NEWBORNS

Cytomegalia is a highly prevalent infection. The share of seropositive persons among the adult population of our country is 73–98%. According to the data provided by the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights of Russia in the State Report “On Sanitary Epidemiological Situation in the Russian Federation in 2010” the incidence rate in 2010 has grown as compared to 2009 by 29 infectious and 7 parasitary diseases, in particular, this concerns cytomegaloviral infection – by 30.5% (only trichinellosis achieved the greater value (36.6%) and measles received a similar value – 29%).

The article is orientated at a wide range of specialists engaged in pregnancy and infancy problems: obstetrician-gynecologists, neonatologists, pediatricians, infectious disease specialists, clinical laboratory diagnostics doctors.

The urgency of the subject is related to lack of uniform approaches by specialists of different profiles to diagnostics and therapy of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns.

Keywords: cytomegalovirus infection, pregnancy, newborns, infants.

Источником цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) является человек. Наличие в крови специфических антител в абсолютном большинстве случаев означает присутствие в организме самого вируса. Инфекция характеризуется состоянием длительного латентного носительства вируса с его периодическим выделением в окружающую среду [1–3]. У 20–30% здоровых беременных женщин цитомегаловирус (ЦМВ) присутствует в слюне, у 3–10% – в моче, у 5–20% в цервикальном канале или вагинальном секрете. Вирус обнаруживают в грудном молоке 20–60% серопозитивных матерей. Около 15% мужчин, вступающих в брак, имеют вирус в сперме. Кровь около 1% доноров содержит ЦМВ [2, 3]. Заражение вирусом возможно половым, парентеральным, вертикальным путями, а также контактно-бытовым путем, который обеспечивается аспирационным меха-

низмом передачи возбудителя через слюну при близких контактах.

ЦМВИ – классическая врожденная инфекция, частота ее составляет 0,2–2,5% среди всех родившихся младенцев [4–7]. В США с населением 315 млн человек ежегодно рождается 20 000–40 000 ЦМВ-инфицированных детей [3, 7]. Источником внутриутробного инфицирования является мать, у которой развивается активная ЦМВИ вследствие первичного или повторного заражения вирусом, его реактивации на фоне иммунологической дисфункции, гормональных изменений. Характерен трансплацентарный гематогенный путь заражения плода.

По данным МЗ РФ, в 2014 г. в нашей стране родилось 1 893 239 младенцев [8], следовательно, около 20 000 из них будут иметь врожденную вирусную патологию, протекающую нередко с поражением головного мозга, нару-

шением интеллектуального развития, глухотой, снижением зрения.

В настоящее время в РФ принято проводить скрининг на наличие активной ЦМВИ среди беременных из условно выделяемой группы «высокого инфекционного риска». Согласно Приказу МЗ РФ №572н, всеобщее обследование женщин в период гестации на наличие данной инфекции не предусмотрено. В европейских странах и США нет однозначного мнения о необходимости планового обследования беременных на маркеры ЦМВИ, в ряде стран оно обязательно, в других – обследование женщине предлагается. По нашему убеждению, нужно стремиться к тому, чтобы каждая женщина была обследована во время беременности, поскольку у детей врожденная ЦМВИ нередко сопровождается тяжелыми патологиями – поражением головного мозга, нарушением интеллектуального развития, глухотой, снижением зрения и т. д. [4–6].

Наибольший риск для плода представляет первичная инфекция на ранних сроках беременности [9]. В среднем у 2% (0,7–4%) женщин во время беременности происходит первичное инфицирование, при этом в 35–40% (24%–75%) случаев инфекция передается плоду [6–10]. Исследование 248 случаев первичной ЦМВИ и антенатальной передачи плоду показало, что риск передачи от матери к ребенку составил 17% в случае заражения ЦМВ от 1 до 10 недель до наступления беременности, 35% – в случае заражения от 1 до 5 недель после наступления беременности и, наконец, 30, 38 и 72% случаев при развитии острой ЦМВИ в I, II и III триместрах соответственно [11]. При реинфекции (повторном заражении ЦМВ) или реактивации вируса частота его передачи плоду существенно меньше: от 0,2–2,2% до 20% случаев [12, 13]. В то же время вторичная инфекция (прежде всего за счет реинфекции, возможно, иным штаммом вируса) может играть существенную роль в заражении ребенка [14–17].

Наличие ЦМВ в генитальном тракте у беременных женщин – причина заражения ребенка во время родов. Частота обнаружения ЦМВ в цервикальном канале, вагинальном секрете здоровых беременных женщин составляет от 2–8% до 18–20% [10, 11, 18]. С увеличением срока беременности вероятность обнаружения ЦМВ в вагинальном содержимом возрастает. Обследование нами ВИЧ-инфицированных беременных женщин выявило ДНК ЦМВ в материалах соскобов из цервикального канала в 33,3% случаев [14, 19]. Риск интранатального инфицирования ребенка при наличии вируса в генитальном тракте матери составляет, по мнению S. Stagno (1995), 50–57% [15].

Основной путь заражения ребенка в возрасте до года – передача вируса через грудное молоко. ДНК ЦМВ обнаруживают в молоке до 60% серопозитивных матерей [18]. ЦМВ выделяется с грудным молоком в первые 2–12 недель лактации. Дети серопозитивных матерей, находящиеся на грудном вскармливании более 1 месяца, становятся инфицированными в 40–76% случаях [18]. Крайне опасно заражение новорожденного ЦМВ при переливании крови от серопозитивного донора, не прошедшую соответствующую обработку. Следовательно, до 2–3%

среди всех новорожденных заражаются ЦМВ в период внутриутробного развития, 4–5% – интранатально; к первому году жизни количество инфицированных детей составляет от 10 до 60%.

Цитомегалия – одна из частых и тяжелых внутриутробных инфекций [4, 6, 9]. При врожденной ЦМВИ характер поражения плода зависит от срока его заражения. Особенно опасно острое инфицирование ЦМВ матери в первые 20 недель беременности, при этом прогноз для жизни или нормального развития плода особенно неблагоприятен. На ранних сроках беременности ЦМВ обладает тератогенным потенциалом для плода. Заражение в ранние сроки беременности может привести к самопроизвольному выкидышу, внутриутробной гибели плода, мертворождению, грубым врожденным порокам, таким как анэнцефалия, микроцефалия, гидроцефалия, порэнцефалия, гипоплазия легких, нарушение строения бронхиального дерева и легочных сосудов, гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, атрезия пищевода, аномалии строения почек, рубцовые stenозы мочевыводящих путей, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоз миокарда, сужение аорты, микрофтальмия, дефект строения внутренней глазной камеры, гипопластическая дисплазия тимуса. Врожденные пороки развития в большинстве случаев несовместимы с жизнью. При заражении ЦМВ в более поздние сроки беременности формирования пороков развития не происходит.

Антенатальное инфицирование предполагают при возникновении клинически выраженной патологии в период от момента рождения до нескольких недель жизни ребенка. Манифестная форма болезни развивается у 5–30% инфицированных новорожденных [7, 15]. Для врожденной ЦМВИ характерны спленомегалия, реже гепатомегалия, стойкая желтуха (20–25% случаев), петехиальная сыпь. Младенцы, инфицированные ЦМВ в период внутриутробного развития, часто рождаются недоношенными, с синдромом задержки роста плода (низкая и экстремально низкая масса тела, гестационным возрастом менее 32 недель), признаками внутриутробной гипоксии, низкой оценкой состояния по шкале Апгар. ЦМВИ, наряду с краснухой, особенно часто, до 60% случаев, ассоциирована с тяжелой задержкой внутриутробного развития плода. Кожно-геморрагический синдром (обильная петехиальная и/или геморрагическая сыпь) обусловлен как выраженной тромбоцитопенией, так и вирусным повреждением сосудов кожи. ЦМВИ – одна из причин конъюгированной гипербилирубинемии. При лабораторных исследованиях отмечают повышение активности аланинаминотрансферазы (>80 ед/л), выраженную тромбоцитопению (<100,000 кл/мкл) (15–20% случаев), повышение концентрации связанного билирубина в крови (>25,7–34,2 мкмоль/л или >10–20% от уровня общего сывороточного билирубина), повышенный гемолиз эритроцитов, возможны лейкопения, нейтропения. В 70–80% случаев врожденной ЦМВИ дети имеют более одного из трех симптомов: низкая масса тела при рождении, желтуха, тромбоцитопения [4, 6, 15, 18].

Только для антенатального инфицирования ЦМВ характерно поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде микроцефалии, реже гидроцефалии, сонливости или гипотонии, слабого сосательного рефлекса, судорожного синдрома. Патология ЦНС у новорожденного имеет место в 30% случаев при первичном заражении матери в I триместре беременности. При наличии микроцефалии частота инвалидности составляет более 50% [6, 10]. Проведение диагностической люмбальной пункции выявляет повышение содержания белка в ликворе. Компьютерная томография головного мозга, посмертное исследование устанавливают наличие энцефаловентрикулита, реже менингоэнцефалита, внутримозговые кальцификаты, наиболее характерные в субэпендимальной перивентрикулярной области. Неблагоприятными прогностическими факторами развития у ребенка психоневрологических осложнений ЦМВ-этиологии являются наличие патологии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга плода и микроцефалия. ЦМВИ – основная причина сенсорноневрологической потери слуха. Нарушения слуха возникают у 22–70% детей с врожденной манифестной ЦМВИ и 5–23% при бессимптомном течении антенатальной инфекции [6, 10, 15]. Почти всегда прогрессирует в дальнейшем. Нарушения зрения и страбизм (косоглазие) являются общими проявлениями клинически выраженной ЦМВИ. Нарушения зрения есть следствие развития хориоретинита, пигментного ретинита, рубцов на сетчатке глаза, атрофии зрительного нерва, потери центрального зрения, врожденной катаракты. Прогноз врожденной ЦМВИ с поражением ЦНС неблагоприятный. ЦМВ в условиях широкой вакцинации против кори является основным этиологическим фактором врожденной патологии ЦНС.

Интерстициальную пневмонию относят к редким проявлениям врожденной ЦМВИ. Ее наличие у новорожденного свидетельствует о тяжелом течении заболевания и неблагоприятном прогнозе для жизни младенца. ЦМВ-поражение органов дыхания более вероятно у детей старше 1 месяца, инфицированных ЦМВ во время родов или в раннем постнатальном периоде. У ребенка с врожденной ЦМВИ могут иметь место некротический энтероколит, фиброз, поликистоз поджелудочной железы, очаговый интерстициальный нефрит, хронический сиалоаденит с развитием сиалофиброза. Возможно развитие сахарного диабета, диффузного тиреотоксического зоба. Инфицирование ЦМВ в период внутриутробного развития может быть причиной развития подобно сепсису заболевания: гепатомегалия, спленомегалия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, повышение активности аминотрансфераз, генерализованное поражение органов с развитием шока, ДВС-синдрома и смерти ребенка. Около 20–30% детей с клинически выраженной врожденной ЦМВИ умирают.

У 40–90% выживших новорожденных, страдавших манифестной ЦМВИ, имеют место отдаленные неврологические последствия в виде задержки психомоторного, умственного развития (55% случаев), сенсорноневрологической глухоты (58%) или двустороннего снижения слуха

(37%), нарушения восприятия речи при сохранении слуха (27%), один или более из следующих признаков (микроцефалия, судороги, парезы/параличи, хориоретинит) (52% случаев). Врожденная ЦМВИ ассоциируется с нейросенсорной инвалидностью [6, 10, 12, 13, 15]. В 25–40% случаев дети имеют умственные недостатки, проявляющиеся в более старшем возрасте: когнитивные нарушения, низкую обучаемость в школе, неспособность к чтению, гиперактивность в сочетании с невозможностью сосредоточиться, поведенческие проблемы [6, 10].

По данным МЗ РФ, в 2014 г. в нашей стране родилось 1 893 239 младенцев, следовательно, около 20 000 из них будут иметь врожденную вирусную патологию, протекающую нередко с поражением головного мозга, нарушением интеллектуального развития, глухотой, снижением зрения

Инфицирование ЦМВ плода во второй половине беременности может не приводить к клинически выраженной патологии при рождении, но быть причиной развития заболевания в первые недели и месяцы жизни ребенка. Наличие вирусемии (ДНК или антигена вируса в крови) в период от момента рождения до 3 месяцев жизни ребенка является фактором риска развития неврологической патологии (прогрессивной тугоухости, хориоретинита, микроцефалии, очаговых двигательных нарушений, гипотонии, судорожного синдрома).

В 5–15% случаях бессимптомная антенатальная ЦМВИ также приводит к формированию осложнений в виде значительного ухудшения слуха (5–23%), снижения зрения, судорожных расстройств, задержки в физическом и умственном развитии (4–5%), нейросенсорных нарушений, сложностей при обучении [6, 10, 15]. Предполагается роль ЦМВ в развитии детского церебрального паралича, аутизма, отдельных форм шизофрении.

Продолжительность инкубационного периода при заражении ЦМВ колеблется от 4 до 12 недель. При интранатальном или раннем постнатальном инфицировании вирусом клинические признаки болезни чаще возникают через 1–3 месяца после родов. Характер течения заболевания во многом связан с особенностями преморбидного состояния новорожденного (зрелость, доношенность, перинатальные поражения, сопутствующие заболевания). Наиболее часто ЦМВИ проявляется поражением легких (у 2–10% зараженных детей), протекающим благоприятно при отсутствииотягощающих факторов. У недоношенных ослабленных детей с низким весом при рождении, зараженных ЦМВ во время родов или в первые дни жизни путем гемотрансфузий, уже к 3–5-й неделе жизни может развиваться тяжелое генерализованное заболевание, проявлениями которого служат пневмония, гепатит с затяжной желтухой и холестазом, гепатоспленомегалия, нефропатии, поражение кишечного тракта, анемия, тромбоцитопения. Заболевание может носить длительный рецидивирующий характер.

Максимальная летальность от ЦМВИ приходится на возраст 2–4 мес. Согласно исследованиям Н.А. Коровиной и А.Л. Заплатникова (2001), ЦМВИ диагностировали у 9,5% из 336 умерших детей в возрасте до года [20]. Частота выявления ЦМВИ на секционном материале крупнейшей детской больницы Санкт-Петербурга составила от 2 до 7% среди детей умерших в возрасте до 15 лет. У мертворожденных и детей, умерших до 6 лет, с генерализованной ЦМВИ регистрировали сиалоаденит (85% случаев), поражение легких (20–67%), почек (56–62%), кишечника (20–29%), головного мозга (3–59%), печени (24–50%), надпочечников (13%), поджелудочной железы (10%), лимфоузлов (2%), сердца (2%) [6, 10, 15].

Клинический диагноз ЦМВИ не может быть установлен без лабораторного подтверждения. ЦМВ в организме человека может находиться в латентном состоянии, в стадии активной репликации без развития органических поражений и быть причиной тяжелой клинически выраженной патологии. Следовательно, цель лабораторного обследования беременной женщины при подозрении на острую или активную ЦМВИ (вследствие реинфекции или реактивации) заключается не в установлении факта присутствия вируса в организме и даже не в выявлении косвенных признаков его активности, а в доказательстве недавнего инфицирования и/или высокой степени репликации вируса, свидетельствующих о высокой вероятности внутриутробного заражения ребенка. Целью специфической диагностики ЦМВИ у новорожденного или ребенка первых месяцев жизни является подтверждение факта антенатального, интранатального или постнатального вирусного заражения, а также доказательство этиологической роли ЦМВ при наличии органической патологии. Используемые в настоящее время практическим здравоохранением серологические, вирусологические, молекулярно-биологические, гистологические методы выявления маркеров активной ЦМВИ несут различную диагностическую ценность. По-прежнему отмечается большая противоречивость суждений при оценке различных методов диагностики активной ЦМВИ и ее манифестной формы. До сих пор нет ясного понимания клинического значения различных лабораторных маркеров ЦМВИ и четкого алгоритма обследования беременных и новорожденных в отношении ЦМВИ.

Наибольший риск для плода представляет первичное заражение матери. Острая ЦМВИ у беременной женщины протекает бессимптомно или с незначительной клинической симптоматикой. Так, при обследовании 244 беременных женщин с острой ЦМВИ проявления заболевания имели место лишь в 68% случаев (повышение температуры – 60,2%, слабость – 48,8%, головная боль – 26,6%, артралгии/миалгии – 15,1%, ринит – 15,1%, фарингит – 13,9%, кашель – 9,6%, повышение активности печеночных ферментов – 36,1%, лимфоцитоз – 12%. У трети пациенток признаки инфекции отсутствовали [21]. Поэтому основное значение имеют лабораторные методы выявления первичного заражения ЦМВ и его активной репликации.

При постановке диагноза острой ЦМВИ ведущая роль принадлежит серологическим маркерам (антитела класса IgM, IgA, IgG и их степени avidности) [22]. При первичном

заражении вирусом на 5–7-й день вырабатываются анти-ЦМВ IgM, анти-ЦМВ IgA, через 10–14 дней – низкоавидные анти-ЦМВ IgG, затем постепенно авидность антител увеличивается, они становятся высокоавидными. IgM антитела в большинстве случаев исчезают через 1–2 месяца, низкоавидные IgG – через 1–3 месяца, высокоавидные IgG циркулируют в крови носителя пожизненно. Антитела класса IgM – маркер острой или недавней инфекции, но, в связи с высокой частотой ложноположительных результатов – только при сочетании с сероконверсией анти-ЦМВ IgG или низкоавидными IgG антителами. Ложноположительный результат обнаружения IgM возможен из-за присутствия в сыворотке крови ревматоидного фактора, развития аутоиммунных реакций к клеточным антигенам (коллагенозы), наличия активной репликации других герпесвирусов (ВЭБ, ВВЗ, ВГ-6), парвовируса В19 и возможности перекрестного образования антител к данным белкам, а также по причине низкого качества используемых тест-систем. Специфичность и чувствительность тестов выявления IgM при использовании различных тест-систем, основанных на методе иммуноферментного анализа (ИФА), составляют 56–75 и 30–88% соответственно [18, 19, 23].

Для повышения специфичности теста (снижения вероятности ложноположительного результата) в настоящее время рекомендовано использовать метод иммунохемилюминесценции, обладающей более высокой аналитической чувствительностью и специфичностью по сравнению с ИФА. Метод иммуноблота, позволяющий детектировать анти-IgM и анти-IgG к отдельным структурным и неструктурным белкам ЦМВ, является «золотым стандартом» для выявления антител класса IgM (аналитические чувствительность и специфичность 100%), но данный метод является дорогим и редко используется в практическом здравоохранении. Следовательно, при выявлении в крови анти-ЦМВ IgM при отсутствии анти-ЦМВ IgG необходимо повторное исследование крови через 2 недели для установления факта появления IgG (сероконверсии), при наличии IgG-антител – необходимо определение их авидности. Выявление низкого индекса авидности антител класса IgG, характеризующего скорость и прочность связывания антигена с антителом, имеет существенную диагностическую ценность. Низкий индекс авидности анти-ЦМВ IgG у беременной в сочетании или без специфических IgM антител в крови подтверждает недавнее (в течение 3 месяцев) первичное заражение вирусом и служит маркером высокого риска трансплацентарной передачи возбудителя плоду. Тест обладает высокими чувствительностью и специфичностью, его проведение является обязательным при обнаружении IgM- и IgG-антител к ЦМВ у беременной женщины.

Для подтверждения факта активного инфекционного процесса (активной репликации вируса) и высокого риска врожденной ЦМВ целесообразно проводить исследование на наличие ДНК ЦМВ в клетках крови и моче. Согласно проведенным работам, в 47,6 – 58% случаях при наличии ДНК ЦМВ в крови матери дети оказались инфицированными ЦМВ [11, 14, 18]. Но при острой ЦМВИ у беременных женщин ДНК ЦМВ в крови выявили лишь в 50% случаях.

Чувствительность наличия ДНК была 80–100% в первый месяц развития острой ЦМВИ, но существенно снижалась через 30 дней от момента ее выявления [11, 18]. Следовательно, для установления диагноза острой ЦМВИ решающее значение имеют серологические маркеры.

Прямым доказательством заражения плода ЦМВ является обнаружение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости и пуповинной крови. Во многих европейских странах и США при выявлении у беременной лабораторных маркеров острой ЦМВИ (антител класса IgM, класса IgA в крови, сероконверсии, низкого индекса avidности IgG антител) рекомендуют проведение амниоцентеза с исследованием амниотической жидкости на наличие вируса через 5–6 недель после постановки диагноза острой ЦМВИ у матери и не ранее 21 недели гестации [11, 24]. Данные сроки обусловлены необходимым временным интервалом между инфицированием ЦМВ плода, репликацией вируса в почках и его выделением с фетальной мочой с обнаружением в амниотической жидкости. Положительное прогностическое значение наличия ДНК ЦМВ в амниотической жидкости (вероятность выявления факта заражения плода) составляет 90–100%, отрицательная прогностическая ценность (специфичность) – 92–98% [24]. Отсутствие ДНК ЦМВ в амниотической жидкости означает, что плод не инфицирован. Риск заражения ЦМВ и развития клинически выраженной врожденной ЦМВИ связан и с концентрацией ДНК ЦМВ в амниотической жидкости. При количестве ДНК ЦМВ $< 10^3$ коп/мл в 83% случаях ребенок останется не инфицированным, при количестве ДНК ЦМВ 10^3 коп/мл и более в 100% случаях ребенок заражен. Уровень ДНК ЦМВ $< 10^5$ коп/мл с вероятностью 92% свидетельствует об отсутствии манифестации инфекции у плода и новорожденного. Концентрация ДНК ЦМВ в амниотической жидкости 10^5 коп/мл и более означает, что у всех детей будет клинически выраженная ЦМВ-болезнь [24, 25]. Кордоцентез и исследование пуповинной крови на наличие ДНК ЦМВ, специфических IgM- и IgA-антител проводят с 22-й недели беременности. Специфичность выявления самого вируса, его ДНК, антител класса IgM очень высоки, но чувствительность находится в пределах 41–85% [24, 25]. Наличие тромбоцитопении при анализе фетальной крови ассоциируется с более тяжелой антенатальной ЦМВИ.

Факт реактивации вируса, и особенно реинфекции (возможно, новым штаммом ЦМВ), во время беременности также может быть причиной врожденной ЦМВИ. Ряд исследований показывает, что риск инфицирования плода сохраняется даже при заражении вирусом за 6 месяцев до наступления беременности, около 20% новорожденных могут быть заражены ЦМВ при повторном инфицировании матери во время беременности, и у 30–50% детей с врожденной ЦМВИ матери были серопозитивны [17, 23]. Какие лабораторные маркеры ЦМВИ будут указывать на наличие активной репликации ЦМВ у беременной женщины с высокоавидными анти-ЦМВ IgG в крови? Установлено, что высокое количество IgG-антител не отражает степени репликативной активности ЦМВ и даже при сочетании с присутствием в крови анти-ЦМВ IgM не может служить

основанием для постановки диагноза активной ЦМВИ, подтверждать высокий риск врожденной инфекции и быть критерием назначения специфической противовирусной терапии. По нашим данным, лишь у 17% женщин с высокими титрами анти-ЦМВ IgG дети оказались внутриутробно инфицированными [14, 19].

В настоящее время решающее значение для установления наличия активного инфекционного процесса (активной репликации вируса) и подтверждения ЦМВ-природы поражения органов придается прямым методам выявления вируса, его антигенам и ДНК. Методы выявления антигенов уступают по чувствительности молекулярным методам, основанным на полимеразной цепной реакции (ПЦР), дающим возможность прямого качественного и количественного обнаружения ДНК ЦМВ в биологических жидкостях и тканях в кратчайшие сроки и имеющим на сегодняшний день безусловное лидерство в практике лабораторной диагностики вирусных инфекций.

По-прежнему отмечается большая противоречивость суждений при оценке различных методов диагностики активной ЦМВИ и ее манифестной формы. До сих пор нет ясного понимания клинического значения различных лабораторных маркеров ЦМВИ и четкого алгоритма обследования беременных и новорожденных в отношении ЦМВИ

Клиническое и прогностическое значение определения ДНК в различных биологических жидкостях неодинаково. Присутствие возбудителя в слюне является лишь маркером инфицированности (важно при обследовании новорожденных детей) и не свидетельствует о существенной вирусной активности. Наличие ДНК в моче доказывает факт заражения и определенную вирусную активность, но вследствие длительного (до нескольких лет после заражения) обнаружения вируса в моче не может быть единственным лабораторным критерием активной ЦМВИ, тем более ЦМВ-болезни, и требует дополнительных исследований. Лишь у 29% беременных женщин с наличием ДНК ЦМВ в моче (в подавляющем большинстве случаев в сочетании с наличием ДНК ЦМВ в крови) младенцы оказались инфицированы трансплацентарно [14, 19].

Наиболее важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК в крови, свидетельствующее о высокоактивной репликации вируса и его роли в имеющейся патологии [1, 2]. Проведенное нами исследование по определению значения различных специфических лабораторных признаков активной ЦМВИ у беременных ВИЧ-инфицированных женщин в качестве прогностических маркеров врожденной и внутриутробной ЦМВИ (130 беременных женщин и 128 рожденных ими детей) показало, что риск антенатального заражения плода составил лишь 3,4% при отсутствии в цельной крови матери ДНК ЦМВ и 60% при наличии ДНК вируса. Следовательно, наличие ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови беременной женщины является достоверным признаком активной репли-

кации ЦМВ и служит основным маркером высокого риска антенатального заражения у серопозитивных беременных женщин [14, 19].

АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННОЙ НА МАРКЕРЫ ЦМВИ

Учитывая вышеизложенное, мы считаем, что плановое обследование беременных на маркеры ЦМВИ (антитела классов IgG, IgM в крови, ДНК ЦМВ в клетках крови, ДНК ЦМВ в моче) следует проводить при постановке на диспансерный учет и на сроке беременности 32–34 нед.

Дальнейшие варианты обследования и лечения – в зависимости от результатов планового обследования.

I вариант

Анти-ЦМВ IgG +, анти-ЦМВ IgM -, ДНК ЦМВ кр -, ДНК ЦМВ м -

Повторное исследование крови и мочи на наличие ДНК ЦМВ на 32–34-й неделях беременности для исключения активной ЦМВИ как результата реинфекции или реактивации.

II вариант

Анти-ЦМВ IgG -, анти-ЦМВ IgM -, ДНК ЦМВ кр -, ДНК ЦМВ м -

Консультирование женщины по вопросам профилактики первичного заражения ЦМВ. Повторное серологическое обследование на 24–26 и 32–34-й неделях беременности.

III вариант

Анти-ЦМВ IgG -, анти-ЦМВ IgM +, ДНК ЦМВ кр -, ДНК ЦМВ м -

Повторное исследование крови на наличие антител классов IgG и IgM к ЦМВ с интервалом 14 дней. Появление в крови анти-ЦМВ IgG (сероконверсия) в сочетании с анти-ЦМВ IgM – подтверждение первичной (острой) ЦМВИ.

IV вариант

Анти-ЦМВ IgG +, анти-ЦМВ IgM +, ДНК ЦМВ кр -, ДНК ЦМВ м -

Исследование крови на avidность антител класса IgG. Сероконверсия по анти-ЦМВ IgG или низкая avidность IgG – подтверждение первичной (острой) ЦМВИ и показание для назначения иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного.

Возможно проведение амниоцентеза (через 5–7 недель после острой ЦМВИ у матери, но не ранее 16-й и не позднее 22-й недели), исследование амниотической жидкости на количественное определение ДНК ЦМВ.

При высокой avidности анти-ЦМВ IgG, отсутствии ДНК ЦМВ в крови и моче наличие IgM в крови можно рассматривать как «ложноположительный» результат. Показано дальнейшее наблюдение.

V вариант

Анти-ЦМВ IgG +/-, анти-ЦМВ IgM +, ДНК ЦМВ кр - или ДНК ЦМВ м +

Повторное исследование крови на наличие антител класса IgG (при их отсутствии) и IgM к ЦМВ с интерва-

лом 14 дней, исследование крови на avidность анти-ЦМВ IgG при их наличии.

Но сочетание анти-ЦМВ IgM в крови и ДНК ЦМВ моче может быть критерием назначения иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного. Или возможно продолжить дальнейшее наблюдение и повторные исследования беременной с обязательным обследованием новорожденного для исключения антенатальной и интранатальной ЦМВИ.

VI вариант

Анти-ЦМВ IgG +/-, анти-ЦМВ IgM +/-, ДНК ЦМВ кр +, ДНК ЦМВ м +/-

Исследование крови для определения индекса avidности антител класса IgG к ЦМВ и одновременное назначение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного.

Выявление низкой avidности анти-ЦМВ IgG подтверждает факт острой ЦМВ-инфекции. Выявление высокой avidности IgG в сочетании с наличием ДНК ЦМВ в крови свидетельствует о наличии активной ЦМВИ как следствие реинфекции или реактивации вируса.

При наличии у беременной клинических признаков острого инфекционного заболевания (лихорадка, фарингит, увеличение регионарных лимфоузлов, общее недомогание, слабость, «ОРЗ» и др.), выявлении патологии плода по данным УЗИ плода обследование на маркеры активной ЦМВИ проводят внепланово.

Если диагностирована острая ЦМВИ у матери, следует провести УЗИ плода для своевременного выявления патологических изменений, которые могут быть представлены микро- и гидроцефалией, вентрикуломегалией, интравентрикулярными спайками, кистозными изменениями, очагами кальцификации или кровоизлияниями в перивентрикулярной зоне мозга, ткани печени, плаценте, синдромом задержки роста плода, маловодием, асцитом у плода, перикардальным или плевральным выпотом, гипозоженным кишечником, водянкой плода, а также утолщением плаценты. Возможно уменьшение или увеличение объема амниотической жидкости (олигогидрамнион или полигидрамнион). В то же время чувствительность УЗИ довольно низка: по разным данным, только от 5 до 30–50% инфицированных младенцев имели патологические изменения по данным УЗИ плода (35% для всех уязвимых по ЦМВ младенцев, матери которых имели активную ЦМВИ, и 78% для младенцев в случае обнаружения ЦМВ в амниотической жидкости). Изменения в коре головного мозга плода не визуализируются до 26 недель гестации, поэтому исследования следует проводить позднее данного срока. Отсутствие патологических изменений по данным УЗИ плода не гарантирует отсутствие патологии при рождении ребенка, но наличие мозговой патологии по данным нейросонографии означает, что в 85–90% случаев будет иметь место поражение ЦНС после рождения ребенка [26, 27]. Более чувствительным является томографическое исследование плода, особенно при наличии признаков мозговой патологии по дан-

ным УЗИ. Было показано, что патологические изменения при проведении МРТ выявляют дополнительно в 46% случаях у плодов с нормальной картиной УЗИ и у всех плодов с патологией при УЗИ. МРТ может быть проведена и до 26 недель гестационного возраста, но оптимальный срок – 32–34 недели беременности. Положительное прогностическое значение для наличия постнатальной мозговой патологии увеличивается при использовании МРТ до 89% (71% при нейросонографии). Хотя не вся ЦМВ-патология со стороны ЦНС (в частности, сенсорно-невральная потеря слуха) может быть определена при проведении МРТ головного мозга [26, 27]. Выявление патологии плода по данным УЗИ или МРТ является дополнительным критерием для назначения беременной антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека.

Учитывая изложенное выше, на наш взгляд, целесообразно введение в стандарт обследования анализа урогенитального соскоба на наличие ДНК ЦМВ на 32–34 недели беременности. Клиническое значение «положительного» результата не установлено, необходимость принятия терапевтических мер сомнительна. Но наличие ДНК ЦМВ в цервикальном соскобе имеет значение как фактор риска интранатального заражения ребенка и показатель для его обследования на сроке 4–6 недель жизни.

Обнаружение маркеров острой или активной ЦМВИ у матери во время беременности требует обязательного обследования новорожденного. Наличие в крови ребенка анти-ЦМВ IgG не служит доказательством заражения вирусом, т. к. в большинстве случаев данные антитела являются материнскими. Количественное содержание IgG антител в крови не коррелирует ни с наличием заболевания, ни с активной бессимптомной формой инфекции, ни с вероятностью заражения. Лишь 4-кратное и более нарастание количества анти-ЦМВ IgG в «парных сыворотках» при обследовании с интервалом в 14 дней или существенное превышение количественного содержания IgG в крови ребенка по сравнению с материнскими антителами имеет определенное диагностическое значение. В случае если титры IgG антител у ребенка при рождении равны материнским, а при повторном исследовании через 3–4 недели снижаются приблизительно в 1,5–2 раза, то определяемые у ребенка антитела являются материнскими [10].

Выявление анти-ЦМВ IgM у детей первых недель жизни является важным критерием внутриутробного заражения вирусом, но серьезным недостатком определения IgM антител служит их частое отсутствие при наличии активного инфекционного процесса (около 30% случаев), и также нередкие ложноположительные результаты. Наличие специфических антител класса IgA является критерием острой ЦМВИ.

Серологические маркеры антенатального заражения ребенка должны подтверждаться выявлением самого вируса. Доказательством наличия врожденной ЦМВИ является обнаружение ДНК ЦМВ в любой биологической жидкости в первые 2 недели жизни ребенка. Согласно проведенным исследованиям, чувствительность выявления ДНК ЦМВ в моче у младенцев с врожденной ЦМВИ

была на уровне 93% при 100% специфичности, чувствительность обнаружения ДНК ЦМВ в слюне составила 89% при специфичности 96% [6, 9]. Для установления факта внутриутробного инфицирования большей чувствительностью обладает наличие ДНК ЦМВ в моче [9]. У 60% детей с клинически выраженной ЦМВИ ДНК вируса была обнаружена в ликворе [6]. ДНК ЦМВ присутствовала в крови у всех детей с манифестной врожденной ЦМВИ, в половине случаев – с бессимптомной активной внутриутробной инфекцией и ни у кого из неинфицированных детей.

Обнаружение ДНК вируса через 4–6 недель жизни ребенка при отсутствии вируса в биологических материалах в первые 2 недели от момента родов свидетельствует об интранатальном или раннем постнатальном заражении ЦМВ [13, 15].

В отечественной научной литературе имеется много рекомендаций по назначению «иммуномодуляторов» и «индукторов интерферона» для лечения ЦМВИ. С точки зрения доказательной медицины использование данных веществ у пациентов с активной ЦМВИ необоснованно

Согласно отечественным рекомендациям, лабораторная диагностика ЦМВИ у детей с использованием ПЦР для выявления ДНК ЦМВ в биологических жидкостях проводится в два этапа. На первом этапе детям, имеющим факторы риска развития инфекции, или детям, матери которых имели факторы риска во время беременности, проводят качественное исследование наличия ДНК ЦМВ в моче или соскобе буккального эпителия. Положительный результат свидетельствует о присутствии вируса в организме ребенка и определяет необходимость второго этапа – количественного определения концентрации вируса в крови и моче. При подозрении на нейроинфекцию выполняют исследование ДНК ЦМВ в ликворе. При таком подходе чувствительность метода составляет 97,6%, специфичность до 99,2% [9]. Обнаружение ДНК ЦМВ в крови у новорожденного или ребенка первых месяцев жизни с клинически выраженной органной патологией с большой долей вероятности свидетельствует о ее ЦМВ-природе. Еще большее диагностическое значение для подтверждения манифестной ЦМВИ имеют высокие концентрации ДНК ЦМВ в клетках крови или плазме. Мы рекомендуем определять количество ДНК ЦМВ и в лейкоцитах крови, и в плазме, т. к. у новорожденных, в отличие от взрослых пациентов, нередко количество копий ДНК ЦМВ в плазме существенно превосходит данный показатель в лейкоцитах крови [28]. Манифестная ЦМВИ сопровождается высокой концентрацией вируса в крови (более $2 \log_{10}$ ДНК ЦМВ в 10^5 лейкоцитах или более 25 000–50 000 копий вирусной ДНК в 1 мл плазмы крови). Также было показано, что стойкое наличие в крови ДНК ЦМВ в период от момента рождения ребенка до 3 месяцев жизни является факто-

ром риска развития тяжелого заболевания с поражением ЦНС и диктует необходимость назначения терапии для профилактики манифестной ЦМВИ.

Безусловным подтверждением ЦМВ-этиологии поражения органов является обнаружение при гистологических исследованиях биопсийных или аутопсийных материалов специфических крупных цитомегалоклеток [2]. В настоящее время для повышения чувствительности метода целесообразно дополнительно исследовать гистологические препараты с применением ПЦР для выявления в тканях ДНК или антигена вируса.

Выявление у беременной острой ЦМВИ является показанием для назначения этиотропного лечения с целью предотвращения заражения плода или существенного снижения его последствий. Препараты прямого противовирусного действия (ганцикловир, фоскарнет натрия и цидофовир) являются препаратами выбора для лечения клинически выраженной ЦМВИ, валганцикло- вир – для превентивной терапии у иммуносупрессивных больных с активной ЦМВИ и для поддерживающей терапии у пациентов, получивших лечебный курс [1, 2]. Контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности ганцикловира и валганцикловира у беременных не проводилось, их использование не рекомендуется. В то же время, учитывая многолетнее и многочисленное применение ацикловира у беременных и схожесть по структуре и фармакологическому действию препаратов, существует большая вероятность безопасности применения валганцикловира у беременных женщин с высокоактивной ЦМВИ для защиты ребенка от заражения вирусом и профилактики тяжелых последствий ЦМВИ в III триместре беременности. В зарубежной литературе описаны единичные случаи назначения ганцикловира и валганцикловира беременным женщинам с активной ЦМВИ. У нас имеется опыт применения валганцикловира у беременных ВИЧ-инфицированных женщин, имевших высокую концентрацию ДНК ЦМВ в крови (после получения информированного согласия со стороны больного) [29]. Было отмечено быстрое исчезновение вируса из крови матери, рождение здорового ребенка и отсутствие нежелательных явлений со стороны матери и ребенка. По нашему мнению, в случае высокой концентрации ДНК ЦМВ в крови беременной и при отсутствии элиминации вируса из крови после проведенного курса иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного в III триместре беременности следует рассмотреть вопрос о назначении валганцикловира в дозе 900 мг/сут в течение 14 дней для профилактики внутриутробного заражения плода и развития врожденной ЦМВИ.

В научной литературе рассматривается целесообразность применения ацикловира и его аналога валганцикловира у беременных женщин с наличием ДНК ЦМВ в амниотической жидкости, учитывая, что ацикловир многие годы успешно применяют у беременных для лечения и профилактики герпетических инфекций. При острой ЦМВИ препараты назначали на 22–34-й неделе беременности, учитывая низкую тропность к ним ЦМВ – длительно (в среднем, в течение 7 недель) и в очень высоких

дозах (валганцикловир 8 г/сут) (подобная суточная доза существенно превышает максимально рекомендуемую для препарата (3 г/сут). Было отмечено снижение вирусной нагрузки в пуповинной крови после 1–12 недель лечения, но достоверного снижения риска развития клинических симптомов у родившихся ЦМВ-инфицированных детей не получено [10]. Соответственно, ацикловир и его аналоги малоэффективны в отношении ЦМВ и не должны применяться при данном заболевании.

В отечественной научной литературе имеется много рекомендаций по назначению «иммуномодуляторов» и «индукторов интерферона» для лечения ЦМВИ. С точки зрения доказательной медицины использование данных веществ у пациентов с активной ЦМВИ необоснованно. Исследований, доказывающих согласно всем международным правилам эффективность данных препаратов, ни в России, ни за рубежом не проводили. Механизм воздействия данных лекарственных средств на иммунную систему детально не изучен. Не определены оптимальные показания по времени применения препаратов, продолжительность их использования, критерии эффективности. Данные препараты не включены ни в один международный протокол по лечению герпес-вирусных заболеваний. В связи с этим «иммуномодуляторы» и «индукторы интерферона» не показаны при активной ЦМВИ, в т. ч. у беременных.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный выпускается во флаконах в дозировке по 10 или 50 мл, в 1 мл содержится 100 Е антител против ЦМВ¹. Высокоочищенный препарат иммуноглобулинов предназначен для внутривенной инфузии из плазмы здоровых доноров со специфическим высоким содержанием антител против ЦМВ, сохраняющих свою высокую специфическую ЦМВ-нейтрализующую активность. Также имеет в своем составе достоверно высокий титр антител против ВЭБ, ВПГ-1,2, ВВЗ. Как и стандартные IgG-препараты, иммуноглобулин человека содержит широкий спектр антител против клинически значимых патогенных бактерий человека.

К сожалению, мы не можем представить рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, а также клинические протоколы, подтверждающие эффективность и безопасность применения противцитомегаловирусных иммуноглобулинов в лечении и профилактике врожденной ЦМВИ, т. к. они не были проведены. Было проведено несколько сравнительных исследований в отношении иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного, продемонстрировавших эффективность препарата для снижения риска антенатальной передачи ЦМВ, для снижения частоты манифестации заболевания, если заражение уже произошло. Кроме того, имеется достаточно большой (хотя и не обобщенный) отечественный и зарубежный опыт успешного применения иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного у беременных и новорожден-

¹ Единицы эталонного препарата Института Пауля Эрлиха, Германия

ных [20, 30]. В настоящее время открытым остается вопрос терапии беременной женщины для снижения риска врожденной цитомегалии при диагностике у нее острой ЦМВИ. Индукторы интерферона и иммуномодуляторы неэффективны. Поликлональные иммуноглобулины – эффективность не доказана. Противогерпетические препараты в стандартных разрешенных дозах не эффективны в отношении активной ЦМВ-инфекции. Препараты прямого антицитомегаловирусного действия (ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет натрия) не разрешены к применению у беременных. Поэтому мы считаем, что единственным препаратом выбора у беременных с острой или высокоактивной ЦМВ-инфекцией остается антицитомегаловирусный иммуноглобулин. Конечно, дальнейшие исследования по эффективности данного препарата целесообразны и запланированы в России.

На сегодняшний день антицитомегаловирусный иммуноглобулин может являться препаратом выбора для лечения активной, прежде всего острой, ЦМВИ во время беременности и активной ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста.

Показания для назначения иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного у беременных:

- острая ЦМВИ (первичное заражение ЦМВ) (сероконверсия по анти-ЦМВ IgG или низкая avidность IgG в сочетании с анти-ЦМВ IgM +/- ДНК ЦМВ в крови и/или моче).
- наличие активной ЦМВИ (выявление ДНК ЦМВ в крови; выявление ДНК ЦМВ в моче в сочетании с анти-ЦМВ IgM в крови; наличие ДНК ЦМВ в амниотической жидкости).

Беременным для профилактики вертикального заражения вирусом плода препарат назначают по схеме: 1 мл/кг/сут внутривенно капельно 3 введения с интервалом в 1–2 недели. В 2005 г. были опубликованы результаты двух многоцентровых проспективных нерандомизированных исследований по применению иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного у 55 и 84 беременных с острой ЦМВИ для профилактики вертикальной передачи ЦМВ и снижению клинических последствий антенатального заражения вирусом ребенка. Было продемонстрировано, что применение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного снизило частоту передачи вируса от матери к ребенку до 3 и 16% (в контрольных группах 50 и 40% случаев соответственно) [30]. Также было показано, что 43% детей, матери которых не проходили лечение антицитомегаловирусным иммуноглобулином человека на сроке беременности 20–24 недели страдали тяжелой ЦМВ-болезнью (снижение слуха, неврологические отклонения, некротический энтероколит, хронический гепатит), в то время как проведенная терапия антицитомегаловирусным иммуноглобулином человека во время беременности снижала данный показатель до 13% [10].

Сам факт антенатального инфицирования ребенка ЦМВ, учитывая риск развития клинически выраженного заболевания, риск развития поздних осложнений при бессимптомном течении врожденной ЦМВИ, большую вероятность развития у ребенка с активной ЦМВИ других

инфекцией (пневмоцистоза, бактериальных, герпетических, грибковых заболеваний, микобактериоза), должен являться основанием для назначения упреждающего этиотропного лечения с целью профилактики тяжелых последствий ЦМВИ. Препаратом выбора при наличии антенатального или интранатального заражения ребенка ЦМВ и отсутствии клинических симптомов ЦМВИ является антицитомегаловирусный иммуноглобулин человека.

Показания для назначения иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного у новорожденных и детей раннего возраста:

- установление факта антенатального заражения ЦМВ (наличие ДНК ЦМВ в любом биологическом материале в первые 2 недели жизни ребенка) (при отсутствии клинических симптомов заболевания);
- установление факта интранатального заражения ЦМВ при риске развития манифестной формы заболевания (недоношенность, гипотрофия);
- наличие активной ЦМВ-инфекции (выявление ДНК ЦМВ в крови) (вне зависимости от срока заражения: антенатальное, интранатальное, раннее постнатальное).

В настоящее время открытым остается вопрос терапии беременной женщины для снижения риска врожденной цитомегалии при диагностике у нее острой ЦМВИ

Антицитомегаловирусный иммуноглобулин человека применяют по схеме: 1 мл/кг массы тела (100 ЕД/кг) один раз в день по 6 введений с интервалом 48 ч. Для оценки переносимости препарата скорость инфузии в течение первых 10 мин введения не должна превышать 0,08 мл/кг/ч. При отсутствии клинических проявлений анафилаксии скорость введения постепенно увеличивают до 0,8 мл/кг/ч. Необходимо отметить, что оценка эффективности применения антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека у беременных женщин с активной ЦМВИ для профилактики антенатального заражения и развития клинически выраженной врожденной ЦМВИ, а также эффективность препаратов для лечения активной ЦМВИ у детей нуждается в дополнительных исследованиях.

Применение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного в качестве монотерапии у детей, страдающих клинически выраженной врожденной или интранатальной ЦМВИ, не является достаточным. Актуален вопрос о возможности назначения ганцикловира и валганцикловира у новорожденных и детей более старшего возраста, страдающих клинически выраженной ЦМВИ. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы использования ганцикловира по схеме 6 мг/кг/сут 6 недель у детей с врожденной ЦМВИ и поражением ЦНС показало улучшение слуха через 6 месяцев в группе ганцикловира, при отсутствии такового в контрольной группе. В течение года слух ухудшился у 21% детей в группе ганцикловира и 68% – в группе сравнения [6, 10]. Помимо клинической положительной динамики критерием эффек-

тивности проводимой терапии являлось значительное снижение уровня ДНК ЦМВ в крови. Возможно возникновение нежелательных явлений: нейтропении, лейкопении, анемии, тромбоцитопении, повышения уровня креатинина, активности печеночных трансаминаз, гипомагниемии, гипокальциемии, гипокалиемии, тахикардии, артериальной гипотензии. Нейтропения на фоне ганцикловира развивается у детей в 35–60% случаях. При выраженном снижении количества нейтрофилов рекомендовано снижение дозы ганцикловира в два раза [6, 10]. С целью раннего выявления побочных эффектов необходимо проводить клинический анализ крови каждые 3 дня, биохимическое исследование – каждые 7–10 дней.

В настоящее время ганцикловир детям до 12 лет назначают только по жизненным показаниям, при наличии поражения ЦНС из расчета 6 мг/кг каждые 12 часов не менее 42 дней в дальнейшем при возможном энтеральном введении переходят на пероральную форму валганцикловира в форме суспензии в дозе 16–20 мг/кг каждые 12 часов в течение 6 месяцев [31–33]. По нашему мнению, начинать лечение ганцикловиром необходимо при появлении первых признаков манифестации антенатальной ЦМВИ у новорожденных, не дожидаясь развития генерализованной, угрожающей жизни или наступлением тяжелых последствий ЦМВИ. Вместе с тем при развитии генерализованной с тяжелой органной патологией врожденной ЦМВИ даже ганцикловир может быть уже неэффективен.

Опыт применения валганцикловира у детей, перенесших трансплантацию органов, выявил следующие особенности лечения и профилактики ЦМВИ: фармакокинетика валганцикловира и ганцикловира зависит от скорости клубочковой фильтрации, часто у детей дошкольного и раннего школьного возраста затруднен сосудистый доступ, дети плохо глотают таблетки, необходимые дозировки лекарства не всегда легкодостижимы таблетированными формами, комплаентность подростков к проводимой терапии низкая [2, 6, 10]. В августе 2009 г. FDA США одобрило расширенные показания для валганцикловира с целью профилактики ЦМВИ у педиатрических пациентов высокого риска после трансплантации костного мозга, почек в возрасте от 4 месяцев до 16 лет и реципиентов после трансплантации сердца в возрасте от 1 месяца до 16 лет [6, 10]. Длительность терапии валганцикловиром рекомендована от 100 до 200 дней. Валганцикловир во многих странах доступен в виде оральной суспензии 50 мг/мл [27]. Фармакокинетика оральной суспензии валганцикловира сопоставима с таблетированной формой. Алгоритм дозирования валганцикловира для профилактики ЦМВИ у детей рассчитывают по формуле: доза (мг) = $7 \times BSA \times CrCl$. $CrCl = K \times \text{рост} / Cr$ (мг%), где K – коэффициент 0,55; у детей до года 0,45; у мальчиков подростков 0,7; креатинин (мг%) = креатинину (ммоль/л) $\times 0,0113$; $BSA = \sqrt{\text{рост} \times \text{вес} / 3600}$ [34].

Учитывая, что при манифестной врожденной ЦМВИ после проведенного лечебного курса ганцикловира нередко не удается добиться полной нормализации клинического состояния ребенка, снижения количества ДНК ЦМВ в клетках крови и плазме до неопределяемого уров-

ня, а также что возможно повторное нарастание концентрации ДНК ЦМВ в крови и рецидивы инфекции после окончания терапии ганцикловиром, а нарушение слуха может прогрессировать в первые 3 года жизни и клинически значимые осложнения могут сохраняться и через 5 лет после рождения ребенка, целесообразно назначать детям с антенатальной манифестной ЦМВИ после окончания лечебного курса ганцикловира валганцикловир в суспензии длительным поддерживающим курсом с мониторингом определения ДНК ЦМВ в крови, оценкой данных инструментальных и лабораторных исследований, клинического состояния ребенка [27]. Возможно включение в схему лечения манифестной ЦМВИ и поддерживающей терапии антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека.

Грудное вскармливание при наличии ЦМВИ у матери не противопоказано. Если ребенок недоношен, с низкой массой тела, при рождении имеет врожденную ЦМВИ и концентрация ДНК ЦМВ в грудном молоке высокая, то рекомендована пастеризация или замораживание молока на 24 ч [10].

Все дети, инфицированные ЦМВ внутриутробно, должны проходить обследование в возрасте 1, 3, 6, 12 месяцев и далее один раз в год до достижения школьного возраста. Обследование должно включать оценку физического и неврологического статусов, антропометрических данных, нейropsychологического развития; проверку слуха (в частности, оценку слуховых вызванных потенциалов головного мозга – электрического отклика ЦНС на слуховой раздражитель), осмотр глазного дна, а также проведение клинического и биохимического анализов крови, исследование образцов крови и мочи на наличие ДНК ЦМВ [16]. Дети с врожденной ЦМВИ находятся под медицинским наблюдением не менее 3–5 лет, т. к. нарушение слуха, связанное с ЦМВ, может прогрессировать в первые 3 года жизни, а клинически значимые осложнения сохраняться и через 5 лет после рождения [6, 10].

Применение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного в качестве монотерапии у детей, страдающих клинически выраженной врожденной или интранатальной ЦМВИ, не является достаточным

Вдумчивое отношение акушеров-гинекологов к проблеме врожденных инфекций, понимание со стороны врачей невозможности заключительного диагноза в виде «внутриутробной инфекции», стремление к этиологической расшифровке клинически выраженной патологии у новорожденного, расширение стандартов лабораторного обследования и внедрение современных диагностических алгоритмов обследования беременных и новорожденных в отношении внутриутробных инфекций, применение эффективных лекарственных средств послужит сохранению жизни родившихся детей, сохранению физического и интеллектуального потенциала их начинающейся жизни.



ЛИТЕРАТУРА

- Шахгильдян В.И. Вирусные болезни: уч. пособие. Гл. Цитомегаловирусная инфекция. Под ред. Н.Д. Ющука. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 540 с. (глава: стр.260-279). / Shakhgildyan V.I. Chapter Cytomegalovirus Infection in Viral Diseases: Textbook/ Ed. By N.D. Yuschuk. – М.: GEOTAR-Media, 2016., 540 p.
- Шахгильдян В.И. Гл. Цитомегаловирусная инфекция. Лекции по инфекционным болезням: в 2 т./Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016-Т.2-592 с. (глава: стр.274-310). / Shakhgildyan V.I. Chapter Cytomegalovirus Infection in Lectures on Infectious Diseases in 2 volumes/ N.D. Yuschuk, Y.Y. Vengerov – Edition 4, extended and revised – М.: GEOTAR-Media, 2016. – Vol. 2 – 592 p. (Chapter: p. 274-310).
- Шахгильдян В.И. Гл. Герпесвирусные инфекции. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство /под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.-608. (глава: стр. 202-236). Shakhgildyan V.I. Chapter Herpes Virus Infection in HIV-Infection and AIDS: National Guidance/ Ed. by V.V. Pokrovsky – М.: GEOTAR-Media, 2013. – 608. (Chapter: p. 202-236).
- Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии. // *Детские инфекции*. 2013. № 3. С. 44-47. /Kisteneva L.B. Role of cytomegalovirus infection in formation of perinatal pathology// *Detskije Infektsii*. 2013. No.3. P. 44-47.
- Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей. *Практическая медицина*. – 2014.- №7 (83), с. 11-16. / Mangusheva Y.R., Khaertynova I.M., Mal'tseva L.I. Cytomegalovirus infection in children// *Practicheskaya Meditsina*. – 2014. – No.7 (83), p.11-16.
- Неонатология: в 2 т./под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннингама, Ф.Г. Эяля; пер. с англ. под ред. Д.Н. Дектярева. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.– 708 с. / Neonatology: in 2 volumes/ Ed. by T.L. Gomell, M.D. Kanningam, F.G. Eyal; translation from English ed. by D.N. Dektyarev. – М.: BINOM. Laboratoriya Znaniy, 2015. – 708 p.
- Leung J. et al. Laboratory testing and diagnostic coding for cytomegalovirus among privately insured infants in the United States: a retrospective study using administrative claims data// *BMC Pediatrics*.- 2013. – 13:90
- Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2014. – Отчет Департамента медицинской помощи в службе родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2015. / Major results of activities of obstetrician and gynecologist service in the Russian Federation in 2014. – Report of Department of medical aid in the obstetric aid service in the Ministry of Health of the Russian Federation. – Moscow, 2015.
- Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001., – 32 с./ Kulakov V.I., Gurtovoy B.L., Ordzhonikidze N.V. Cytomegalovirus infection in obstetrics. М.: GEOTAR-Media, 2001. – 32 p.
- Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии. / Пер. с англ. под общей ред. Н.Н. Володина. М.: Издательство БИНОМ, 2013. – 624 с./ R.A. Polin, A.R. Spitzer. Secrets of neonatology and perinatology./ Translated from English under common ed. of N.N. Volodin. М.: BINOM Publishers, 2013. – 624 p.
- Walker S. et al. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2013, 13:96
- Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ./ Под ред. Гриноу А., Осборна Д., Сазерленд Ш. – М.: Медицина, 2000. – 288 с. / Innate, perinatal and neonatal infections: translated from English/ Ed. by Gronou A., Osborn D., Satherland S. – М.: Meditsina, 2000. – 288 p.
- Фризе К., Кахель В. //Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: Пер. с нем. – М.: Медицина, 2003.- 424 с. / Frize K., Kakhel V.// Infectious diseases of pregnant women and newborns: Transl. from German. – М.: Meditsina, 2003. – 424 p.
- Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Сильц В.В. и др. Диагностика цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин и определение факторов риска антенатального и интранатального заражения плода цитомегаловирусом // *Акуш. и гин.* – 2005.- №2.- С.24-29 / Shakhgildyan V.I., Shipulina O.Y., Silz V.V. et al. Diagnostics of cytomegalovirus infection in HIV-infected pregnant women and determination of risk factorsof antenatal and intranatal fetus infection by cytomegalovirus// *Akush. I Gyn.* – 2005. – No.2. – P. 24-29.
- Stagno S., Ireland K.R. Congenital cytomegalovirus infection // *Clinical management of Herpes Viruses* /Ed. by Sacks S.L., Straus S.E., Whitley R.J., Griffiths P.D. – IOS Press, 1995.-P. 329-340.
- Johnson J. et al. Prevention of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 June ; 55(2): 521–530.
- Ornoy A. Fetal Effects of Primary and Non-primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Are we Close to Prevention? *IMAJ* 2007;9: 398–401
- Halwachs-Baumann G, Genser B // Die konnatale zytomegalievirus infetion.-Wien, 2003/ - 133 p.
- Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Сильц В.В., и др. Значение лабораторных маркеров активной репликации цитомегаловируса у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при оценке риска врожденной и внутриутробной цитомегаловирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004. № 4. С. 30-34. / Shakhgildyan V.I., Shipulina O.Y., Silz V.V. et al. Value of laboratory markets of cytomegalovirus active replication in HIV-infected pregnant women at evaluation of risk of innate and pre-natal cytomegalovirus infection. *Epidemiologia I Infektsionniye Bolezni*. 2004. No. 4. P. 30-34.
- Заплатников А.Л., Корнева М.Ю., Коровина Н.А. и др. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией // *Рус. мед. журн.*, 2005.– № 13(1), с. 45-47. /Zaplatnikov A.L., Korneva M.Y., Korovina N.A. et al. Risk of vertical infection and peculiarities of the natal period course in patients with prenatal infection// *Rus. Med. Zhurn.*, 2005. – No.13 (1), p. 45-47.
- Revell MG and Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*; 15: 680-715, 2002.
- Жукова Л.И., Лебедев В.В., Горodin В.Н. и др. Острая цитомегаловирусная инфекция у взрослых не ВИЧ-инфицированных пациентов // *Инф. бол.*, 2013.- Т.11, №1, с.37-43./Zhukova L.I., Lebedev V.V., Gorodin V.N. et al. Acute cytomegalovirus infection in patients, not HIV-infected patients// *Inf. Bol.*, 2013. – Vol. 11, No. 1, p. 37-43.
- Leung J, Cannon M., Grosse S. et al. Laboratory testing for cytomegalovirus among pregnant women in the United States:a retrospective study using administrative claims data // *BMC Infectious Diseases*.– 2012.– 12:334.
- Gervasi M.T., Romero R., Bracalente G., et al. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 October; 25(10): 2002–2013.
- Ross S.A., Novak Z., Pati S., and Boppana S.B. Diagnosis of Cytomegalovirus Infections. *Infect Disord Drug Targets*. 2011 October ; 11(5): 466–474.
- Coll O, Benoit G, Ville Y, et al. Guidelines on CMV congenital infection (Recommendations and guidelines for perinatal practice). *J. Perinat. Med*. 37 (2009) 433–445.
- Silvia Bonalumi, Angelica Trapanese, Angelo Santamaria, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature. *Journal of Prenatal Medicine* 2011; 5 (1): 1-8.
- Петрова Г.В., Шахгильдян В.И., Чистозвонова Е.А., Пугачева Т.А. и др. Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции // *Детские инфекции*. 2016. Т. 15. № 2. С. 61-68. / Petrova G.V., Shakhgildyan V.I., Chistozvonova E.A., Pugacheva T.A. et al. Experience of application of antiviral therapy of innate generalized cytomegalovirus infection// *Detskije Infektsii*. 2006. Vol. 15. No.2. P. 61-68.
- Шахгильдян В.И., Галина М.В., Шамшурина М.К., Сильц В.В. Первый случай применения валганцикловира для лечения цитомегаловирусной инфекции у вич-инфицированной беременной женщины. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008. № 3. С. 60-65. / Shakhgildyan V.I., Galina M.V., Shamshurina M.K., Silz V.V. First case of valgancyclovir application for therapy of cytomegalovirus infection in the HIV-infected pregnant woman. *Epidemiologia I Infektsionniye Bolezni*. 2008. No. 3, P. 60-65.
- Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM: Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection.// *N Engl J Med*.- 2005, №29, 353(13):1350–1362.
- Дектярева А.В., Зубков В.В., Непша О.С. и др. Опыт применения ганцикловира при лечении генерализованной формы врожденной цитомегаловирусной инфекции // *Ак. и гинек.*, – 2012. – №5, с.103-108. /Dektyareva A.V., Zubkov V.V., Nepsha O.S. et al. Experience of gancyclovir application for therapy of generalized form of innate cytomegalovirus infection// *Ак. I Ginek.*, – 2012. – No.5, p. 103-108.
- Valganciclovir Effective in Infants With Cytomegalovirus. *IDWeek.2013 / Abstract LB-1 / Present October 5, 2013* // www.antibiotic.ru/index.php-article=2367.
- Kimberlin D.W., Jester P.M., Sanchez PJ et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease // *N.Engl. J. Med* 2015., 5. 372: 933-943
- Vaudry W., Ettenger R, Jara P Valganciclovir Dosing According to Body Surface Area and Renal Function in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients *American Journal of Transplantation* 2009. – 9 (5): 636-643.



VI МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

9 - 10 ДЕКАБРЯ 2016 ГОДА

Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36)

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе VI Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая состоится 9 - 10 декабря 2016 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36).

В программе Конференции доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; перспективам развития городской эндокринологической службы.

В работе V Межрегиональной конференции в 2015 году участвовало около 1000 медицинских специалистов из разных регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. Онлайн трансляцию просмотрели - 640 человек.

В выставочной экспозиции V Межрегиональной конференции были представлены 18 компаний, информационную поддержку оказали 11 изданий и электронных средств информации. В 2016 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Конференции и её тематике.

В рамках Конференции организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

ОРГАНИЗОВАНА ONLINE - ТРАНСЛЯЦИЯ ЗАСЕДАНИЙ КОНФЕРЕНЦИИ
подробная информация на сайте www.imfd.ru

Адрес проведения:

Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Время работы:

9 декабря 2016 г. с 15:00 до 19:00

10 декабря 2016 г. с 09:00 до 19:00

(Регистрация участников Конференции с 09:00 до 16:00)

Посещение заседаний Конференции по пригласительным билетам.

Ждем Вас и желаем успешной работы!

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, стр. 1

Тел./факс: 8(495) 797-62-92, 8(499) 750-07-27, 8(499) 750-07-47

Сайт: www.imfd.ru



А.Г. СЫРКАШЕВА, к.м.н., Э.О. ИБРАГИМОВА

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

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА/ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА

В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Лечение бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в подавляющем большинстве случаев проходит с использованием различных протоколов стимуляции яичников для получения оптимального числа ооцитов и эмбрионов. Использование аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона в программах ВРТ препятствует синтезу эндогенных гонадотропинов, что необходимо для проведения контролируемой овариальной стимуляции, предотвращения преждевременной лютеинизации и получения зрелых ооцитов. Хотя роль лютеинизирующего гормона (ЛГ) в процессе созревания фолликулов и ооцитов не вызывает сомнений, назначение ЛГ-содержащих препаратов для стимуляции яичников следует проводить после индивидуального анализа клинико-анамнестических данных пациентки и данных лабораторного обследования.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, контролируемая овариальная стимуляция, гонадотропин-рилизинг-гормон.

A.G. SYRKASHEVA, PhD in medicine, E.O. IBRAGIMOVA

Academician Kulakov Scientific Obstetrics, Gynecology and Perinatology Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow
APPLICATION OF COMBINED DRUG OF RECOMBINANT FOLLICULE-STIMULATING HORMONE/LUTEINIZING HORMONE IN PROGRAMS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

A.G. SYRKASHEVA, E.O. IBRAGIMOVA

Infertility treatment using assisted reproductive technologies in the majority of cases involving the use of various ovarian stimulation protocols to obtain the optimal number of oocytes and embryos.

The use of analogues of gonadotropin-releasing hormone in ART programs prevents the synthesis of endogenous gonadotropins, which is necessary for controlled ovarian stimulation to prevent premature luteinization and obtaining mature oocytes. Although the role of luteinizing hormone (LH) in the process of maturation of follicles and oocytes is not in doubt, the prescription of LH-containing preparations for ovarian stimulation should be performed after individual analysis of clinical and anamnesis data of the patient data and laboratory tests.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, controlled ovarian stimulation, gonadotropin-releasing hormone.

Основываясь на данных литературы, использование содержащих лютеинизирующий гормон (ЛГ) препаратов оправданно для пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом, пациенток старшего репродуктивного возраста и со снижением овариального резерва, а также в «длинном» протоколе с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

Преимуществом комбинированного препарата рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ)/рекомбинантного ЛГ (рЛГ) является возможность рассчитать точную дозу вводимых гонадотропинов и возможность создавать различные соотношения ФСГ/ЛГ при введении препарата с помощью однократной инъекции.

Несмотря на многочисленные клинические исследования в области персонализации протоколов овариальной стимуляции, данная проблема остается актуальной на сегодняшний день. Основным направлением клинических исследований в данной области является повышение

эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) путем выбора оптимального протокола и препарата для стимуляции яичников у пациенток старшего возраста, имеющих снижение овариального резерва или развитие «бедного» овариального ответа в анамнезе.

Лечение бесплодия с использованием ВРТ в подавляющем большинстве случаев проходит с использованием различных протоколов стимуляции яичников для получения оптимального числа ооцитов и эмбрионов.

Проведение контролируемой овариальной стимуляции (КОС) является ключевым этапом, определяющим эффективность цикла ВРТ, поскольку оказывает непосредственное влияние на процессы фолликуло- и оогенеза в яичниках, а также пролиферацию эндометрия в индуцированном менструальном цикле. Все вышеперечисленные факторы определяют успех взаимодействия между эмбрионом и эндометрием, что необходимо для

имплантации и развития клинической беременности. Самым распространенным в современной клинической практике является протокол с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона (ант-ГнРГ). Применение ант-ГнРГ подавляет выброс эндогенного лютеинизирующего гормона, что позволяет управлять индуцированным менструальным циклом, предотвращая преждевременную лютеинизацию и делая возможным назначение триггера овуляции для получения зрелых ооцитов. В качестве препаратов для стимуляции яичников применяются различные виды гонадотропинов: человеческие менопаузальные гонадотропины (ЧМГ), полученные путем экстракции и очистки мочи женщин в менопаузе, а также препараты, синтезированные *in vitro* с помощью рекомбинантной ДНК-технологии. Несмотря на многочисленные исследования в данной области, на сегодняшний день персонализация программы ВРТ с использованием различных препаратов гонадотропинов остается актуальной проблемой [1].

ГОНАДОТРОПИНЫ И ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ГОНАДОТРОПИНОВ

Гонадотропины – белково-пептидные гормоны, регулирующие функции как мужских, так и женских половых желез. В женском организме гонадотропины имеют различные, но взаимодополняющие функции в регуляции фолликулогенеза. В натуральном менструальном цикле ФСГ индуцирует рекрутинг и созревание фолликула, а также активирует ароматазу в клетках гранулезы. ЛГ увеличивает секрецию эстрадиола клетками гранулезы, а пиковый выброс ЛГ индуцирует финальное созревание ооцита (продолжение мейотического деления) и овуляцию.

Современные препараты на основе гонадотропинов можно условно разделить на препараты, обладающие только ФСГ-активностью (препараты рФСГ, фоллитропин-α и фоллитропин-β), обладающие только ЛГ-активностью (препарат рЛГ, лутропин-α, который используется только в сочетании с ФСГ-содержащими препаратами), а также препараты, которые обладают активностью обоих гормонов. К последней группе относят мочевые препараты, большинство из которых содержат эквивалентное количество ФСГ и ЛГ, другие же обладают активностью ФСГ и имеют минимальную активность ЛГ. Кроме того, существует комбинированный препарат, содержащий рФСГ и рЛГ (фоллитропин-α + лутропин-α) в соотношении 2:1.

РОЛЬ ЛГ-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЦИКЛАХ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

Хотя роль ЛГ в процессах фолликулогенеза, овуляции и формирования желтого тела в натуральном цикле не вызывает сомнений, необходимость назначения ЛГ при проведении овариальной стимуляции остается предметом дискуссий. Существуют различные мнения относительно необходимости использования ЛГ-содержащих препаратов в циклах ВРТ [2].

В начале 2000-х гг. существовала гипотеза, что у большинства пациенток с нормальными уровнями гонадотропинов для получения оптимального числа зрелых ооцитов и эмбрионов достаточно применения препаратов рФСГ, без добавления ЛГ в процессе стимуляции [3]. Данная гипотеза основана на имеющихся данных относительно регуляции фолликулогенеза: известно, что для индукции овариального ответа уровень ФСГ в крови должен превысить пороговые значения, и в процессе роста фолликула чувствительность клеток гранулезы к ФСГ увеличивается.

В качестве препаратов для стимуляции яичников применяются различные виды гонадотропинов: человеческие менопаузальные гонадотропины, полученные путем экстракции и очистки мочи женщин в менопаузе, а также препараты, синтезированные *in vitro* с помощью рекомбинантной ДНК-технологии

Однако необходимо учитывать, что не для всех категорий пациенток овариальная стимуляция с использованием только препаратов ФСГ позволяет добиться оптимальных результатов ВРТ. В 1959 г. Falck предложил теорию «двух гонадотропинов», согласно которой для созревания ооцитов и адекватного стероидогенеза в клетках гранулезы необходимо синергичное взаимодействие ФСГ и ЛГ. Данная теория получила подтверждение в более поздних работах, в которых показано, что для активации синтеза эстрогенов клетками гранулезы в фолликулярной фазе менструального цикла необходимо, чтобы уровень ЛГ в крови женщины превысил определенное пороговое значение [4].

Назначение ЛГ-содержащих препаратов в схемах КОС необходимо также для женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом, поскольку такие пациентки имеют низкий уровень эндогенного ЛГ [5, 6]. В 2002 г. J. Tesarik и C. Mendoza опубликовали результаты исследования различных препаратов для стимуляции яичников у молодых фертильных женщин – доноров ооцитов. Было показано, что добавление ЛГ-содержащих препаратов увеличивало число зрелых ооцитов, а также эмбрионов высокого качества, что в результате привело к более высокой частоте наступления беременности у женщин-реципиентов [7]. Некоторые исследователи продемонстрировали, что при десенсилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с использованием агонистов ГнРГ использование только ФСГ-содержащих препаратов приводит к снижению уровня эстрадиола, получению меньшего числа ооцитов и эмбрионов, по сравнению с добавлением ЛГ-содержащих препаратов. Кроме того, отмечена более высокая частота ранних репродуктивных потерь в группе с изолированным применением ФСГ-содержащих препаратов [8].

P. Wong в 2011 г. опубликовал рекомендации по назначению ЛГ-содержащих препаратов, созданные группой экспертов в репродуктивной медицине Азиатско-Тихо-

океанского региона. Согласно данным клиническим рекомендациям, назначение ЛГ-содержащих препаратов необходимо пациенткам:

- с ановуляцией на фоне гипогонадотропного гипогонадизма;
- «бедным» овариальным ответом в анамнезе (получение 4 и менее ооцитов при ежедневной дозе ФСГ 300 МЕ);
- субоптимальным овариальным ответом (отсутствие фолликулов диаметром более 10 мм, уровень эстрадиола менее 200 пг/мл и толщина эндометрия менее 6 мм на 6-й день стимуляции гонадотропинами) [9].

Помимо вышеперечисленных абсолютных показаний, авторы подчеркивают возможные преимущества от назначения ЛГ-содержащих препаратов пациенткам старшего репродуктивного возраста или имеющим снижение овариального резерва, поскольку такие пациентки находятся в группе риска «бедного» или субоптимального овариального ответа.

РЕКОМБИНАНТНЫЕ И МОЧЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ЛГ-АКТИВНОСТЬЮ

С момента появления первых препаратов рФСГ в начале 1990-х гг. не прекращаются дискуссии о преимуществах назначения мочевых или рекомбинантных препаратов в циклах ВРТ. По данным метаанализа L. Westergaard et al., при использовании ЧМГ частота наступления беременности и живорождения сопоставима с таковой при применении рФСГ [10]. Однако согласно Кохрановскому обзору использование ЧМГ в циклах ВРТ приводит к повышению частоты наступления беременности по сравнению с рекомбинантными препаратами [11].

Препараты ЧМГ высокой степени очистки содержат, как правило, эквивалентное количество ФСГ и ЛГ (75 МЕ) в одной ампуле. Соответственно, основным недостатком мочевых препаратов является невозможность скорректировать дозировку экзогенных гонадотропинов. Кроме того, препараты ЧМГ могут сохранять низкую активность хорионического гонадотропина, что нехарактерно для рекомбинантных препаратов [12].

В большинстве исследований, оценивающих преимущества от назначения ЛГ-содержащих препаратов, стимуляция функции яичников проводилась по протоколу с антагонистами ГнРГ. Использование антагонистов ГнРГ в циклах овариальной стимуляции эффективно подавляет синтез эндогенных гонадотропинов и связанные с ним негативные явления

Учитывая все возможные преимущества от добавления ЛГ-содержащих препаратов к препаратам рФСГ, был разработан комбинированный препарат, содержащий 150 МЕ фоллитропина-α и 75 МЕ лутропина-α. Исходно препарат был разработан для проведения КОС для женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом и ановуляторными циклами. Было проведено клиническое исследо-

вание с целью определить предпочтительное соотношение доз рФСГ и рЛГ. Соотношение фоллитропина-α к лутропину-α, равное 2:1, продемонстрировало оптимальный эффект у данной категории пациенток, а именно получение достаточного числа ооцитов и эмбрионов при применении одной ампулы препарата ежедневно [13].

В клинических исследованиях продемонстрирована биоэквивалентность комбинированного препарата фоллитропина-α/лутропина-α стандартным препаратам рФСГ [14]. Показано, что при использовании комбинированного препарата максимальные сывороточные концентрации ФСГ и ЛГ достигаются через 12 ч после инъекции и сохраняются в течение 24 ч. Кроме того, препарат продемонстрировал эквивалентную активность по сравнению с препаратами фоллитропина-α. При этом его преимуществом является простота использования для пациента и минимизация количества инъекций в цикле ВРТ [14].

Несмотря на то что комбинированный препарат фоллитропина-α/лутропина-α разработан в единственной комбинации (150/75 МЕ), при необходимости использования более высокой стартовой дозы возможно совместное использование с препаратами рФСГ. Показано, что возможно создавать различные комбинации препаратов рФСГ и рЛГ (соотношения от 3:1 до 8:1), используя сухое вещество препарата фоллитропина-α/лутропина-α в комбинации с сухим веществом препарата рФСГ, при введении препарата с помощью однократной инъекции [15].

A. Pacchiarotti et al. в 2010 г. провели исследование по сравнению эффективности мочевых и рекомбинантных ЛГ-содержащих препаратов у пациенток с сохраненным овариальным резервом. Пациентки групп сравнения не различались по клинко-анамнестическим характеристикам (возраст, индекс массы тела, средние уровни гормонов, причина бесплодия), а показанием к применению ЛГ-содержащих препаратов явился уровень эндогенного ЛГ на 3-й день менструального цикла менее 1,2 мМЕ/л. Авторы отмечают, что при применении препарата фоллитропина-α/лутропина-α среднее число ооцитов на одну пациентку было значимо выше, чем при применении ЧМГ, однако качество эмбрионов, частота имплантации, наступления беременности были сравнимы между группами [16].

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА рФСГ/рЛГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПАЦИЕНТКИ

Комбинация фоллитропина-α/лутропина-α имеет расширенные показания к использованию. К категории сложных пациенток можно отнести женщин старшего репродуктивного возраста или имеющих снижение овариального резерва. Пациентки старше 35 лет или со сниженным овариальным резервом (уменьшение числа антральных фолликулов, уровень антимюллерового гормона менее 1,2 нг/мл) представляют собой группу риска по развитию «бедного» овариального ответа и, соответственно, имеют заведомо более низкие шансы на наступление беремен-

ности и живорождение. Поэтому индивидуальный выбор оптимального препарата у данной категории пациенток является актуальной задачей. Поскольку пациенткам старшего репродуктивного возраста или со сниженным овариальным резервом требуются высокие стартовые и суммарные дозы гонадотропинов, ЛГ-содержащий комбинированный рекомбинантный препарат может являться эффективным методом лечения для таких пациенток.

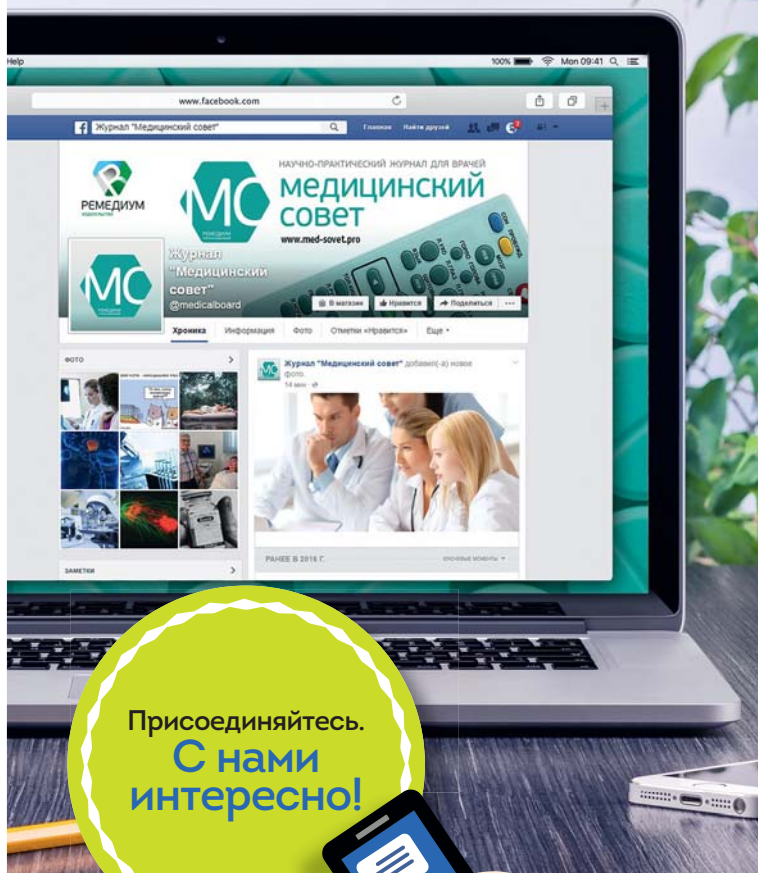
В литературе имеются противоречивые данные относительно применения ЛГ-содержащих препаратов у женщин старшего возраста. В большинстве исследований продемонстрировано повышение эффективности программ ВРТ (увеличение частоты имплантации/наступления беременности) при применении ЛГ-содержащих препаратов у женщин в возрасте 35 лет или старше [17, 18]. В некоторых работах отсутствуют доказательства в пользу повышения числа ооцитов, частоты наступления беременности и живорождения в зависимости от использования ЛГ-содержащих препаратов в циклах ВРТ [19].

Так как женщины старшего репродуктивного возраста составляют значительную долю от всех женщин, обращающихся для проведения программ ВРТ (по различным данным, не менее 20% от общей популяции), в 2015 г. во Вьетнаме было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование по эффективности комбинированного препарата рФСГ/рЛГ у женщин старше 35 лет [20]. По результатам данной работы при применении фоллитропина- α /лутропина- α отмечена более низкая частота развития преждевременной лютеинизации, по сравнению с препаратами рФСГ, хотя различия не были статистически значимы. Однако частота наступления беременности и живорождения была сравнима между группами. Авторы подчеркивают, что в исследование были включены пациентки с плохим прогнозом для наступления беременности в результате программ ВРТ.

В настоящее время запланировано мультицентровое клиническое исследование по оценке эффективности применения комбинированного препарата рФСГ/рЛГ у женщин с «бедным» овариальным ответом. В исследование будут включены женщины из 18 стран Западной Европы, что сделает его самым крупным среди всех клинических исследований, проведенных для женщин с «бедным» овариальным ответом. Первичной конечной точкой будет являться среднее число полученных ооцитов в расчете на одну пациентку, вторичными конечными точками – частота имплантации, наступления биохимической и клинической беременности [21].

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА рФСГ/рЛГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБРАННОГО ПРОТОКОЛА СТИМУЛЯЦИИ

Важно отметить, что в большинстве исследований, оценивающих преимущества от назначения ЛГ-содержащих препаратов, стимуляция функции яичников проводилась по протоколу с антагонистами ГнРГ. Использование антагонистов ГнРГ в циклах овариальной стимуляции эффективно подавляет синтез эндогенных гонадотропи-



Присоединяйтесь.
С нами
интересно!

медицинский совет online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

нов и связанные с ним негативные явления (преждевременный пик ЛГ, преждевременная лютеинизация). При этом протокол с антагонистами ГнРГ является наиболее простым для пациентки, поскольку сокращается число инъекций и период ультразвукового мониторинга фолликулогенеза, что является причиной того, что доля циклов с использованием антагонистов ГнРГ прогрессивно увеличивается с каждым годом.

В контексте нашего исследования существует вероятность, что использование различных аналогов ГнРГ (агониста или антагониста) может оказывать влияние на сравнительные эффекты ФСГ-содержащих и ЛГ-содержащих препаратов. В пользу данной гипотезы говорит тот факт, что в большинстве исследований, в которых овариальная стимуляция проводилась по протоколу с агонистами ГнРГ, использование ЛГ-содержащих препаратов обладало большей эффективностью по сравнению с препаратами рФСГ [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование аналогов ГнРГ в программах ВРТ препятствует синтезу эндогенных гонадотропинов, что необходимо для проведения КОС, предотвращения преждевре-

менной лютеинизации и получения зрелых ооцитов. Хотя роль ЛГ в процессе созревания фолликулов и ооцитов не вызывает сомнений, назначение ЛГ-содержащих препаратов для стимуляции яичников следует проводить после индивидуального анализа клинико-анамнестических данных пациентки и данных лабораторного обследования.

Основываясь на данных литературы, использование ЛГ-содержащих препаратов оправданно для пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом, пациенток старшего репродуктивного возраста и со снижением овариального резерва, а также в «длинном» протоколе с агонистами ГнРГ.

Преимуществом комбинированного препарата рФСГ/рЛГ является возможность рассчитать точную дозу вводимых гонадотропинов и возможность создавать различные соотношения ФСГ/ЛГ при введении препарата с помощью однократной инъекции.

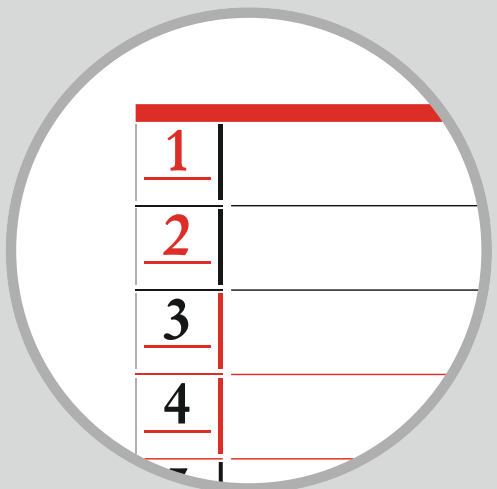
Несмотря на многочисленные клинические исследования в области персонализации протоколов овариальной стимуляции, данная проблема остается актуальной на сегодняшний день. В настоящее время проводятся полномасштабные исследования по применению различных препаратов для стимуляции яичников у различных категорий пациенток.



ЛИТЕРАТУРА

1. Краснополянская К.В., Назаренко Т.А., Бекетова А.Н., Бадалян Г.В., Черкезов Я.А. Приоритеты при выборе препаратов гонадотропинов для контролируемой стимуляции в программах ЭКО. *Проблемы репродукции*, 2016, 22(1): 44-9. / Krasnopolskaya K.V., Nazarenko T.A., Beketova A.N., Badalyan G.V., Cherkeзов Y.A. Priorities for choice of gonadotropin drugs for controlled stimulation in IVF programs. *Reproduction Problems*, 2016, 22(1): 44-9.
2. Виноградова Л.В., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н., Левков Л.А., Мартынова М.В. Гормональные особенности циклов ЭКО, стимулированных человеческим менопаузальным гонадотропином и рекомбинантным ФСГ в протоколах с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона. *Акушерство и гинекология*, 2014, 11: 88-95. / Vinogradova L.V., Mishieva N.G., Abubakirov A.N., Levkov L.A., Martynova M.V. Hormonal peculiarities of IVF cycles stimulated by human menopausal gonadotropin and recombinant FSH in protocols with antagonist of gonadotropin-releasing-hormone. *Obstetrics and Gynecology*, 2014, 11: 88-95.
3. Filicori M, Cognigni G, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*, 2003, 80(2): 390-7.
4. Hillier S. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod*, 1994, 9(2): 188-91.
5. Ghaffari E, Arabipour A, Lankarani N, Etmian Z, Tehraninejad E. Assisted reproductive technique outcomes in hypogonadotropic hypogonadism women. *Ann Saudi Med*, 2013, 33(3): 235-40.
6. Белоконов И.П., Уварова Е.В., Киселева И.А., Яворовская К.А., Ходжаева З.С. Реализация репродуктивной функции у женщин с первичным дефицитом эстрогенов гонадного генеза. *Акушерство и гинекология*, 2012, 4(2): 109-15. / Belokon I.P., Uvarova E.V., Kiseleva I.A., Yavorovskaya I.A., Khodjaeva Z.S. Reproductive function implementation in women with primary deficit of gonadogenesis estrogen. *Obstetrics and Gynecology*, 2012, 4(2): 109-15.
7. Tesarik J, Mendoza C. Effects of exogenous LH administration during ovarian stimulation of pituitary down-regulated young oocyte donors on oocyte yield and developmental competence. *Hum Reprod*, 2002, 17(12): 3129-37.
8. De Placido G, Mollo A, Alviggi C, Strina I, Varricchio M, Ranieri A, et al. Rescue of IVF cycles by HMG in pituitary down-regulated normogonadotrophic young women characterized by a poor initial response to recombinant FSH. *Hum Reprod*, 2001, 16(9): 1875-9.
9. Asia Pacific Fertility Advisory Group. Current opinion on use of luteinizing hormone supplementation in assisted reproduction therapy: an Asian perspective. *Reprod Biomed Online*. 2011, 23(1): 81-90.
10. Westergaard L, Laursen S, Andersen C. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*, 2000, 15(5): 1003-8.
11. van Wely M, Kwan I, Burt A, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *A Cochrane review*, 2012, 18(2): 5354.
12. van de Weijer B, Mulders J, Bos E, Verhaert P, van den Hooven H. Compositional analyses of a human menopausal gonadotrophin preparation extracted from urine (menotropin). Identification of some of its major impurities. *Reprod Biomed Online*, 2003, 7(5): 547-57.
13. Bosch E. Recombinant human follicular stimulating hormone and recombinant human luteinizing hormone in a 2:1 ratio combination. Pharmacological characteristics and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(6): 1001-9.
14. Picard M, Rossier C, Papasoulitios O, Lugan I. Bioequivalence of recombinant human FSH and recombinant human LH in a fixed 2:1 combination: two phase I, randomised, crossover studies. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(4): 1199-208.
15. Agostinetti R. Administration of follitropin alfa and lutropin alfa combined in a single injection: a feasibility assessment. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7: 48-50.
16. Pacchiarotti A, Sbracia M, Frega A, Selman H, Rinaldi L, Pacchiarotti A. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Fertil Steril*, 2010, 94(6): 2467-9.
17. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simon C, Remon J, Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. *Fertil Steril*, 2011, 95(3): 1031-6.
18. Matorras R, Prieto B, Exposito A, Mendoza R, Crisol L, Herranz P et al. Mid-follicular LH supplementation in women aged 35-39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(6): 879-87.
19. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, Papadimas J, Bontis J et al. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. 2007, 13(5): 445-52.
20. Vuong TNL, Phung HT, Ho MT. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 2015, 30(5): 1188-95.
21. Humaidan P, Schertz J, Fischer R. Efficacy and Safety of Pergoveris in Assisted Reproductive Technology – ESPART: rationale and design of a randomised controlled trial in poor ovarian responders undergoing IVF / ICSI treatment. *BMJ*, 2015, 5: 1-6.

ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



1	
2	
3	
4	

Октябрь
2016



30

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать второй Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 3 по 5 октября 2016 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями **с 30 сентября по 2 октября 2016 года** будет проведена Международная Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

ТРИГГЕРЫ ФИНАЛЬНОГО СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ЭКО

(КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

Триггер – спусковой крючок (*лат. trigger*). Таким спусковым крючком – триггером овуляции в определенный момент овариального цикла – является лютеинизирующий гормон. Для того чтобы понять проблему триггеров в искусственно стимулированных циклах программ ЭКО, необходимо вспомнить некоторые теоретические вопросы роста и созревания фолликулов, а также процесса овуляции в естественном овариальном цикле [1, 2].

Ключевые слова: триггеры, ЭКО, фолликулы, гормоны, созревание ооцитов.

E.B. RUDAKOVA, Honoured Doctor of the RF, MD, Prof., Moscow Regional Perinatal Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department of Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of RF
OOCTE FINAL MATURATION TRIGGERS IN IVF PROGRAMS

A trigger is a firing key (*Lat. trigger*). A luteinizing hormone is this trigger – a trigger of ovulation at a certain cycle of the ovarian cycle. Understanding of the trigger problem in the artificially cycles of IVF programs requires recollection of certain theoretical issues of follicle growth and maturation as well as the ovulation process in the natural ovarian cycle [1, 2].

Keywords: triggers, IVF, follicles, hormones, oocyte maturation.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) – это гормон, вызывающий финальный аккорд в созревании ооцита и следующую за этим овуляцию в женском организме. ЛГ, так же как и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), является гонадотропином, который синтезируется базофильными клетками передней доли гипофиза под влиянием как гипоталамуса, так и яичниковых гормонов. При этом гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимоотношения регулируются с использованием прямых и обратных связей. Интересно, что ЛГ и ФСГ имеют структуру, сходную со структурой тиреотропного гормона (ТТГ) и хорионического гонадотропина (ХГ, ХГЧ), состоящую из двух цепей: а- и b-субъединиц, и различаются только b-субъединицей, определяющей биологическую специфику каждого из них.

Выработка ЛГ и ФСГ происходит под контролем гонадотропин релизинг-гормона (ГнРГ или РГ-ЛГ), а также во взаимосвязи с половыми стероидными гормонами, вырабатываемыми в основном яичниками (эстрогены, прогестерон, андрогены). Общий предшественник половых стероидов – холестерин, из которого они через прегненолон синтезируются с помощью различных биологически активных веществ с участием в т. ч. цитохрома С-450. В течение всего овариального цикла ЛГ и ФСГ воздействуют на яичники по схеме «два гонадотропина – две клетки» [2]. ЛГ обеспечивает продукцию андрогенов тека-клетками яичников. Андрогены (тестостерон и андростендион) проникают затем в гранулезные клетки фолликулов, которые находятся под контролем ФСГ. Здесь они превращаются в основном в эстрадиол. Прогестерон продуцируется на всех стадиях фолликулогенеза как промежуточный продукт синтеза эстрогенов

и андрогенов, являясь основным во время лютеиновой фазы цикла. ЛГ и ФСГ также взаимодействуют между собой. Рецепторы ЛГ экспрессируются под действием ФСГ на мембранах клеток гранулезы растущих фолликулов, делая ЛГ способным индуцировать продукцию эстрадиола и рост фолликулов в середине и конце фолликулярной фазы [1, 2].

Однако главные события ФСГ и ЛГ – это их пики и снижение продукции в течение овариального цикла, с которыми связывают и гормонозависимый рост пула фолликулов и овуляцию. При этом существует 3 концепции [2]:

- концепция порогового уровня ФСГ (J. Braun, 1978),
- концепция ФСГ-окна,
- концепция «потолочных» значений ЛГ (S. Hiller, 1994).

Концепция ФСГ-окна связана с временем преходящего превышения пороговой концентрации ФСГ, которое и определяет количество выбранных для дальнейшего роста фолликулов с последующим отбором доминантного

Концепция порогового уровня ФСГ предполагает, что в конце лютеиновой фазы за счет угасания желтого тела и снижения концентрации эстрадиола повышается концентрация ФСГ, на фоне чего происходит выбор группы из 10–20 фолликулов до 4 мм. Выявлена зависимость между диаметром фолликулов, секрецией эстрадиола и индивидуальным ФСГ-порогом, необходимым для роста фолликула.

Концепция ФСГ-окна связана с временем преходящего превышения пороговой концентрации ФСГ, которое и определяет количество выбранных для дальнейшего роста фолликулов с последующим отбором доминантного.

Концепция «потолочных» значений ЛГ основана на утверждении, что некоторое количество ЛГ необходимо для синтеза эстрадиола и нормального развития фолликулов, которые в своем развитии проходят ЛГ-обусловленные стадии. Доказано, что наличие ЛГ не обязательно для роста фолликулов, но необходимо для адекватной их функции и созревания ооцитов, а также для роста эндометрия, полноценной имплантации и функции желтого тела.

ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ Фолликулов [1, 2]

Новорожденные девочки имеют около 500 тыс. примордиальных фолликулов, часть из них по разным причинам (мутируют, повреждаются) погибает, и к началу пубертатного периода их остается до 300 тыс.

В течение репродуктивного периода овулирует около 400 фолликулов, остальные атрезируются на разных стадиях своего развития, и к менопаузе остается примерно 1 000 фолликулов.

Процесс фолликулогенеза (от спящего примордиально до преовуляторного фолликула) длится около 200 дней.

Этапы фолликулогенеза

1-й этап – гормонезависимый, обеспечивается внутрияичниковыми факторами:

- формирование пула растущих фолликулов: рост и дифференцировка примордиальных фолликулов до преантральных (120 дней);
- базальный рост преантральных фолликулов до стадии малых антральных (1–2 мм) – около 60–65 дней. Многочисленными исследованиями установлено, что именно преантральными и малыми антральными фолликулами (до 4 мм) продуцируется антимюллеров гормон (АМГ), в фолликулах большего размера продукция гормона резко снижается и при достижении ими 8 мм АМГ практически не определяется.

Все проснувшиеся фолликулы либо становятся доминантными (единицы), либо подвергаются атрезии. Среди последних много с анеуплоидиями (чем старше женщина, тем их больше).

2-й этап – гормонезависимый, длится около 20 дней под действием ГнРГ (АГ-РГ), гонадотропинов, E_2 и Р, а также активина, ингибина, факторов роста и др.

Происходит выбор когорты малых антральных фолликулов, их рост, селекция и созревание доминантного фолликула. Механизм, обеспечивающий попадание примордиальных фолликулов в когорту растущих, до сих пор неизвестен. Однако определено, что практически постоянно в течение всей жизни женщины идет процесс вступления покоящихся примордиальных фолликулов в фазу роста. При этом размер когорты фолликулов взаимосвязан с возрастом женщины. В гормонезависимую фазу созревания фолликулы до 10 мм имеют только рецепторы к ФСГ, а у фолликулов свыше 10 мм появляются рецепторы к ЛГ.

В естественном цикле рост малых антральных фолликулов связан с повышением продукции (пик) ФСГ к середине лютеиновой фазы предшествующего менструального цикла, затем под действием ингибина, продуцируемого доминантным фолликулом, происходит снижение уровня ФСГ. Отстающие в развитии фолликулы атрезируются. Отличительной чертой этих фолликулов является снижение способности к синтезу эстрадиола, что приводит, по мнению ряда исследователей, к преимущественному накоплению в фолликулярной жидкости андрогенов, ускоряющих процесс атрезии. Остается один доминантный фолликул, непрерывно накапливающий эстрадиол, который при достижении определенного размера реагирует на пик ЛГ в позднюю фолликулярную фазу, которая длится 36–48 ч и завершается овуляцией через 24–36 ч после пика ЛГ. При этом в сроки, близкие к овуляции, в фолликулярной жидкости доминантного фолликула возрастает содержание прогестерона как следствие усиливающегося процесса лютеинизации клеток гранулы под действием пика ЛГ. А рост прогестерона обеспечивает активность протеолитических ферментов, ведущих к деструктивным процессам в тканях фолликула. После овуляции с образованием желтого тела и повышением выработки прогестерона уровень ЛГ падает до базального.

При назначении эквивалентных доз ХГЧ и ЛГ выраженность и продолжительность биологического действия ХГЧ более значительны по сравнению с ЛГ, что, кроме положительных моментов, имеет и отрицательный побочный эффект – возможность развития осложнений индуцированного цикла: возникновение СГЯ, многоплодие, дефекты лютеиновой фазы

В процессе овуляции происходит следующее:

- разрыв фолликула,
- разрыв комплекса «кумулус – ооцит» и выход яйцеклетки за пределы фолликула,
- стимуляция возобновления мейотического деления, получение ооцитов МII, готовых к оплодотворению,
- лютеинизация клеток гранулы.

Современные алгоритмы лечения бесплодия предусматривают индукцию роста фолликулов и овуляции: стимуляцию овуляции, контролируемую стимуляцию овуляции (КОС), не предусматривающие в большинстве своем использование экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), и контролируемую овуляторную гиперстимуляцию (КОГ), или, как ее еще называют, стимуляцию супероувуляции (ССО), в программах ЭКО. Для этого используются различные препараты: антиэстроген со сложным механизмом действия – кломифенцитрат; ингибиторы ароматаз – анастрозол, летрозол; препараты гонадотропина: рекомбинантный и мочевого ФСГ (гонал, менотропины и др.), рекомбинантный ЛГ (рЛГ) (Луверис), комбинированные рекомбинантные препараты (перговерис: ФСГ + ЛГ), гонадотропин (пролонг.) как в длинных протоколах с

АГ-РГ (например, трипторелин), так и в протоколах с антагонистами ГнРГ (Ант.Г-РГ) (например, цетротид). Назначение всех этих препаратов обусловлено имеющимися на данный момент знаниями об основных механизмах регуляции овариального цикла [2, 3].

При КОС или КОГ (ССО) искусственно создается более выраженное т. н. окно ФСГ – период подъема ФСГ, когда из селективных (отобранных) фолликулов не один, а несколько становятся доминантными. При этом несколько не уменьшается овариальный резерв, т. к. в процессе КОГ или КОС становятся доминантными и те фолликулы, которые, кроме одного истинно доминантного, должны были атрезироваться.

Препараты ХГ сегодня являются ведущими триггерами окончательного созревания ооцитов в индуцированных циклах

Рост уровня ФСГ (более выраженное «окно ФСГ») в стимулируемых циклах обеспечивается либо за счет усиления его эндогенного образования под влиянием антиэстрогенного эффекта, активирующего по принципу обратной связи работу гонадотрофов гипофиза (эффект кломифена цитрата и ингибиторов ароматаз), либо добавлением экзогенного ФСГ в составе содержащих ФСГ препаратов [2].

Триггеры финального созревания ооцитов

В качестве триггеров финального созревания ооцитов (овуляции) в различных протоколах используются препараты, обеспечивающие в той или иной мере преовуляторный пик ЛГ (ХГЧ), к примеру рекомбинантный ХГЧ (рХГЧ) – Овитрель, АГ-РГ.

Выделяют 2 группы триггеров финального созревания ооцитов

Прямые триггеры:

- ЛГ – природный естественный триггер, его препарат рЛГ (Луверис).
- ХГ – ятрогенный триггер (ХГЧ, Овитрель).

Непрямые триггеры:

- АГ-РГ (стимулятор продукции ЛГ).

Почему препараты ХГ могут использоваться в качестве триггера финального созревания ооцитов?

Еще в 1974 г. стало известно, что ХГ, полученный из мочи беременных женщин, может провоцировать овуляцию. И действительно, детальное изучение механизма влияния на женский организм ЛГ и ХГЧ показало, что они взаимодействуют с одними и теми же рецепторами и состоят из двух субъединиц: а и b, причем а-субъединицы гормонов идентичны. Однако их нельзя считать аналогами.

ХГ и ЛГ обладают равными биологическими возможностями по распознаванию и активации одних и тех же рецепторов, но:

- ХГЧ имеет большую молекулу, чем ЛГ.
- Сродство ХГЧ к рецепторам в 2–4 раза выше, чем у ЛГ.
- Период полувыведения ХГЧ больше, чем у ЛГ.

Другими словами, для того чтобы запустить окончательное созревание фолликулов и имитировать натуральный пик ЛГ с помощью экзогенного ЛГ, потребуется минимум 30 000 МЕ рЛГ и только 5–10 тыс. МЕ ХГЧ. При назначении эквивалентных доз ХГЧ и ЛГ выраженность и продолжительность биологического действия ХГЧ более значительны по сравнению с ЛГ, что, кроме положительных моментов, имеет и отрицательный побочный эффект – возможность развития осложнений индуцированного цикла: возникновение СГЯ (синдрома гиперстимуляции яичников), многоплодие, дефекты лютеиновой фазы.

Но, несмотря на некоторые побочные эффекты, **препараты ХГ сегодня являются ведущими триггерами окончательного созревания ооцитов** в индуцированных циклах.

Препараты ХГ дают оптимальный результат:

- Максимально возможное качество ооцитов.
- Природно необходимую трансформацию эндометрия.

Основные вопросы, которые решает репродуктолог при назначении триггера:

Когда вводить триггер?

Какой вводить триггер?

В какой дозе вводить триггер?

Когда вводить ХГЧ, чтобы имитировать пик ЛГ?

Это очень важный этап. Это самая важная инъекция во всем цикле стимуляции, потому что нет права на ошибку. Мы должны ввести этот препарат просто потому, что мы контролируем цикл извне, и мы должны быть уверены, что запустили этот процесс в нужный момент времени. Ни раньше, ни позже. Мы должны сделать это именно в тот момент времени, когда яйцеклетки в фолликулах уже почти созрели.

Существуют различные пути определения наиболее подходящего времени. Наиболее часто измеряют размер фолликулов и измерение концентрации эстрадиола [4].

Большинство врачей при введении триггера финального созревания ооцитов ориентируются на размер фолликулов. Они стараются, чтобы большинство фолликулов достигли преовуляторного размера. Это очень важно, потому что это позволяет достичь максимальной зрелости цитоплазматических и ядерных компонентов ооцитов. Желательно, чтобы минимум 2 фолликула достигли размера от 18–20 мм и более и 4–6 фолликулов были диаметром от 14 до 20 мм. Чем более однородна по размеру когорта фолликулов и ближе по размерам к 18–20 мм, тем лучше. Вот почему некоторые врачи дорастивают лидирующие фолликулы до 20 мм, чтобы более мелкие фолликулы тоже успели дорасти до более крупных размеров, равных 18 мм.

Важен также и уровень эстрадиола. При КОГ/ССО сывороточная концентрация обычно достигает 1 500–3 000 пг/мл. В расчете на фолликул должно получиться примерно 100–200 пг/мл. Это дополнительный метод определения времени введения триггера.

Обычно пункция фолликулов проводится через 36–38 ч после введения ХГЧ, но не позднее, иначе произойдет овуляция, и при пункции вообще можно не получить яйцеклеток.

В то же время существует четкая корреляция времени интервала после введения триггера до пункции с количеством зрелых ооцитов, полученных при ранней пункции. При аспирации ооцитов через 34 ч будет получено всего 49% зрелых ооцитов в метафазе II, в то время как через 37 ч их доля будет составлять уже 79%.

Поэтому крайне важно помнить о наиболее оптимальном временном интервале между введением ХГЧ и пункцией фолликулов и соблюдать его. Обычно триггер назначается в поздние вечерние часы, а пункция фолликулов проводится через 35–37 ч в утреннее время.

Что происходит, если не удастся получить ооциты при пункции фолликулов?

Это т. н. синдром пустых фолликулов. Вы вводите ХГЧ, выполняете пункцию фолликулов, а ооциты не получаете или получаете, но гораздо меньше, чем планировали. Отсюда и название этого синдрома.

Существует много разных причин этого состояния. Возможны технические сложности, например недостаточное отрицательное давление в аспираторе, проблемы с иглой или аспирационной системой в целом. Но чаще всего основной причиной является дефицит рецепторов ЛГ или недостаточный уровень ХГЧ в сыворотке крови и внутри фолликула, а также дефицит времени для действия ХГЧ. Клетки лучистого венца не отторгаются. Созревания цитоплазмы нет. Первый мейоз не завершен. При этом ооциты просто не отделяются от стенки фолликула. То есть процесс, который происходит естественным путем во время овуляции, когда прерывается связь между ооцитом и стенкой фолликула, не происходит. Возможно, нужно увеличить давление в аспираторе или нужно промыть фолликул. Какие-то клетки вы можете получить, но они будут незрелые.

Крайне важно помнить о наиболее оптимальном временном интервале между введением ХГЧ и пункцией фолликулов и соблюдать его. Обычно триггер назначается в поздние вечерние часы, а пункция фолликулов проводится через 35–37 ч в утреннее время

Что происходит, если при пункции получают незрелые ооциты (ооциты в метафазе I или ооциты на стадии герминативного пузырька (GV) или с компактным кумулузом)?

Это может быть в ситуации, если фолликулы на момент пункции были меньше 14 мм. Также возможен дефицит рецепторов ЛГ. Даже если для воздействия препарата было достаточно времени, рецепторы ЛГ, взаимодействующие с ХГЧ, не обладают достаточной активностью. Также сывороточный уровень ХГЧ может быть недостаточно высоким, и концентрация внутри фолликула в таком случае не достигнет необходимого порогового значения. Кроме того, может быть недостаточно времени для действия препарата. Концентрация ХГЧ внутри фолликула может быть достаточно высокой, но времени для запуска процессов созревания цитоплазмы и генетического материала может не хватить, и полярное тело

це не успевает образовываться. В ооцитах, на которые действовал ХГЧ в низкой концентрации, не происходит созревания цитоплазмы. Ооциты, как правило, не оплодотворяются, а если и оплодотворятся, то будут нежизнеспособными, т. к. содержат 46 материнских хромосом и 23 отцовских.

Таким образом, критериями введения ХГЧ стоит считать следующие:

Размер фолликулов:

- Минимум 2 фолликула > 18–20 мм.
- Остальные фолликулы > 14 и < 20 мм.

Уровень эстрадиола:

Сывороточный уровень 1 500–3 000 пг/мл. Примерно 100–200 пг/мл на фолликул, при этом интервал между введением ХГЧ и пункцией фолликулов должен быть 35–37 ч. Некоторые специалисты рекомендуют измерять концентрацию ХГЧ в крови через 18–20 ч после инъекции препарата. Для чего? Чтобы убедиться, что в крови содержится минимум 50 МЕ/л, что является пороговым значением для действия препарата. Если концентрация ниже 50 МЕ/л, то можно повторно ввести препарат и отложить пункцию фолликулов на это же время, минимум еще на один день. Некоторые тесты на беременность имеют чувствительность, равную 50. Поэтому, чтобы определить наличие достаточного количества ХГЧ в системе, можно как минимум использовать тесты на беременность. Если ХГЧ был выявлен в моче, то это означает, что инъекция препарата была выполнена правильно и препарат находится в организме в достаточном количестве.

Если возникает синдром пустых фолликулов, то это значит, что на фоне дефицита рецепторов ЛГ и не достигнутого порога ХГЧ в крови/фолликуле возникает недостаточная продолжительность интрафолликулярного воздействия ХГЧ. При этом не происходит:

- отторжения выступов клеток лучистого венца,
- созревания цитоплазмы и завершения мейоза,
- отделения ооцита от стенки фолликула.

Если получают незрелые клетки, то это значит, что:

- произведена аспирация фолликулов < 14 мм,
- имеется дефицит рецепторов ЛГ,
- не достигнут порог ХГЧ в крови и внутри фолликула,
- не достаточно времени для действия ХГЧ внутри фолликула,
- низкая доза ХГЧ и при этом отсутствует созревание цитоплазмы и завершение первого мейотического деления.

Какие препараты чаще всего мы используем для имитации натурального пика ЛГ?

Для замещения отсутствующего эндогенного пика ЛГ в основном используются препараты ХГЧ.

Типы препаратов ХГЧ:

- мочевые препараты ХГЧ, полученные из мочи беременных женщин,
- рХГЧ, произведенный при помощи рекомбинантной ДНК-технологии (Овирель).

Каковы основные различия между этими препаратами (табл. 1)? Мочевой ХГЧ (мХГЧ) был разработан одним

Таблица 1. Различия между рХГЧ и мХГЧ

Параметр	мХГЧ	рХГЧ
Год разработки	1948	2001
Активный белок, %	30	99,9
Белковые примеси, %	70	Отсутствуют
Биоактивность, МЕ/мг	800	27 000
Период полувыведения, ч	30	29,6
Путь введения	в/м (п/к)	п/к
Лекарственная форма	5 000–10 000 МЕ Лиофилизат	250 мкг = 6 500 МЕ Шприц-ручка

из первых, этот гонадотропин был открыт в 1948 г. Его получают из мочи беременных женщин. При производстве собирают мочу у тех беременных женщин, у которых эмбрионы уже стали плодом, а изначально ХГЧ продуцируется клетками ранней бластоцисты 5-го дня развития. Клетки трофобласта таким образом начинают сигнализировать матери: «Я здесь, я хочу остаться здесь, пожалуйста, вырабатывай больше прогестерона, чтобы поддержать меня». Они увеличивают васкуляризацию и вырабатывают факторы, способствующие погружению в эндометрий и успешной имплантации. Затем уже плацента начинает продуцировать ХГЧ, который попадает в мочу при производстве препаратов и подвергается очистке. Это «старый» тип препаратов с содержанием большого количества примесей. Активностью обладают менее 3% белка, в то время как в рекомбинантном препарате содержится 99,9% активного белка.

Исходный произведенный мХГЧ содержал 97% примесей, сейчас – немного меньше, около 70%, но все равно он содержит большое количество веществ, не имеющих никакого отношения к ХГЧ. Биоактивность мочевого препарата в итоге очень низкая, около 800 МЕ/мг, в то время как биоактивность рекомбинантного препарата составляет 27 000 МЕ/мг.

Период полувыведения мХГЧ и рХГЧ одинаковый, т. к. препараты схожи по структуре. Исходно мХГЧ имел внутримышечный путь введения, в настоящее время он вводится также и подкожно, представлен в виде 5 000 или 10 000 МЕ. При этом ввести нужно больше, т. к. фактически препарат содержит менее 800 МЕ/мг. Таким образом, чтобы достичь необходимой концентрации активного препарата в расчете на ампулу, требуется увеличить дозу.

Кроме того, мХГЧ представлен в виде лиофилизата. Это вещество, в отличие от рекомбинантного препарата всегда требует разведения, в виде готового раствора оно не производится. Препарат представлен в виде лиофилизированного порошка в ампулах по 5 000–10 000 МЕ ХГЧ. Рекомбинантный ХГЧ (Овитрель) производится в шприц-ручке с готовым раствором, содержащим 250 мкг ХГЧ, эквивалентным 6 750 МЕ активности ЛГ [5].

Преимущества рХГЧ (Овитрель)

- Постоянство от серии к серии.
- Снижение риска синдрома пустого фолликула (постоянство состава, высокая биоактивность).
- Лучшая переносимость, т. к. нет примесей (меньше частота местных и аллергических реакций).
- Единая дозировка для КОС и КОГ.
- Предварительно заполненная шприц-ручка не требует разведения и готова к инъекции.

Особенности введения рХГЧ (Овитрель) и мХГЧ

15% пациентов совершают ошибки при введении мХГЧ: испытывают трудности при разведении препарата перед введением или вводят не вовремя, т. к. не могут сделать самостоятельно внутримышечную инъекцию. Это может привести к неблагоприятному исходу цикла стимуляции [2]. При использовании новой формы рХГЧ этих трудностей не существует, т. к. она представляет собой уже заполненную шприц-ручку с иглой для подкожных инъекций.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА мХГЧ И рХГЧ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОГРАММ ЭКО

Проведены многочисленные исследования по сравнительной оценке результативности программ ЭКО по протоколам с АГ-РГ и Ант.Г-РГ при использовании мХГЧ и рХГЧ.

В циклах с АГ-РГ выявлен тренд в получении большего количества ооцитов, более высокого уровня прогестерона в лютеиновую фазу, в получении большего количества беременностей при использовании рХГЧ. Но эти результаты еще не так очевидны, как в циклах с Ант.Г-РГ при переносе одной бластоцисты. Выявлено однозначно, что имплантационный потенциал эмбрионов в обоих случаях достаточный, но не одинаковый: при использовании в качестве триггера рХГЧ – выше (табл. 2) [6, 7].

Введение ХГЧ – это наиболее важная инъекция во всем цикле КОГ/ССО, обеспечивающая финальное созревание ооцитов

Триггеры финального созревания ооцитов и СГЯ

Опасное осложнение стимуляции яичников – СГЯ средней и тяжелой степени – напрямую зависит от введения ХГЧ.

Что можно делать для снижения риска СГЯ?

- Редукция дозы ХГЧ.
- Отмена переноса эмбрионов (исключение выработки ХГ хорионом) – сегментация цикла: заморозка всех полученных эмбрионов с последующим переносом в полость матки пациентки в нестимулированном цикле.
- Замена ХГЧ.
- При использовании ХГЧ – введение в день пункции фолликулов 750 мг Ант.Г-РГ (Цетротид) или по 250 мг в течение трех дней (в случае переноса эмбрионов – усиление поддержки лютеиновой фазы, включая эстрогены); методика пока еще не нашла широкого применения, но существует целый ряд публикаций в поддержку этого метода [8, 9].

Таблица 2. Показатели наступления беременности

	рХГЧ (n = 59)	мХГЧ (n = 60)	P	Различие (95% ДИ)
Беременность				
Положительный тест на ХГЧ % (n)	45,8 (27)	41,07 (25)	0,9	0,90 (0,45–0,90)
Ранняя потеря беременности % (n)	0	28,0 (7)	0,001	0,01 (3,2–21,9)
Клиническая беременность % (n)	45,8 27	30,5 (18)	0,12	0,50 (0,26–1,17)
Развивающиеся беременности % (n)	45,8 (27)	26,7 (16)	0,03	0,4 (0,20–0,92)
Роды % (n)	44,0 (26)	26,7 (16)	0,04	0,44 (0,21–0,92)

Papanikolaou et al, 2010, Fertility & Sterility

Что касается редукции дозы ХГЧ, то еще в 1987 г. было показано, что по влиянию на качественные характеристики ооцитов в программах ЭКО дозы ХГЧ 5000 МЕ и 10 000 МЕ оказывают примерно одинаковое влияние, значительно отличающееся в лучшую сторону от дозы ХГЧ 2000 МЕ [10].

В отношении сегментации цикла следует подчеркнуть, что сегодня эта процедура является ведущим фактором в профилактике СГЯ при любом протоколе КОГ (ССО).

Достаточно принципиальным является вопрос: надо ли менять триггер?

В настоящее время некоторые авторы рекомендуют в программах ЭКО у пациенток групп риска по СГЯ (нередко это пациентки с синдромом поликистоза яичников) использовать протоколы с заменой триггера (ХГЧ на АГ-РГ, например, трипторелин в дозе 0,1–0,2 мг). Многие авторы при замене триггера указывали на значительное снижение частоты развития СГЯ и в то же время на получение более низких результатов программ ЭКО [2, 11, 12]. Однако следует указать, что замена триггера возможна только в протоколах с аРГ-ЛГ (например, Цетротид), т. к. в длинных протоколах происходит достаточно выраженная десенситизация гипофиза и необходимого пика ЛГ получить невозможно.

Рекомендации назначения в качестве триггера овуляции АГ-РГ основаны на двухфазности действия агонистов: сначала стимуляция гипоталамо-гипофизарной оси с выделением гонадотропина и в большей степени ЛГ, а затем – при продолжающемся применении – десенситизация. При замене триггера используется только первая фаза.

Учитывая короткий период полувыведения препарата, отмечается и короткий период воздействия на ооциты, эндометрий и все рецепторы ЛГ, что ведет к резкому снижению риска развития СГЯ.

Цена замены триггера для снижения риска СГЯ

- Невозможность контроля адекватности количества выработанного гипофизом ЛГ.
- Значительно более короткий период воздействия ЛГ на созревающие ооциты со всеми вытекающими последствиями.
- Значительный дефект лютеиновой фазы, требующий:
- увеличения гестагенной поддержки,
- использования замены триггера только у донора ооцитов,
- сегментации цикла.

Ряд авторов не отметили адекватного влияния АГ-РГ на финальное созревания ооцитов [2, 11, 12], объясняя это тем, что замена триггера, возможно, способна создать пик ЛГ, но не обеспечивает необходимую продолжительность пороговой концентрации ЛГ [11].

Другие авторы отмечают, что результаты по выходу яйцеклеток, оплодотворению, качеству эмбрионов и количеству клинических беременностей при сравнении двух триггеров сопоставимы, однако есть различия по проценту живорождений в циклах ЭКО с нативными эмбрионами. Так, в большом Кохрановском анализе Mafm исследователь Van der Vin (2014 г.) проанализировал 17 исследований (1 847 наблюдений), где в 13 работах представлены данные натуральных циклов ЭКО и в 4 – «донор – реципиент». Сравнивались триггеры АГ-РГ и ХГЧ по частоте живорождений.

Наличие инновационной формы препарата Овитрель – предварительно заполненная шприц-ручка делает этот препарат крайне удобным для пациентов, позволяет избежать ошибок введения

В первом варианте выявлено очевидное преимущество ХГЧ (31% живорождений против 12–24%). Во втором варианте различий по частоте живорождений не выявлено.

С учетом всех данных Papanicolaou et al. (2012 г.) предложили алгоритмы профилактики СГЯ как в протоколах с АГ-РГ, так и в протоколах с Ант.Г-РГ с использованием в качестве триггеров ХГЧ и АГ-РГ (рис.).

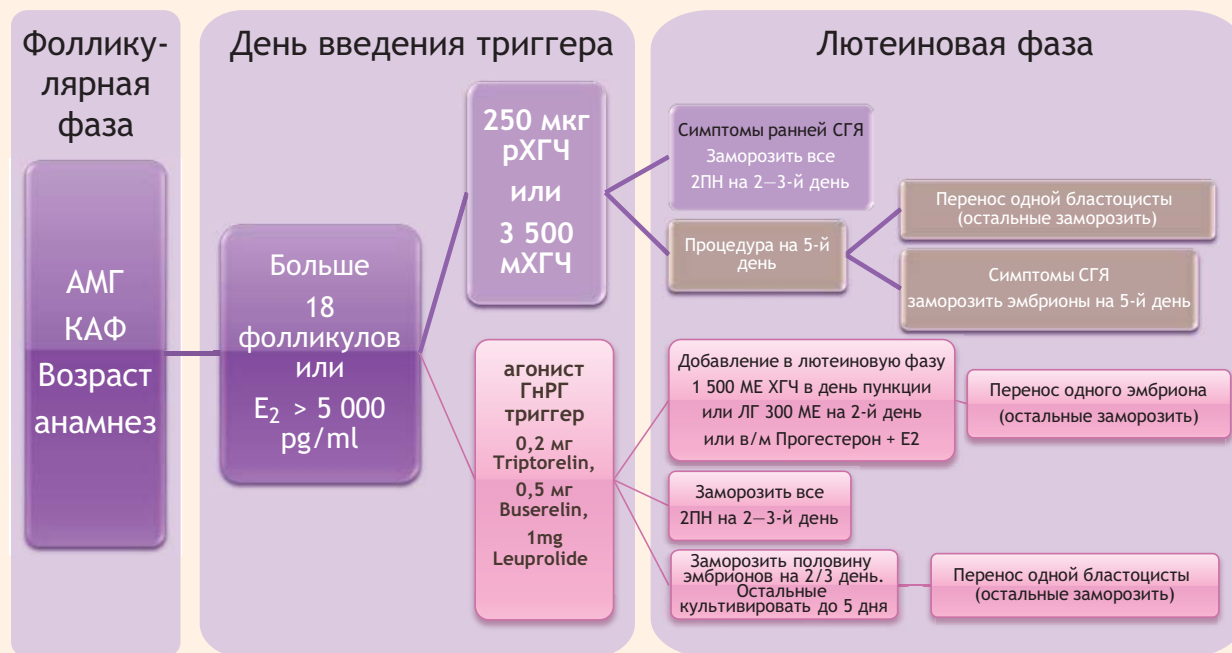
Выводы

Введение ХГЧ – это наиболее важная инъекция во всем цикле КОГ/ССО, обеспечивающая финальное созревание ооцитов.

Рекомбинантный ХГЧ Овитрель – это высокоочищенный и чрезвычайно стабильный препарат.

250 мкг рХГЧ = 6 500 МЕ, эта доза позволяет обеспечить достаточную активность ХГЧ у большинства пациентов в программах ВРТ. 250 мкг Овитреля при КОС и КОГ эквивалентны по эффективности 10 000 МЕ мХГЧ, при этом обладают лучшей переносимостью и по результатам ряда исследований лучшей результативностью в циклах с аГНРГ (например, Цетротид).

Рисунок. Алгоритмы профилактики СГЯ



АМГ – антимюллеров гормон, КАФ – количество антральных фолликулов, СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников, ПН – пронуклеус

Наличие инновационной формы препарата Овитрель – предварительно заполненная шприц-ручка делает этот препарат крайне удобным для пациентов, позволяет избежать ошибок введения.

При высоком риске СГЯ в протоколах с аГнРГ (Цетротид) и замене триггера, как и в длинных протоколах, с целью повышения процента живорождения, возможно, следует всем пациенткам, за исключением донорских программ, проводить сегментацию цикла с последующим переносом

размороженных эмбрионов (и стоит ли в принципе делать замену триггера, если есть возможность сегментировать цикл?).

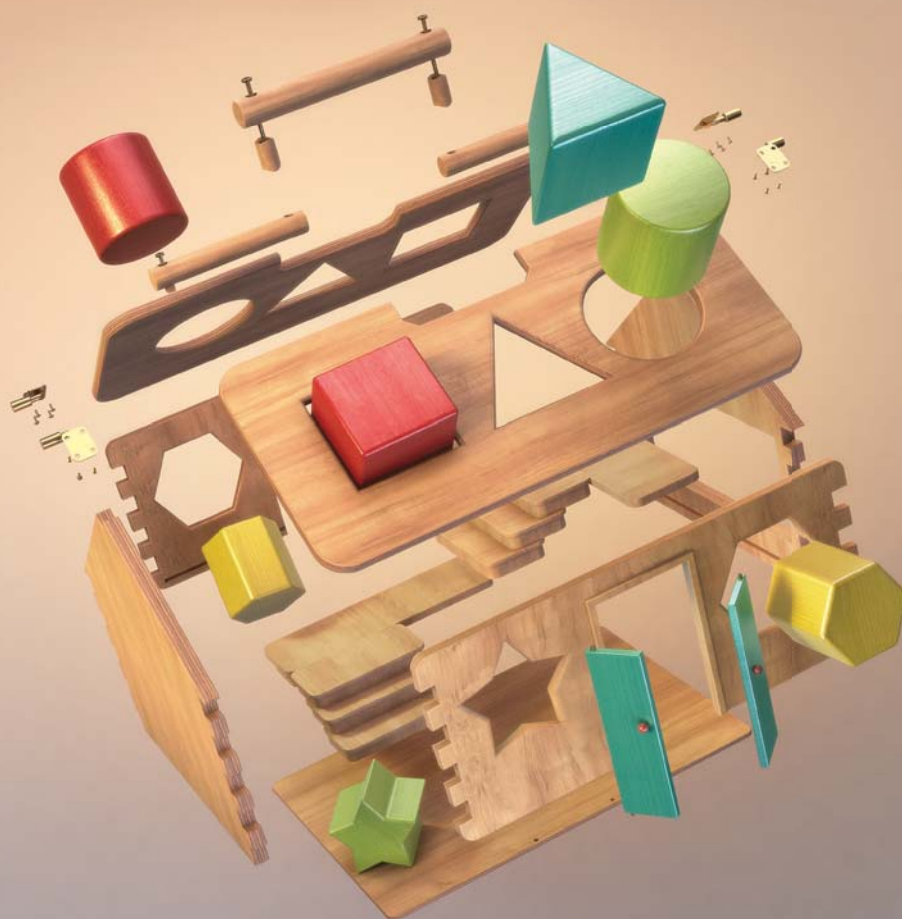
Возможность уменьшения доз мХГЧ и рХГЧ позволяет их использовать как в длинных протоколах, так и в протоколах аГнРГ у пациенток групп риска по СГЯ при дифференцированном подходе к ведению цикла, в т. ч. с переносом нативных эмбрионов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Роль эндокринных факторов в реализации вспомогательных репродуктивных технологий. Р.Н. Щедрина, К.А. Яворская, Н.Д. Фанченко. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 256 с. / Endocrine factors role in realization of assisted reproductive technologies. R.N. Schedrina, K.A. Yavorskaya, N.D. Fanchenko. M.: MEDpress-inform, 2012, 256 p.
2. Стимуляция функции яичников. Т.А. Назаренко. 5-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 288 с. / Guidance on assisted reproductive technologies for doctors and embryologists. T.A. Nazarenko. 5th ed., enlarged and revised. M.: MEDpress-inform, 2015, 288 p.
3. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов. Сделано в МЦРМ. Под ред. Корсака В.С. М.: СИМК, 2015. 240 с. / Guidance on assisted reproductive technologies for doctors and embryologists. Made in Moscow Reproductive Medicine Center. Ed. by Korsak V.S. M.: SIMC, 2015. 240 p.
4. Элдер К., Дэйл Б. Экстракорпоральное оплодотворение. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 304 с. / Elder K., Dale B. Extracorporeal fertilization. Transl. from English. M.: MEDpress-inform, 2008, 304 p.
5. Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel) to urinary hCG (Profasi) for induction of final follicular maturation in vitro fertilization-embryo transfer Peter Chang, Ph.D., a Susan Kenley, Ph.D., and all The U.S. Multicenter Study 7927 Investigator Group Serono Inc., Norwell, Massachusetts, and The Center for Infertility and Reproductive Medicine, Orlando, Florida, 2001.
6. Induction of final follicular maturation and early luteinization assistant reproduction treatment-recombinant HCG versus urinary HCG. The European Recombinant HCG study group, Geneva, Switzerland, 2000.
7. Papanikolaou et al. Higher birth rate after recombinant hCG triggering compared with urinary derived hCG in single blastocyst ivf antagonist cycles :a randomized controlled trial. *Fertility & Sterility*, 2010 December, 94(7).
8. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study. Lainas et al. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2012, 10: 69.
9. Marzieh Agha Hosseini, Atossa Mahdavi, Ashraf Aleyasin, Leili Safdarian & Fatemeh Bahmaee. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome usinggonadotropin releasing hormone antagonist: a pilot study. *Gynecological Endocrinology*, 2012, 28(11): 853-855.
10. Abdalla HI, Ah-Moye M, Brinsden P, Howe DL, Okonofua F, Craft I. The effect of the dose of human chorionic gonadotropin and the type of gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*, 1987 Dec, 48(6): 958-63.
11. Дмитриев Д.В. Прогнозирование развития синдрома гиперстимуляции яичников при использовании методов вспомогательной репродукции: Автореф. дис. канд. мед. наук. 2007. 26 с. / Dmitriev D.V. Forecasting of ovary hyperstimulation syndrome development at use of assisted reproduction methods: Abstract... PhD in medicine, 2007. 26 p.
12. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Bungum L et al. GnRG agonist or hCG for ovulation induction inGnRH antagonist IVF/ICSI cycles-a prospective randomized study. Presented at 8thInternational Symposium on GnRH Analogues in Cancer and Human Reproduction, Salzburg, Austria, 2005: abstr.A63.

ТОЧНОСТЬ И УДОБСТВО В РЕШАЮЩИЙ МОМЕНТ

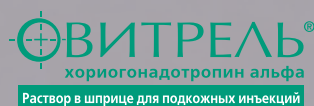


Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Овитрель®

Торговое название препарата: Овитрель®. **МНН:** хориогонадотропин альфа. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Состав:** один заполненный шприц с 0,5 мл раствора содержит: активное вещество – хориогонадотропин альфа 250 мкг (6500 МЕ). **Фармакотерапевтическая группа:** лютеинизирующее средство. **Показания к применению:** в протоколе индукции множественного созревания фолликулов для вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в том числе для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), с целью индукции финального созревания фолликулов и лютеинизации после стимуляции препаратами гонадотропинов. При ановуляторном или олигоовуляторном бесплодии для индукции овуляции и лютеинизации в конце стимуляции роста фолликулов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному компоненту и к любому из вспомогательных компонентов, входящих в состав препарата. Опухоли гипоталамуса и гипофиза. Объемные новообразования яичника или кисты, не связанные с поликистозом яичников. Вагинальные кровотечения неясной этиологии. Рак яичника, матки или молочной железы. Внематочная беременность в течение 3 предыдущих месяцев. Тромбоэмболия. Первичная овариальная недостаточность. Врожденные пороки развития половых органов, несовместимые с беременностью. Фибромиома матки, несовместимая с беременностью. Постменопауза. С осторожностью следует назначать Овитрель® пациенткам, страдающим тяжелыми системными заболеваниями, в тех случаях, когда беременность может привести к их обострению. **Способ применения и дозы:** Овитрель® вводится подкожно. Каждый шприц предназначен только для однократного использования. В протоколе индукции множественного созревания фолликулов для ВРТ/ЭКО: Овитрель® в дозе 250 мкг (содержимое 1 шприца) вводится однократно через 24-48 часов после последнего введения препарата ФСГ или ЛГ и достижения оптимального уровня развития фолликулов. При ановуляторном или олигоовуляторном бесплодии: Овитрель® в дозе 250 мкг (содержимое 1 шприца) вводится однократно через 24-48 часов после достижения оптимального уровня развития фолликулов. Рекомендуется половой контакт в день введения препарата Овитрель® и на следующий день. **Возможные побочные реакции:** Иногда отмечаются покраснение, болезненность или воспалительная реакция в месте инъекции. Встречаются жалобы на усталость, тошноту, головные боли и боли в животе. **Особые указания:** перед началом лечения необходимо установить причины бесплодия у пациентки и ее партнера и оценить предполагаемые факторы риска при наступлении беременности. Особенно следует учитывать симптомы гипотиреоза, аденокортикальной недостаточности, гиперпролактинемии, наличие опухолей гипофиза или гипоталамуса и применяемые специфические методы терапии. **Срок годности:** 2 года. **Номер РУ:** ЛС-002622-090811.

ООО «Мерк»: 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 937-33-04, факс: +7 (495) 937-33-05. www.merck.ru
Информацию о нежелательных явлениях следует отправлять по адресу: safety@merck.ru
Реклама

2016-ТКОА-AA3FSB_ITC-FER-OVT-MOD-20-MAY-2016



MERCK

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА РАННИХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Исследование проведено в 2016 г. в четыре этапа на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий Московского областного перинатального центра г. Балашиха с целью определения тактики, позволяющей увеличить количество пациентов, сумевших благополучно преодолеть эмбрионический порог после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ). Пациентки были разделены на группы с ранними эмбрионическими, эмбрионическими потерями и группу контроля. На следующем этапе исследования было проведено определение силы влияния каждого неблагоприятного фактора на гестацию в первой и второй группах пациенток. Оказалось, что на ранние эмбрионические потери достоверно влияют такие факторы, как количество полученных ооцитов в ходе проведения трансвагинальной пункции менее и равное 7 ($r_k = 0,42, p = 0,005$); хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k = 0,74, p = 0,005$); нарушение рецепторного статуса эндометрия ($r_k = 0,71, p = 0,005$); совпадения с супругом по системе HLA 3 и более ($r_k = 0,26, p = 0,03$); циркуляция АТ к β -ХГЧ, слабоположительный и положительный результат теста методом иммуноферментного анализа, в том случае, если пациентка отказалась от предложенной коррекции перед проведением ЭКО ($r_k = 0,31, p = 0,005$). А на эмбрионические – врожденные тромбофилии ($r_k = 0,78, p = 0,00$); приобретенные тромбофилии ($r_k = 0,32, p = 0,003$); хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k = 0,64, p = 0,033$); нарушение кровообращения в малом тазу по данным доплерометрии сосудов матки ($r_k = 0,66, p = 0,00$). Также было проведено сравнение эффективности программ ЭКО и ПЭ в 2016 г. у пациенток, имеющих и не имеющих достоверно влияющие на исход факторы риска. Первые две группы пациенток подверглись комплексному специализированному лечению в зависимости от выявленных неблагоприятных факторов, влияющих на исход беременности после ЭКО, при условии, что данный фактор возможно скорректировать с последующей оценкой эффективности повторной попытки ЭКО и ПЭ у пациенток после коррекции неблагоприятных факторов в сравнении с группой контроля. Тактика тщательного выявления пациенток, имеющих достоверные факторы риска ранних эмбрионических и эмбрионических потерь, а также комплексная подготовка таких пациенток современными методами позволяет увеличить количество пациентов, сумевших благополучно преодолеть эмбрионический порог после ЭКО и ПЭ на 20% и в конечном итоге положительно повлиять на показатель take baby home.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, эмбрионические потери, неразвивающаяся беременность, хронический эндометрит, нарушение рецепторного статуса эндометрия, HLA, тромбофилии.

L.Y. ZAMAKHOVSKAYA, E.B. RUDAKOVA, MD, Prof., O.B. TRUBNIKOVA, PhD in biology
State Budgetary Healthcare Establishment of the Moscow Region Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha
RISK FACTORS AND PREVENTION OF EARLY PREGNANCY LOSSES AFTER IN VITRO FERTILIZATION

The study was conducted in 2016 in four stages on the basis of the department of assisted reproductive technologies of the Moscow Regional Perinatal Center of Balashikha with the purpose to determine the tactics allowing increase of the number of patients who managed to successfully overcome the embryonic threshold after the In Vitro Fertilization (IVF) and embryo transfer (ET). Patients were divided in groups with early embryonic losses and the control group. At the following stage of the study determination of the effect of each unfavourable factor on gestation in the first and in the second groups of patients was done. It turned out that such factors as the amount of obtained oocytes in the course of transvaginal puncture less and equal to 7 ($r_k = 0,42, p = 0,005$); chronic endometritis supported by histological findings ($r_k = 0,74, p = 0,005$); disturbance of the receptor status of endometrium ($r_k = 0,71, p = 0,005$); coincidence with the spouse by HLA system 3 and higher ($r_k = 0,26, p = 0,03$); circulation of AB to β -HCG, weakly positive and positive result of the test by the ELISA method statistically significantly affect the early embryonic losses if the patient refused from the proposed correction before IVF ($r_k = 0,31, p = 0,005$). And on embryonic – innate thrombophilias ($r_k = 0,78, p = 0,00$); acquired thrombophilias ($r_k = 0,32, p = 0,003$); chronic endometritis confirmed by histological findings ($r_k = 0,64, p = 0,033$); circulation failure in the small pelvis by results of the uterine vessel dopplerometry ($r_k = 0,66, p = 0,00$). Comparison of effectiveness of IVF and ET programs in 2016 was conducted in patients who had and didn't have the risk factors statistically significantly affecting the outcome. The first two groups of patients were subject to specialized therapy depending on the detected unfavourable factors affecting the outcome of the pregnancy after IVF provided that it was possible to correct this factor with subsequent evaluation of effectiveness of repeated attempts of IVF and ET in patients after correction of unfavourable factors as compared to the control group. The tactics of minute detection of patients with statistically significant risk factors of early embryonic and embryonic losses, as well as complex preparation of such patients by modern methods allows increasing the number of patients who managed to safely overcome the embryonic threshold after IVF and ET by 20% and finally to positively affect the take baby home indicator.

Keywords: in vitro fertilization, embryonic losses, non-developing pregnancy, chronic endometritis, disturbance of the receptor endometrium state, HLA, thrombophilias.

ВВЕДЕНИЕ

С задачей повышения эффективности циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) ежедневно сталкивается каждый репродуктолог. Общая эффективность ЭКО благодаря накоплению коллективного опыта и внедрению результатов передовых исследований в практику

неуклонно растет, однако говорить о полной победе над infertility пока слишком рано. До сих пор не разработано эффективных алгоритмов, позволяющих предотвращать неполноценную гестацию при индуцировании беременности.

Более 50% беременных после ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) сталкиваются с проблемой потерь беременности,

большинство которых происходит в I триместре [1]. Данное утверждение, сформулированное почти десятилетие назад, актуально и сегодня. Согласно российским рекомендациям на сегодняшний день выделяют следующие клинические варианты ранних потерь: угрожающий выкидыш, начавшийся выкидыш, выкидыш в ходу, неполный выкидыш, септический выкидыш, неразвивающаяся беременность [2]. Рассматривая данную проблему с позиции вспомогательных репродуктивных технологий, неразвивающуюся беременность, как наиболее частый вариант потерь беременности после ЭКО, следует рассмотреть более детально. Так, можно выделить: ранние эмбрионические и эмбрионические потери [3]. Ранние эмбрионические потери фиксируются в течение 14–21 дня после ПЭ в полость матки при положительных результатах хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и отсутствии визуализации плодного яйца в матке в динамике (биохимические беременности). Эмбрионические потери беременности имеют место при визуализации плодного яйца с фиксацией сердцебиения, но остановкой дальнейшего развития эмбриона до 10 недель гестации. К эмбрионическим потерям относят: самопроизвольный аборт, неразвивающуюся беременность, анэмбрионию. Плодовые потери характеризуются потерей плода в I, II или III триместре беременности, включая гибель плода после 10 недель гестации (рис. 1) [4].

Ранние эмбрионические потери фиксируются в течение 14–21 дня после ПЭ в полость матки при положительных результатах хорионического гонадотропина человека и отсутствии визуализации плодного яйца в матке в динамике (биохимические беременности)

Совокупность пациентов, планирующих ЭКО, достаточно неоднородна как по возрасту, так и по причинам, приведшим к нарушению фертильности [5, 6]. Наиболее перспективной группой с высоким процентом имплантации являются пациентки до 35 лет включительно, однако и в этой группе часто происходят повторные неудачные попытки ЭКО и ПЭ, ранние эмбрионические и эмбрионические потери до 10 недель гестации, с которыми непосредственно сталкивается репродуктолог.

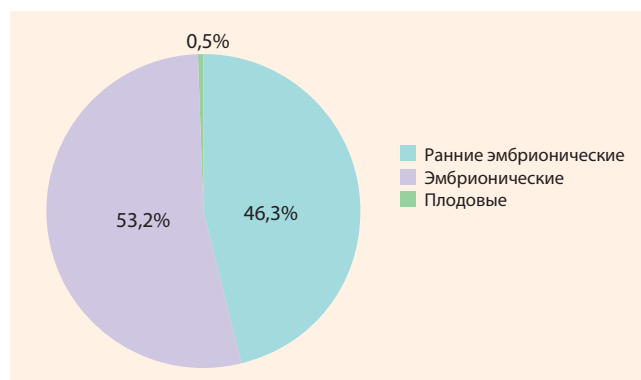
ЦЕЛЬ

Определение тактики, позволяющей увеличить количество пациентов, сумевших благополучно преодолеть эмбрионический порог после ЭКО и ПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное исследование. Было обследовано 143 женщины с сочетанными формами бесплодия, планирующие ЭКО и ПЭ в отделении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ГБУЗ «МОПЦ».

Рисунок 1. Структура потерь беременности после ЭКО по данным отделения ВРТ МОПЦ



Критерии включения:

- сочетанная форма бесплодия;
- длинный протокол стимуляции суперовуляции с десенсилизацией гипофиза диферелином-дейли с 21-го дня цикла;
- эмбрионы на перенос только высшего качества (класса А) на третьи сутки развития по шкале Грейда или на пятые сутки по шкале Гарднера.
- наличие ХГЧ в крови пациентки на 14-й день после ПЭ в полость матки свыше или равным 100 мМЕ/мл.

Критерии исключения:

- возраст пациенток старше 35 лет;
- хромосомные aberrации в супружеской паре;
- анатомические дефекты органов малого таза и некорректированные эндокринные нарушения;
- острые инфекционные процессы любой локализации.

При обследовании всех пациенток использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования согласно приказу МЗ РФ №107н от 30.08.2012. Пациентки при потерях беременности до 10 недель после программы ЭКО и ПЭ были обследованы более детально. Проводилось дополнительное исследование, которое включало в себя доплерометрию сосудов матки во вторую фазу менструального цикла, аспирационную биопсию эндометрия с последующим иммуноцитохимическим исследованием аспиратов, выявление маркеров врожденной и приобретенной тромбофилии, консультацию гематолога, определение сходства супругов по антигенам тканевой совместимости. Иммуноцитохимическое исследование проводилось на клетках эндометрия с помощью моноклональных антител (АТ) к эстрагеновым и прогестероновым рецепторам с использованием следующих количественных степеней: отсутствие позитивно меченых клеток – 0, до 20% – 1, до 40% – 2, до 60% – 3, до 80% – 4, до 100% – 5.

Количественные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (М ±). Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами применялся ранговый непараметрический U-критерий Манна – Уитни, а при необходимости – ANOVA. Для выявления силы корреляционной связи использовались непараметрические коэффициенты корреляции: ранговый

Спирмена (r_s) и парный Тау Кэндалла (r_k). Критический уровень значимости при проверке гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Статистическая обработка данных проводилась программой Statistica и с помощью стандартных математических таблиц MS Excel.

На первом этапе исследования все пациентки были разделены на три группы в зависимости от исхода, проведенной программы ЭКО и ПЭ. Первую группу составили 42 женщины, исходом программы которых явились ранние эмбрионические потери. Вторую группу составили 47 женщин, исходом программы которых явились эмбрионические потери до 10 недель гестации. Третья группа – группа контроля, пациентки до 35 лет включительно, прошедшие программу ЭКО и ПЭ и при исследовании которых не было выявлено наличия неблагоприятных факторов, влияющих на исход ВРТ ($n = 54$). На первом этапе в группах были выделены неблагоприятные факторы, которые, согласно литературным данным, могут влиять на исход беременности [5,6,7]. В группе контроля данные неблагоприятные факторы отсутствовали.

На втором этапе исследования было проведено определение силы влияния каждого неблагоприятного фактора на гестацию в первой и второй группах пациенток. Также было проведено сравнение эффективности программ ЭКО и ПЭ у пациенток, имеющих и не имеющих достоверно влияющих на исход факторов риска.

На третьем этапе исследования первые две группы пациенток подверглись комплексному специализированному лечению в зависимости от выявленных неблагоприятных факторов, влияющих на исход беременности после ЭКО, при условии, что данный фактор возможно скорректировать.

На четвертом этапе была оценена эффективность повторной попытки ЭКО и ПЭ у пациенток после коррекции неблагоприятных факторов в сравнении с группой контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап. Выявление в группах факторов, увеличивающих риск ранних эмбрионических и эмбрионических потерь.

На первом этапе в I и II группах были выделены неблагоприятные факторы, которые, согласно литературным данным, могут влиять на исход беременности [5,6,7]. К таким факторам были отнесены: уровень антимюллера гормона (АМГ), врожденная тромбофилия, длительность

бесплодия более 10 лет, индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$, количество полученных ооцитов менее 7, количество попыток более 2, носительство анти-ХГЧ, патология эндометрия в анамнезе, хронический эндометрит, подтвержденный гистологически, нарушение рецепторного статуса эндометрия, приобретенная тромбофилия, совпадения с супругом по системе HLA 3 и более, нарушение кровообращения в малом тазу, эндометриоз и миома матки, эндокринные нарушения. Оказалось, что наиболее часто у пациенток встречались врожденная тромбофилия, патология эндометрия в анамнезе, нарушение рецепторного статуса эндометрия, нарушение кровообращения в малом тазу, эндометриоз и миома матки (табл. 1). I и II группы были сопоставимы по частоте встречаемости этих факторов. В контрольной группе пациенток эти факторы риска практически не встречались. Однако для определения корреляционных связей между неблагоприятными факторами и потерями беременности на ранних этапах эмбрионального периода был проведен второй этап исследования.

Таблица 1. Характеристика пациенток с ранними эмбрионическими и эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ

Факторы	I группа Пациентки с ранними эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ, $n = 42$		II группа Пациентки с эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ, $n = 47$		p
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	
АМГ 0,5-1 нг/мл	4	$9,52 \pm 4,5$	2	$4,26 \pm 2,9$	$>0,05$
Врожденная тромбофилия	27	$64,29 \pm 7,4$	24	$51,06 \pm 7,3$	$>0,05$
Длительность бесплодия более 10 лет	7	$17,51 \pm 5,9$	5	$10,64 \pm 4,5$	$>0,05$
ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$	8	$19,05 \pm 6,1$	6	$12,77 \pm 4,9$	$>0,05$
Количество полученных ооцитов < 7 , n	8	$19,05 \pm 6,1$	9	$19,15 \pm 5,7$	$>0,05$
Количество попыток > 2	9	$21,43 \pm 6,3$	10	$21,28 \pm 6,0$	$>0,05$
Носитель антиХГЧ	7	$17,51 \pm 5,9$	8	$17,02 \pm 5,5$	$>0,05$
Патология эндометрия в анамнезе	29	$69,05 \pm 7,1$	25	$53,19 \pm 7,3$	$>0,05$
Хронический эндометрит, подтвержденный гистологически	10	$23,8 \pm 6,6$	14	$29,79 \pm 6,7$	$>0,05$
Нарушение рецепторного статуса эндометрия	34	$80,95 \pm 6,1$	27	$57,45 \pm 7,2$	$<0,05$
Приобретенная тромбофилия	9	$21,43 \pm 6,3$	12	$25,53 \pm 6,4$	$>0,05$
Совпадения с супругом по системе HLA 3 и более	4	$9,52 \pm 4,5$	4	$8,51 \pm 4,1$	$>0,05$
Нарушение кровообращения в малом тазу	14	$33,33 \pm 7,3$	26	$55,32 \pm 7,3$	$<0,05$
Эндометриоз, миома матки	13	$30,95 \pm 7,1$	15	$31,91 \pm 6,8$	$>0,05$
Эндокринные нарушения	10	$23,8 \pm 6,6$	12	$25,53 \pm 6,4$	$>0,05$

p – достоверность различий в группах.

Второй этап. Определение силы влияния факторов, увеличивающих риск ранних эмбрионических и эмбрионических потерь в первой и второй группах пациенток

У пациенток с ранними эмбрионическими потерями статистически значимое влияние на исход ЭКО оказали:

- количество полученных ооцитов в ходе проведения трансвагинальной пункции менее и равное 7 ($r_k = 0,42$, $p = 0,005$);
- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k = 0,74$, $p = 0,005$);
- нарушение рецепторного статуса эндометрия ($r_k = 0,71$, $p = 0,005$);
- совпадения с супругом по системе HLA 3 и более ($r_k = 0,26$, $p = 0,03$);
- циркуляция АТ к β -ХГЧ, слабopоложительный и положительный результат тестом методом иммуноферментного анализа (ИФА), в том случае, если пациентка отказалась от предложенной коррекции перед проведением ЭКО ($r_k = 0,31$, $p = 0,005$).

Следует отметить, что по нашим данным, пациентки, имеющие положительные результаты в ходе проведения стандартной программы ЭКО с недостаточным ответом, в результате чего было получено менее 7 яйцеклеток на стимуляцию даже при отсутствии сопутствующих неблагоприятных факторов, имели результативность достоверно ниже, чем пациентки с оптимальным количеством ооцитов.

Пациентки, имеющие эмбрионические потери, характеризовались тем, что при исследовании неблагоприятных факторов, описанных в *таблице 2*, значимо на исход беременности оказали влияние:

- врожденные тромбофилии ($r_k = 0,78$, $p = 0,00$);
- приобретенные тромбофилии ($r_k = 0,32$, $p = 0,003$);
- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($r_k = 0,64$, $p = 0,033$);
- нарушение кровообращения в малом тазу по данным доплерометрии сосудов матки ($r_k = 0,66$, $p = 0,00$) (*табл. 2*).

Таким образом, для каждого эмбрионального этапа характерны свои ведущие неблагоприятные факторы, которые могут сорвать процесс имплантации и привести к неблагоприятному исходу беременности в I триместре. В случае ранних эмбрионических потерь, особый акцент следует сделать на хронический эндометрит. Прослеживается высокая теснота связи между ранними эмбрионическими потерями и хроническим эндометритом, подтвержденным гистологически и нарушением нормального рецепторного статуса эндометрия. Патология эндометрия как фактор бесплодия и неудач ЭКО имеет высокую распространенность среди пациенток и достигает 41–77,5%, по данным различных авторов [7–10]. При наличии на перенос эмбриона хорошего качества последнее слово остается за эндометрием [11].

Умеренная теснота связи прослеживается между возникновением ранних эмбрионических потерь и недостаточным количеством полученных ооцитов. Данные характеристики напрямую относятся к такому понятию, как овариальный резерв [12, 13]. Слабая, но статистически значимая связь прослеживается при наличии трех и

Таблица 2. Неблагоприятные факторы, статистически значимо влияющие на неудачу ЭКО

Факторы	Группы	I группа Пациентки с ранними эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ, n = 42	II группа Пациентки с эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ, n = 47
Врожденные тромбофилии в гетерозиготной форме			$r_k = 0,24$ $p = 0,02$
Врожденные тромбофилии в гомозиготной форме			$r_k = 0,78$ $p = 0,00$
Приобретенные тромбофилии			$r_k = 0,32$ $p = 0,003$
Хронический эндометрит, подтвержденный гистологически		$r_k = 0,74$ $p = 0,005$	$r_k = 0,64$ $p = 0,033$
Нарушение рецепторного статуса эндометрия		$r_k = 0,71$ $p = 0,005$	
Количество полученных ооцитов в ходе проведения трансвагинальной пункции менее и равное 7		$r_k = 0,42$ $p = 0,005$	
3 и более совпадения с супругом по системе HLA II класса гистосовместимости		$r_k = 0,26$ $p = 0,03$	
Циркуляция АТ к β -ХГЧ		$r_k = 0,31$ $p = 0,005$	
Нарушение кровообращения в малом тазу			$r_k = 0,66$ $p = 0,00$

более совпадений с супругом по системе HLA II класса гистосовместимости и при выявлении циркуляции АТ к β -ХГЧ в средневысоких и высоких титрах.

Структура влияния неблагоприятных факторов на эмбрионические потери имеет свои особенности (*табл. 2*). В этой группе пациенток также прослеживается связь неудач имплантации с хроническим эндометритом (умеренная теснота связи), однако на первое место выходит врожденная тромбофилия ($r_k = 0,78$). У пациенток были выявлены следующие формы тромбофилии в гомо- и гетерозиготной форме: мутация гена MTHFR C677T, тромбогенный ДНК-полиморфизм PAI-1 «675 4G/5G», мутация протромбина G20210A, мутация FV Leiden.

Нарушение кровообращения в малом тазу следует также рассматривать, как серьезный неблагоприятный фактор ($r_k = 0,66$). Недостаточное кровообращение матки может быть следствием таких факторов как: хронический эндометрит и другие воспалительные заболевания малого таза, нарушение гемостаза различного генеза [14]. Недостаточная перфузия в малом тазу во второй группе пациенток с эмбрионическими потерями, диагностированная по данным доплерометрии сосудов матки, имело место в 55,3% случаев (26 человек). При обследовании различных уровней сосудистого дерева матки при эхографическом исследовании были выявлены различной степени нарушения сочетано или изолированно на уровне маточных, аркуатных, радиальных, базальных и

спиральных артерий. При гистологически подтвержденном хроническом эндометрите кровоток страдал в 57,14% ($n = 8$), чаще всего в базальных артериях. Также у 85,71% пациенток (у 12 из 14) с хроническим эндометритом имело место нарушение рецепторного статуса эндометрия, как правило, в виде резкого снижения экспрессии рецепторов прогестерона. Полученные данные схожи с ранее проведенными исследованиями этой проблемы [7,14].

Нарушение процессов пролиферации функционального слоя эндометрия с неполноценностью и отставанием секреторной трансформации обуславливают неспособность половых гормонов обеспечивать адекватное циклическое преобразование эндометрия [14] и, как следствие, приводить к патологической имплантации, исходом которой могут стать ранние эмбрионические или эмбрионические потери, а также полное отсутствие диалога между бластоцистой и поврежденным эндометрием.

Третий этап исследования. Коррекция выявленных неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на исход индуцированной беременности.

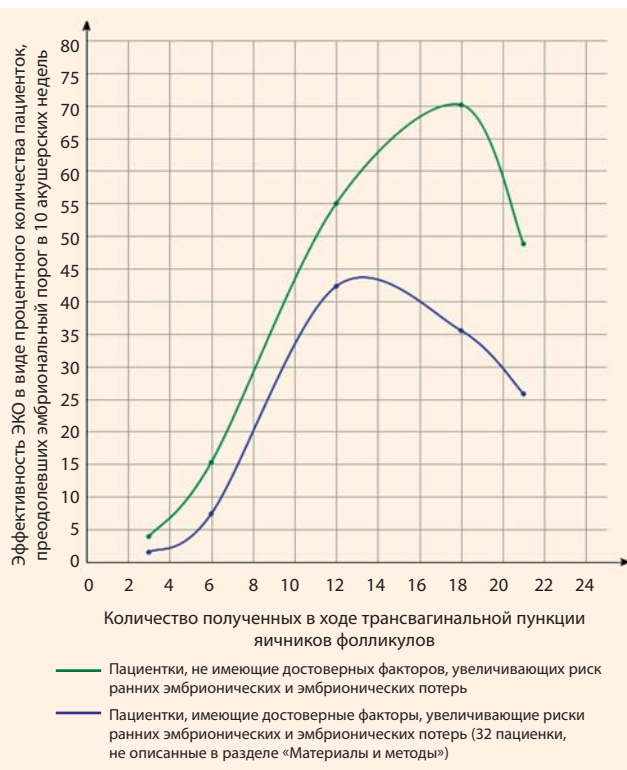
Первые две группы пациенток подверглись комплексному специализированному лечению в зависимости от выявленных неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на исход беременности, при условии, что данный фактор возможно скорректировать. Для оценки эффективности планируемой терапии мы сравнили количество пациенток, сумевших преодолеть эмбриональный порог в 10 акушерских недель гестации, разделив пациенток на две когорты: имеющие (1–2-я группы пациентов) и не имеющие (группа контроля) достоверно влияющие факторы риска на гестацию (рис. 2).

Рисунок 2 наглядно демонстрирует резкое снижение доли прогрессирующих свыше 10 недель гестации беременностей, у пациенток оптимальной возрастной группы и с хорошим ответом на стимуляцию яичников, но имеющих неблагоприятные факторы, достоверно влияющие на ранние эмбрионические и эмбрионические потери. Разница между двумя когортами составляет почти 25%. Вместе с тем 25% потенциальных родов может быть утеряно при регистрации положительного теста на ХГЧ на 14-й день после трансферинга в матку эмбрионов без учета воздействия неблагоприятных факторов, описанных выше.

ПРОГРАММА ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК, ИМЕЮЩИХ В АНАМНЕЗЕ РАННИЕ ЭМБРИОНИЧЕСКИЕ И ЭМБРИОНИЧЕСКИЕ ПОТЕРИ В ПРОГРАММЕ ЭКО И ПЭ

Лечебные мероприятия у пациенток с ранними эмбрионическими потерями после ЭКО и ПЭ включали лечение хронического эндометрита, коррекцию рецепторного статуса эндометрия, профилактику осложнений, связанных с совместимостью с супругом по системе HLA комплекса гистосовместимости второго класса и носительством АТ к β -ХГЧ.

Рисунок 2. Сравнение эффективности проведенных программ ЭКО у пациенток, сумевших преодолеть эмбриональный этап (10 недель гестации), с наличием и отсутствием достоверных факторов, увеличивающих риски ранних эмбрионических и эмбрионических потерь



Следует отметить, что все пациентки, у которых были зафиксированы ранние эмбрионические потери беременности в предыдущей программе ЭКО, имели «проблемный эндометрий». Комплекс мероприятий, направленных на реабилитацию эндометрия включал противовоспалительную, антибактериальную, ангиопротекторную, антигипоксическую, гормональную терапию с контролем лечения с помощью пайпель-биопсии эндометрия через 3–6 месяцев. Противовоспалительная терапия включала назначение нестероидных противовоспалительных средств, физиолечение. Антибактериальная терапия назначалась только в случае выявления возбудителя инфекции в полости матки, шейке или во влагалище с помощью культурального метода или методом полимеразной цепной реакции с учетом антибиотикочувствительности или специфичности выделенной флоры. Гормональная терапия была целесообразна у пациенток с выявленными отклонениями гормонального фона, которые носили постоянный характер, а также у пациенток с нарушением нормального рецепторного статуса эндометрия. В зависимости от выявленных нарушений пациентки получали в индивидуальных дозировках, не превышающих рекомендуемые производителями, эстрагены, гестагены, в т. ч. синтетические гестагены в непрерывном режиме, или их комбинации в соответствии с менструальным циклом. Использовались в ходе

лечебных мероприятий также комбинированные оральные контрацептивы с учетом их дополнительных эффектов (например: антиандрогенный эффект современных контрацептивов). Пациентки с нарушением гормонального фона или рецепторного статуса эндометрия получали индивидуально подобранную терапию не менее 3 месяцев с обязательным контролем проведенного лечения. В случае выявления полипов эндометрия, лечебные мероприятия назначались после проведения гистероскопии. Улучшение рецепторного статуса и/или отсутствие плазматических клеток в аспирате было выявлено через 3 месяца лечения у 31 пациентки первой группы (73,81%). Семь пациенток продолжили лечение в течение 6 месяцев. Улучшение наступило у пятерых пациенток (26,3%), что было подтверждено гистологически. Как метод подготовки эндометрия у всех пациенток с их добровольного письменного согласия применялся рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста в виде внутриматочной инстилляций. Инстилляций проводились мягким инсеминационным катетером за 24 часа до планируемого переноса эмбрионов. Объем инстиллируемой жидкости составлял 1 мл (300 мкг). При наличии у пациенток гистологически подтвержденного хронического эндометрита с толщиной М-эхо, не превышающей 4 мм на 21-й день цикла по данным ультразвукового исследования, подготовка эндометрия рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором роста начиналась за 2 месяца до планируемого переноса и включала проведение 3 инстилляций до стимуляции овуляции (интервалы между инстилляциями – 1–2 дня) и 1–2 инстилляций перед ПЭ. Применение колониестимулирующих факторов для улучшения имплантационных возможностей хорошо зарекомендовал себя как за рубежом, так и в Российской Федерации, но пока не получил широкого распространения [15,16]. По данным зарубежных авторов при использовании Г-КСФ статистически достоверно увеличивается экспрессия лейкокии ингибирующего фактора – маркера имплантации и уменьшается соотношения CD16-CD56dim/CD16-CD56bright [7,8]. Факторы роста опосредуют влияние эстрогенов и прогестерона в эндометрии, формируют восприимчивость эндометрия к имплантирующейся бластоцисте, обуславливая адекватную материнскую иммуносупрессию и эндометриальный ответ на внедрение трофобласта [17, 18].

Профилактика осложнений, связанных с совместимостью с супругом по системе HLA II класса комплекса гистосовместимости проводилась применением иммуноглобулина человеческого нормального 25 мл 50 мкг/мл на 200,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно №3 в фертильном цикле с интервалом в 3 дня. При наступлении беременности назначалось еще 25 мл иммуноглобулина №1 до 6 недель гестации.

Носители АТ к β-ХГЧ в средневысоких и высоких титрах прошли курс центрифужного плазмафереза. В фертильном цикле проводились инфузии иммуноглобулина человеческого нормального по схеме, описанной выше.

У пациенток второй группы с эмбрионическими потерями после ЭКО проводилась коррекция нарушений гемостаза на прегравидарном этапе, в фертильном цикле программы ЭКО и ПЭ и в эмбрионическом периоде. После выявления гемостазиологических нарушений, проводилось купирование гиперагрегационного синдрома, противотромботическая терапия низкомолекулярным гепарином, гепариноидами под контролем антиромбина III в плазме крови. Показателем положительной динамики коррекции выявленных нарушений служило снижение уровня маркеров тромбинемии (нормализация активированного частичного тромбопластинового времени, Д-димера, количества тромбоцитов крови). Помимо фолиевой кислоты в предгравидарную подготовку были включены витамины группы В, а также полиненасыщенные жирные кислоты перорально.

Нарушение процессов пролиферации функционального слоя эндометрия с неполноценностью и отставанием секреторной трансформации обуславливают неспособность половых гормонов обеспечивать адекватное циклическое преобразование эндометрия и, как следствие, приводит к патологической имплантации, исходом которой могут стать ранние эмбрионические или эмбрионические потери

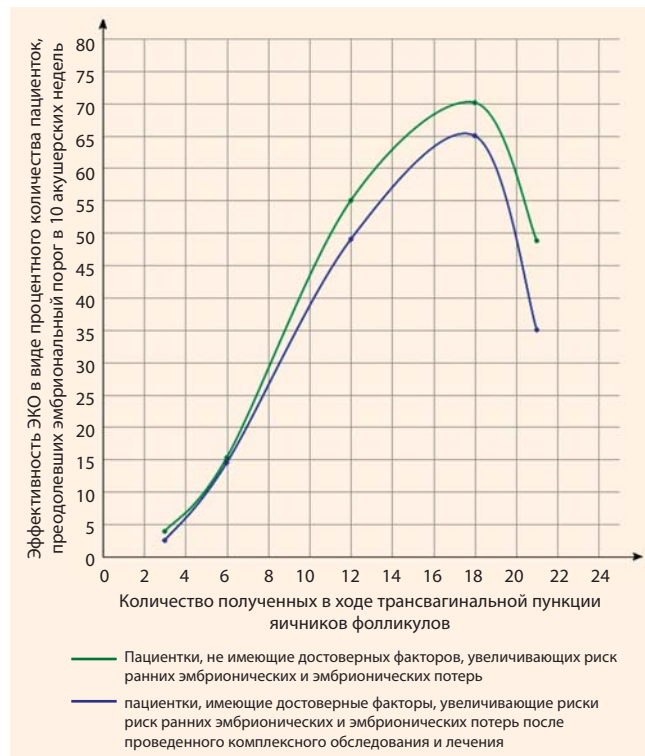
Лечение хронического эндометрита и улучшение рецепторного статуса было аналогично тому, что проводилось в первой группе исследованных пациенток.

В качестве лечения нарушений кровообращения в малом тазу использовалась трофотропная терапия, направленная на улучшение микроциркуляции, реологических свойств крови, а также применялись препараты с ангиопротекторными и антиоксидантными свойствами. Препараты вводились внутривенно и перорально, в зависимости от степени выраженности нарушений, а также в виде комбинаций. Терапевтическое воздействие на кровоток в малом тазу включало физио-, фито- и оксигенотерапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ, ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ

Пациентки первой и второй группы, имеющие в анамнезе ранние эмбрионические и эмбрионические потери, после коррекции выделенных нами неблагоприятных факторов вступили в стандартный длинный протокол ЭКО. По результатам этих программ мы снова сравнили эффективность проведенной программы ЭКО у пациенток, сумевших преодолеть эмбриональный порог (10 недель гестации) с наличием и отсутствием достоверных факторов, увеличивающих риски преэмбрионических и эмбрионических потерь, т.е. сравнили первые две группы с группой контроля.

Рисунок 3. Сравнение эффективности проведенных программ ЭКО у пациенток, сумевших преодолеть эмбрионический этап (10 недель гестации), с наличием и отсутствием достоверных факторов, увеличивающих риски ранних эмбрионических и эмбрионических потерь после проведенного комплексного лечения



Комплексное современное лечение с учетом значимых проблем пациенток позволило увеличить количество пациенток с прогрессирующей беременностью свыше 10 недель на 20%. Разница между двумя когортами составила после лечения 5%. (рис. 3).

ВЫВОДЫ

К факторам риска ранних эмбрионических потерь можно отнести: количество полученных ооцитов в ходе проведения трансвагинальной пункции менее и равное 7, хронический эндометрит, подтвержденный гистологически, нарушение рецепторного статуса эндометрия, совпадения с супругом по системе HLA 3 и более, циркуляцию АТ к β -ХГЧ, слабopоложительный и положительный результат ИФА-теста, в том случае, если пациентка отказалась от предложенной коррекции перед проведением ЭКО.

К факторам риска эмбрионических потерь – врожденные тромбофилии, приобретенные тромбофилии, хронический эндометрит, подтвержденный гистологически, нарушение кровообращения в малом тазу по данным доплерометрии сосудов матки.

Тактика тщательного выявления пациенток, имеющих достоверные факторы риска ранних эмбрионических и эмбрионических потерь, а также комплексная подготовка таких пациенток современными методами позволяет увеличить количество пациенток, сумевших благополучно преодолеть эмбрионический порог после ЭКО и ПЭ, на 20% и тем самым повлиять на основной показатель take baby home.



ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: GEOTAR-Media, 2007, 1056. / Kulakov V.I., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E. Guidance on outpatient-polyclinical help in obstetrics and gynecology. M.: GEOTAR-Media, 2007, 1056.
- Выкидыш в ранние сроки беременности. Клинические рекомендации (протокол лечения)/(авт.-сост. Л.В. Адамьян и др.). Рекомендовано информ. Письмом МЗ РФ 07.06.2016 №15-4/10/2-3482/Miscarriage at early pregnancy term. Clinical recommendations (therapeutic protocol)/ (author – composer L.V. Adamyan et al). Recommended by the Information Letter of the Ministry of Health of RF dated 07.06.2016 No.15-4/10/2-3482.
- The American Heritage Medical Dictionary, Houghton Mifflin Harcourt Publishing Company, 2007.
- <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang.ru/>
- Фальконе Т., Херд В.В. Репродуктивная медицина и хирургия. Перевод с английского под редакцией акад. РАМН Сухих Г.Т. М. «ГЕОТАР-Медиа», 2013: 595-596. / Falcone T., Herd V.V. Reproductive medicine and surgery. Translation from English with ed. by RAMS academician Sukhikh G.T. M. GEOTAR-Media, 2013: 595-596.
- Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст. Пути решения проблемы. М. «МЕДпресс-информ», 2010: 11-16. / Nazarenko T.A., Mishieva N.G. Infertility and age. Ways to solve the problem. M. MEDpress-Inform, 2010: 11-16.
- Рудакова Е.Б., Бесман И.В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потери беременности. *Лечащий врач*, 2010, 3: 46-48. / Rudakova E.B., Besman I.V. Assisted reproductive technologies. Problems of pregnancy losses. *Lechaschiy Vrach*, 2010, 3: 46-48.
- Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В., Трубникова О.Б., Татаринова Л.В. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии. *Медицинский совет*, 2015, 9: 46-54. / Rudakova E.B., Zamakhovskaya L.Y., Strizhova T.V., Trubnikova O.B., Tatarinova L.V., Outcomes of in vitro fertilization as a multi-factor problem of clinical reproductive medicine. *Meditsinskiy Sovet*, 2015, 9: 46-54.
- Алиева К.У., Кузмичев Л.Н., Комисарова Ю.В. Особенности маточного кровотока у пациенток программы ЭКО и ПЭ. Тезисы международного конгресса «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии», Москва, 2006: 10. / Aliyeva K.U., Kuzmichev L.N., Komisarova Y.V. Peculiarities of uterine hemorrhage in patients of IVF and ET program. Theses of International Congress "Practical Gynecology: From New Possibilities to New Strategy", Moscow, 2016: 10.
- Рудакова Е.Б., Лузин А.А., Богданова О.Н., Лобода О.А. и др. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения. *Лечащий врач*, 2008, 10: 6-10. / Rudakova E.B., Luzin A.A., Bogdanova O.N., Loboda O.A. et al. Chronic endometritis: from improvement of the diagnostic approach to optimization of therapy. *Lechaschiy Vrach*, 2008, 10: 6-10.
- Бурлеев В.А., Кузмичев Л.Н., Щетинина Н.С. и др. Состояние молекулярного имплантационного окна: роль в исходах ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*, 2009, 6: 24-27. / Burleeve V.A., Kuzmichev L.N., Schetinina N.S. et al. State of molecular implantation window: role in IVF outcomes (literature review). *Problemy reproduktivii*, 2009, 6: 24-27.
- Macklon and all. ESHRE 2013. Oral 098.
- Боярский К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв. *Акуш. и жен. бол.*, 2009, 2: 65-69. / Boyarsky K.Y. Factors determining ovarian reserve. *Akush I Zhen.Bol.*, 2009, 2: 65069.
- Рудакова Е.Б., Полторака Е.Б., Лобода О.А. и др. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник НГУ*, 2009, 2(7): 20-24. / Rudakova E.B., Poltoraka E.V., Loboda O.A. et al. Possibilities of assisted reproductive technologies performance optimization. *Vestnik NGU*, 2009, 2 (7): 20-24.
- Чернуха Г.Е., Сметник В.Л. Роль факторов роста в функции репродуктивной системы. *Пробл. репрод.*, 1996, 2: 8-13. / Chernukha G.E., Smetnik V.L. Role of growth factors in the reproductive system function. *Probl. Reprod.*, 1996, 2: 8 -13.
- Потин В.В., Воробьева О.А. Современные представления о роли факторов роста в системе внутритканевых регуляторов репродукции. *Пробл. эндокринологии*, 1993, 4(39): 58-62. / Potin V.V., Vorobyeva O.A. Modern ideas about the growth factors in the system of intratissue reproduction regulators. *Probl. Endokronologii*, 1993, 4 (39): 58-62.
- Cavalcante M. B., Costa F. D., Barini R. et al. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine: A review, Iran J. Reprod. Med. 2015. T. 13. № 4. P. 195 –202.
- Kunicki M., Lukaszkuk K., Woclavek-Potocka I. et al. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization, Biomed. Res. Int. 2014. DOI:10.1155/2014/913235. Epub 2014 Feb 12.

КОНТРАЦЕПЦИЯ С ДРОСПИРЕНОНОМ:

ВЛИЯНИЕ НА МАССУ ТЕЛА И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ

Комбинированный оральный контрацептив, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, является эффективным методом контрацепции, обладающим оптимальным укороченным безгормональным интервалом и хорошей переносимостью, обусловленной положительным влиянием на массу тела, метаболизм липидов, общее состояние и симптомы, связанные с задержкой жидкости и гиперандрогенизмом. Полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo* данные о роли дроспиренона в блокировании дифференцировки адипоцитов и аккумуляции триглицеридов, а также регуляции ремоделирования белого жира обосновывают возможные эффекты данного препарата на предотвращение негативных метаболических последствий дисфункции адипоцитов. Результаты клинических исследований указывают на снижение массы тела и положительный эффект на липидный профиль без значимого влияния на чувствительность к инсулину, что приводит к высокой степени удовлетворенности женщин данным видом контрацепции.

Ключевые слова: комбинированный оральный контрацептив, дроспиренон, минералокортикоидный рецептор, масса тела, адипоциты, липиды.

A.A. SMETNIK, PhD in medicine, FSBI Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of RF
CONTRACEPTION WITH DROSPIRENONE: EFFECT ON THE BODY WEIGHT AND SOME LIPID METABOLISM INDICATORS

The combined oral contraceptive containing 20 µg of ethinylestradiol and 3 µg of drospirenone is an effective contraception method with the optimum shortened hormone-free interval and good tolerance predetermined by the positive effect on the body weight, lipid metabolism, general state and symptoms related to liquid retention and hyperandrogenism. The data obtained in *in vitro* and *in vivo* studies about the role of drospirenone in blocking of adipocyte differentiation and triglyceride accumulation as well as about regulation of the white fat remodeling justify possible effects of this drug on prevention of negative metabolic consequences of the adipocyte dysfunction. Results of clinical studies are indicative of the body weight reduction and positive effect on the lipid profile without statistically significant effect on insulin sensitivity, which leads to high degree of the women satisfaction with this type of contraception.

Keywords: combined oral contraceptive, drospirenone, mineral-corticoid receptor, body weight, adipocytes, lipids.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются надежным методом контрацепции и также обладают дополнительными преимуществами. Снижение концентрации эстрогенов и прогестина в их составе в последнее десятилетие привело к снижению побочных эффектов и возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [1]. Таким образом, современные КОК являются надежным и безопасным методом контрацепции для большого числа женщин. Если ранее FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США) установило в качестве верхней границы возраста для применения КОК 35 лет для курильщиц и 40 для некурящих, то в 1989 г. ограничения были сняты для здоровых некурящих женщин. Таким образом, КОК могут применяться у таких женщин до наступления менопаузы.

КОК обладают несколькими механизмами, обеспечивающими контрацептивный эффект, включая снижение секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона. Наиболее важным механизмом является ингибирование предовуляторного пика лютеинизирующего гормона, что препятствует овуляции.

Существующие возможные негативные метаболические эффекты КОК, такие как снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), являются результатом андрогенной активности ряда прогестинов. Новые современные прогестины не обладают подобными андрогенными эффектами.

КОК с антиандрогенным эффектом являются распространенным методом лечения гиперандрогенизма у женщин. К положительным эффектам КОК у женщин с гиперандрогенизмом относятся следующие [2]:

- Снижение секреции гонадотропинов с последующим снижением секреции андрогенов яичниками.
- Повышение концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, в сыворотке крови, что повышает связывание андрогенов и снижает концентрацию свободных андрогенов в сыворотке.
- Снижение секреции андрогенов надпочечниками, механизм которого еще до конца не изучен.

Помимо контрацепции и гиперандрогенизма (акне и гирсутизма) существуют другие показания для КОК. Они включают дисменорею, меноррагию, предменструальный синдром и другие нарушения менструального цикла. КОК также используются для лечения предменструального дисфорического расстройства.

При применении согласно инструкции, КОК являются очень эффективным видом контрацепции. Существуют различные составы КОК, при этом доказательных данных, что дженерики менее эффективны, чем оригинальные препараты, на сегодняшний день не существует [3].

У большинства женщин менструации восстанавливаются через 30 дней после прекращения приема. Полагают, что менструальный цикл и фертильность должны восстановиться практически у всех женщин в течение 90 дней.

КОНТРАЦЕПЦИЯ С ДРОСПИРЕНОНОМ

Контрацептивный эффект КОК, содержащих новые прогестины (т. н. третье поколение), схож с предыдущими поколениями. Тем не менее, по сравнению с КОК, содержащими левоноргестрел, новые препараты, в т. ч. содержащие 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, обладают меньшим эффектом на углеводный и липидный метаболизм. Таким образом, они являются наиболее приемлемым вариантом КОК для женщин с метаболическими нарушениями.

Дроспиренон (ДРСП) получают из 17 α -спиронолактона, он обладает прогестагенным, антиандрогенным и антиминералокортикоидным эффектами. На сегодняшний день доступны монофазные КОК, содержащие 20 или 30 мкг этинилэстрадиола с 3 мг дроспиренона. Дроспиренон является антиандрогенным компонентом, эффективность 3 мг сравнима с 25 мг спиронолактона.

Активность дроспиренона проявляется в клинических эффектах на физиологические параметры, массу тела, общее состояние и симптомы, связанные с задержкой жидкости. При этом известно, что набор веса при приеме традиционных КОК является главной причиной сниженной приверженности и прекращения приема препарата [4].

Полагают, что оптимальным режимом КОК является режим, содержащий укороченный безгормональный интервал. Препарат, в который входит 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, содержит 4-дневный безгормональный интервал (пустышки), в отличие от стандартного 7-дневного интервала, и одобрен также для лечения предменструального дисфорического расстройства (тяжелая форма предменструального синдрома). Полагают, что более короткий безгормональный интервал приводит к минимизации побочных эффектов и неудачных исходов. Также в случае более короткого безгормонального интервала существует меньшая вероятность фолликулогенеза и чаще наступает атрофия эндометрия [5, 6].

Недавние исследования в области контрацепции были сфокусированы на снижении количества побочных эффектов и обеспечении преимуществ для здоровья и образа жизни. Указанные преимущества поддерживаются данными доказательной медицины. Большинство доступных КОК улучшают регулярность менструальных циклов, снижают боль во время менструации, объем менструальной кровопотери и проявления гиперандрогенизма. Однако такие симптомы, как набор веса, вздутие живота, повышение аппетита, нагрубание молочных желез и изменение настроения, обычно не купировались КОК предыдущих поколений. Комбинация 20 мкг этинилэстрадиола + 30 мг ДРСП может обеспечить положительные эффекты в указанном аспекте – есть целый ряд данных о хорошей переносимости препарата, обусловленной положительным влиянием на набор веса, изменения настроения и тяжелую форму предменструального синдрома [7].

РОЛЬ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ И ФУНКЦИИ АДИПОЦИТОВ

Минералокортикоидный рецептор (МР) участвует в дифференцировке адипоцитов, опосредованной альдосте-

роном и глюкокортикоидами. В исследовании M. Caprio et al. (2011) изучалось возможное влияние ДРСП – синтетического антиминералокортикоида – на дифференцировку адипоцитов. Эффекты ДРСП оценивались на клеточных линиях преадипоцитов грызунов и первичных культурах преадипоцитов человека. Изучались маркеры дифференцировки и механизмы, лежащие в основе фенотипических различий в ответ на ДРСП. Раннее воздействие ДРСП приводило к значимому дозозависимому блокированию дифференцировки адипоцитов и аккумуляции триглицеридов. ДРСП также значимо ингибировал конверсию первичных преадипоцитов человека, полученных из висцерального и подкожного жира, в адипоциты. Данный эффект был МР-зависимым и не вовлекал глюкокортикоидные, андрогеновые или прогестероновые рецепторы. ДРСП блокировал клональную экспансию преадипоцитов и снижал экспрессию PPAR- γ , ключевого транскрипционного медиатора адипогенеза. Таким образом, ДРСП оказывает значимый антиадипогенный эффект, в основе которого лежит изменение транскрипционного контроля адипогенеза, через антагонизм МР. Следовательно, селективная блокада МР является многообещающим терапевтическим подходом для контроля избыточного отложения жировой ткани и соответствующих метаболических осложнений [8].

Таким образом, МР контролирует функцию адипоцитов, однако его роль в конверсии белого жира в «термопродуцирующий» жир была не до конца изучена. A. Armani et al. (2014) изучали роль антагонистов МР (спиронолактон 20 мг/кг/сут и дроспиренон 6 мг/кг/сут) у мышей (C57BL/6), которых кормили пищей с высоким содержанием жиров в течение 90 дней. Спиронолактон и дроспиренон сдерживали нарушения в толерантности к глюкозе и предотвращали набор веса, а также накопление белого жира на фоне указанного вида питания. Оба антагониста МР стимулировали транскрипцию генов, специфичных для бурого жира. Таким образом, МР адипоцитов участвуют в регуляции ремоделирования белого жира в бурый. Полученные данные обосновывают применение антагонистов МР для предотвращения негативных метаболических последствий дисфункции адипоцитов [9].

ВЛИЯНИЕ КОК С ДРОСПИРЕНОНОМ НА МАССУ ТЕЛА, НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ

В двух больших (900 женщин) рандомизированных многоцентровых открытых клинических исследованиях сравнивали контрацептивную эффективность КОК с 3 мг дроспиренона или с 150 мкг дезогестрела. Оба препарата показали сравнимый контрацептивный эффект и контроль менструального цикла. Отсутствовало негативное влияние на параметры гемостаза, липидный профиль и метаболизм углеводов. Однако в обоих исследованиях КОК с ДРСП обладал значимо лучшим эффектом на массу тела, вероятно, благодаря его антиминералокортикоидному эффекту [10]. Также на фоне данного КОК отмечалось улучшение со стороны акне и себореи. Так, данные исследования указывают на то, что КОК с ДРСП является эффективным контра-

цептивом с хорошей переносимостью и положительными эффектами на контроль менструального цикла, массу тела и состояние кожи, что приводит к хорошей приверженности терапии, особенно среди женщин с тенденцией к набору массы тела, связанной с задержкой жидкости [11]. Что касается снижения массы тела более чем на 2 кг, отношение шансов составило 9,22 (95% ДИ 1,79–55,04) [12].

Прием КОК с дроспиреноном в течение 6–12 мес. сопровождался снижением массы с последующей стабилизацией и отсутствием возвращения к исходным показателям. По некоторым данным, у 15,3% пациенток отмечается снижение массы тела к окончанию 6-го цикла приема на 3,5–4,5 кг, и только у 2,8% выявляется прибавка массы на 1,8–2,3 кг [13, 14].

Известно, что КОК, содержащие прогестины второго и третьего поколения с андрогенным эффектом, снижают чувствительность к инсулину. В исследовании в группе 11 молодых здоровых женщин на фоне 6 месяцев приема КОК, содержащего этинилэстрадиол и ДРСП, чувствительность к инсулину значимо не изменялась ($p = 0,73$). Таким образом, данная комбинация значимо не влияет на чувствительность к инсулину даже при длительном применении [15].

В исследование K. Aydin et al. вошли 28 стройных пациенток с диагнозом *синдром поликистозных яичников* и 28 женщин без указанного диагноза, подобранных по возрасту, индексу массы тела (ИМТ). Параметры состава тела оценивались биоэлектрическим импедансом. Через 6 месяцев лечения комбинацией 20 мкг этинилэстрадиола + 30 мг ДРСП показатели веса, ИМТ и соотношение талии к бедрам оставались неизменными [16].

По данным Di Carlo C. et al. (2011), на фоне 6 месяцев применения КОК (20 мкг этинилэстрадиола + 30 мг ДРСП) отмечалось значимое повышение уровня адипонектина [17]. Исследователями были сделаны выводы о том, что данная комбинация предотвращает набор веса и улучшает

физическое и эмоциональное состояние. В клинических исследованиях показано, что более 85% женщин были удовлетворены или очень удовлетворены данным КОК [18].

Согласно данным 3-летнего проспективного исследования «случай – контроль», в которое вошли 202 женщины с избыточной массой тела и ожирением старше 35 лет, КОК с ДРСП обладал положительным эффектом на липидный профиль (статистически значимое снижение триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП, а также повышение ЛПВП) при использовании в течение 24–36 циклов [19].

Согласно данным ряда исследований, дроспиренон, обладающий, наряду с прогестагенным и антиандрогенным, антиминералокортикоидным действием, способен оказывать антиадипогенный эффект, обладает положительным эффектом на липидный профиль, уровень некоторых адипокинов, без значимого влияния на чувствительность к инсулину. Следовательно, будучи антагонистом МР, дроспиренон является многообещающим терапевтическим подходом для контроля избыточного отложения жировой ткани и соответствующих метаболических осложнений.

Активность дроспиренона в составе КОК проявляется в клинических эффектах на физиологические параметры, массу тела, эмоциональное состояние и симптомы, связанные с задержкой жидкости. Учитывая тот факт, что набор веса при приеме традиционных КОК является главной причиной сниженной приверженности и прекращения приема препарата, можно сделать вывод о том, что комбинированный оральный контрацептив, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, благодаря способности снижать массу тела и предотвращать набор веса, а также благоприятному влиянию на липидный профиль, является наиболее приемлемым вариантом КОК для женщин с метаболическими нарушениями и женщин, стремящихся сохранить массу тела стабильной.



ЛИТЕРАТУРА

- Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1443.
- Cremer M, Phan-Weston S, Jacobs A. Recent innovations in oral contraception. *Semin Reprod Med*. 2010; 28(2): 140-6.
- Sober SP, Schreiber CA. Controversies in family planning: are all oral contraceptive formulations created equal? *Contraception*. 2011; 83: 394.
- Foidart JM. Added benefits of drospirenone for compliance. *Climacteric*. 2005;8(3):28-34.
- Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C et al. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 micrograms ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception*. 2004;70:191.
- Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril*. 1999;72:115.
- Rapkin AJ, Sorger SN, Winer SA. Drospirenone/ethinyl estradiol. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44(2):133-45.
- Caprio M, Antelmi A, Chetrite G et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113-25.
- Armani A, Cinti F, Marzolla V et al. Mineralocorticoid receptor antagonism induces browning of white adipose tissue through impairment of autophagy and prevents adipocyte dysfunction in high-fat-diet-fed mice. *FASEB J*. 2014 Aug;28(8):3745-57.
- Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5:124.
- Foidart JM. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antimineralocorticoid and antiandrogenic effects. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(3):25-33.
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003987.
- Басова О.Н., Волков В.Г. Опыт применения комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон. Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 2009; с. 259-60. / Basova O.N., Volkov V.G. Experience of application of combined oral contraceptive containing drospirenone. Materials of X Jubilee All-Russian Scientific Forum Mother and Child. 2009; p. 259-60.
- Кузнецова И.В., Набиева П.А. Преимущества использования комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном в режиме 24+4 у подростков с избыточной массой тела. *Гинекология*. 2014;16(1):49-53. / Kuznetsova I.V., Nabieva P.A. Advantages of use of the combined oral contraceptive with drospirenone in the regime 24+4 in teenagers with the excessive bodyweight. *Gynekologia*. 2014; 16 (1): 49-53.
- Cagnacci A, Piacenti I, Zanin R et al. Influence of an oral contraceptive containing drospirenone on insulin sensitivity of healthy women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;178:48-50.
- Aydin K, Cinar N, Aksoy DY et al. Body composition in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of ethinyl estradiol and drospirenone combination. *Contraception*. 2013;87(3):358-62.
- Di Carlo C, Tommaselli GA, De Rosa N et al. Plasma leptin and adiponectin levels in hormone replacement therapy and contraception: effects of different progestogens. *Fertil Steril*. 2011;96(1):214-9.
- Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Investig*. 2009;29(2):73-8.
- Rezk M, Sayyed T, Ellakwa H et al. Metabolic changes in overweight and obese women above 35 years using Ethinylestradiol/drospirenone combined contraceptive pills: a 3-year case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2016;1-4. [Epub ahead of print].

В.Е. БАЛАН¹, д.м.н., профессор, Л.А. КОВАЛЕВА^{2,3}, к.м.н., Е.В. ТИХОМИРОВА¹, к.м.н.

¹ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии Минздрава России

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

³ Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

ГЕНИТОУРИНАРНЫЙ ИЛИ УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В статье представлен обзор литературы, отражающий современные аспекты терминологии, классификации, патогенеза и возможности терапии урогенитальных расстройств у женщин в климактерии. Показана чувствительность нижних отделов урогенитального тракта к половым стероидам, значимость которых в генезе вагинальных и мочевого симптомов не вызывает сомнений. Рассмотрены вопросы эффективности системной и локальной заместительной гормональной терапии, различных схем лечения.

Ключевые слова: менопауза, менопаузальный генитоуринарный синдром, урогенитальный синдром, эстрогены, менопаузальная гормонотерапия.

V.E. BALAN¹, MD, Prof., L.A. KOVALEVA^{2,3}, PhD in medicine, E.V. TIKHOMIROVA¹, PhD in medicine

¹SBHI Moscow Regional Scientific and Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the RF

²FSBI Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the RF

³SBEI Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of the RF

GENITOURINARY OR UROGENITAL SYNDROME: POSSIBILITIES OF LONG-TERM THERAPY

The article presents a review of the literature, reflecting the modern aspects of the terminology, classification, pathogenesis, and treatment options of urogenital disorders in women during menopause. This article shows the sensitivity of the lower parts of the urogenital tract to sex steroids, whose importance in the genesis of vaginal and urinary symptoms is not in doubt. These questions about effectiveness of systemic and local hormone replacement therapy and various schemes of treatment regimens was investigated by many scientists in this article.

Keywords: menopause, menopausal syndrome, genitourinary syndrome, urogenital syndrome, estrogens, menopausal gormonotherapy.

Менопауза – стойкое прекращение менструаций, последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников [1]. Это универсальный физиологический процесс, связанный с падением секреции овариальных гормонов (эстрогены, прогестерон). Диагноз «менопауза» правомочен в отсутствие менструации в течение 12 месяцев у женщин в возрасте 47–51 года [2]. Время наступления менопаузы зависит от многих факторов, таких как социальный статус женщины, характер питания, образ жизни (курение) и масса тела.

Как известно, любые эпителиальные ткани реагируют на изменение окружающей их гормональной среды сходным образом, но ни одна из них не может сравниться с эпителием свода влагалища и шейки матки по скорости и отчетливости реакции на гормоны, в первую очередь на половые стероиды.

У 15% женщин в перименопаузе и 40–57% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы УГС (ГУМС), такие как сухость влагалища – 27–55%, жжение и зуд – 18%, диспареуния – 33–41%, а также повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям органов малого таза – 6–8%, что значительно ухудшает состояние здоровья, негативно влияет на общее и сексуальное качество

жизни. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов УГС (ГУМС). Наибольшая частота и выраженность УГС наблюдается у курящих женщин, а также у пациенток, получающих лечение по поводу рака молочной железы [3].

Распространенность нарушений мочеиспускания у женщин в пери- и постменопаузе достаточно высока. Анализ данных 20 эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах мира, показал, что в группе женщин в возрасте от 30 до 60 лет распространенность недержания мочи составила 21,5%, а в группе женщин старше 60 лет – 44%. Большинство женщин с нарушениями мочеиспускания старше 45 лет указывают на совпадение начала заболевания с наступлением менопаузы. Прослеживается связь распространенности симптомокомплекса с длительностью постменопаузы и увеличением ее с 15,5% при постменопаузе до 5 лет до 71,4% при длительности постменопаузы более 20 лет. Данные о распространенности симптомов УГС практически не отражают реальную ситуацию. Так, в исследовании Barlow D.H. и соавт. [4], включающем 2045 женщин Великобритании в возрасте 55–85 лет, урогенитальные симптомы выявлены у каждой второй женщины, но лишь 11% пациенток акцентировали внимание врача на наличие этих симптомов.

Урогенитальный синдром, или урогенитальные расстройства (УГС, УГР), – второй по частоте «маркер» наступления климактерия и показание к назначению гормонотерапии. Несмотря на большое количество научных исследований на протяжении более 20 лет, до настоящего времени не закончены споры о виде заместительной гормонотерапии (локальная или системная) при развитии симптомов УГС, ее безопасности, длительности, возможностях альтернативных методов лечения.

В англоязычной литературе с 90-х гг. XX века был принят термин «вульвовагинальная атрофия». В 2012 г. состоялась конференция по разработке консенсуса о замене термина «вульвовагинальная атрофия» на термин «менопаузальный генитоуринарный синдром» (genitourinary syndrome of menopause, GSM, ГУМС).

По мнению экспертов, GSM (ГУМС) с медицинской точки зрения является более точным, всеобъемлющим и приемлемым для клиницистов, исследователей, преподавателей, пациенток и средств массовой информации. Соответствующие Комиссии NAMS и ISSWSH формально уже утвердили новую терминологию в 2014 г. В русском языке нет благозвучного термина, который начинался бы со слова «генитальный», и нашему уху привычен термин «урогенитальный синдром, или урогенитальные расстройства», включающий как вагинальные, так и мочевые симптомы. С нашей точки зрения, принятая в России терминология может прекрасно уживаться с термином «менопаузальный генитоуринарный синдром», они могут быть взаимозаменяемыми.

УГС (ГУМС) – комплекс вагинальных и мочевых симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогенозависимых тканях и структурах нижней трети мочеполювого тракта: мочевом пузыре, мочеиспускательном канале (уретре), влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Синонимами УГС, кроме ГУМС, является термин «урогенитальная атрофия» (УГА), или «урогенитальные расстройства» [5].

В клинической картине УГС в климактерическом периоде выделяют симптомы, связанные с атрофией влагалища (вагинальная атрофия) и расстройствами мочеиспускания (цистуретральная атрофия). Очень часто пациентки с симптомами УГС не обращаются за помощью и считают их естественными проявлениями старения, а врачи, в свою очередь, не задают уточняющих вопросов при обследовании пациентки [6].

Симптомы вагинальной атрофии включают:

- сухость, зуд, жжение во влагалище,
- диспареунию,
- рецидивирующие выделения из влагалища,
- контактные кровянистые выделения,
- опущение стенок влагалища,
- сексуальные нарушения.

Расстройства мочеиспускания при УГС включают:

- поллакирию (мочеиспускание более 8 раз в сутки);
- ноктурию (более одного эпизода мочеиспускания за ночь);

- urgentные позывы к мочеиспусканию;
- urgentное недержание мочи;
- стрессовое недержание мочи (при смехе, кашле, нагрузкой физической нагрузке);
- рецидивирующие инфекции мочевых путей.

Появление симптомов УГС связано с дистрофическими изменениями эстроген-зависимых тканей урогенитального тракта и основано на особенностях эмбриогенеза. Показано, что мочевыводящие и половые пути имеют общее происхождение из промежуточной мезодермы раннего зародыша. Верхние три четверти влагалища формируются из мезодермы, дистальный отдел влагалища и вульва – из эндодермы, эпителий половых губ имеет эктодермальное происхождение.

Урогенитальный синдром, или урогенитальные расстройства, – второй по частоте «маркер» наступления климактерия и показание к назначению гормонотерапии. Несмотря на большое количество научных исследований на протяжении более 20 лет, до настоящего времени не закончены споры о виде заместительной гормонотерапии

Популяция и плотность рецепторов к половым стероидам в структурах мочевых путей и влагалища различна, что, по-видимому, является результатом тонкой дифференцировки тканей в процессе эмбриогенеза, а также, возможно, объясняет разновременный ответ различных структур на заместительную гормонотерапию.

Сравнительно недавно с помощью иммунологических и иммуноцитохимических методов во всех структурах урогенитального тракта выявлена локализация α - и β -эстрогеновых рецепторов (ER α , ER β), прогестероновых рецепторов (A и B), рецепторов к андрогенам. Установлено, что рецепторы к половым гормонам располагаются в базальных и парабазальных клетках вагинального эпителия, гладкомышечных клетках сосудов, нижней трети влагалища, коже и поперечно-полосатых мышцах промежности, уротелии, эндотелии сосудов влагалища, стенки мочевого пузыря и уретры [7, 8]. Наибольшую плотность имеют рецепторы к эстрогенам, которые, располагаясь в производных эктодермы, вероятно, играют доминирующую роль в развитии заболеваний вульвы.

В 2008 г. опубликованы результаты исследования, значительно расширяющие наше представление о рецепции урогенитального тракта – в биоптатах влагалищной стенки выделена большая группа стероидных ядерных рецепторов эстроген-связанных рецепторов ERR, включающих три изоформы (ERR α , ERR β , ERR γ) [9].

Авторами показано, что содержание ER α существенно не отличается у пациенток в пре- и постменопаузе в отличие от ER β , уровень которых снижается в постменопаузе. Показано, что терапия эстрогенами существенно не влияет на уровень рецепторов ER β [9]. Выдвинуто предположение о коэкспрессии ER α и ERR α в эпителии влагалища, а также в тканях, чувствительных к эстрогенам.

Установлено, что у женщин в постменопаузе снижается уровень м-РНК ER β , ER α и ER γ в биоптатах влагалищной стенки, что может объяснить клинический эффект изофлавонов и натуральных компонентов заместительной гормонотерапии при развитии вагинальной атрофии. Присутствие рецепторов эстрогенов в области автономных и сенсорных нейронов влагалища и вульвы объясняет положительный эффект терапии эстрогенами. Показано, что в отличие от плотности андрогеновых рецепторов, плотность рецепторов к эстрогенам снижается по направлению от влагалища к коже наружных половых органов.

Прогестероновые рецепторы (ПР) функционируют как активаторы транскрипции прогестеронстимулируемых генов в ответ на прогестерон. ПР типа А играют минимальную роль и могут ингибировать активность ПР типа В. В разных клетках одного органа могут быть представлены разные изоформы ПР.

Среди выделенных рецепторов урогенитального тракта наименее изучены рецепторы к андрогенам. Известно, что их плотность меняется в течение жизни, снижаясь в менопаузе, и увеличивается на фоне терапии [10].

Основными звеньями патогенеза УГС являются:

- нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, стенки влагалища, развитие ишемии детрузора, мочеиспускательного канала, влагалища, уменьшение трансудации;
- нарушение пролиферации эпителия влагалища и мочеиспускательного канала, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера влагалищного секрета (исчезновение *Lactobacillus*, повышение pH), возможное присоединение вторичной инфекции;
- изменение синтеза и обмена коллагена в связочном аппарате малого таза, потеря эластичности, ломкость. Как следствие, опущение стенок влагалища и нарушение подвижности и положения мочеиспускательного канала, развитие стрессового недержания мочи;
- уменьшение количества α - и β -адренорецепторов в мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря;
- изменение чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину, снижение чувствительности миофибрил к норадреналину, уменьшение объема мышечной массы и сократительной активности миофибрилл, их атрофия;
- снижение кровоснабжения и оксигенации стенки влагалища, уменьшение трансудации приводит к возникновению симптомов диспареунии.

Появление симптомов вагинальной атрофии обусловлено изменениями в области вульвы и влагалища, характеризующимися истончением слизистых, снижением кровотока и секреции. Длина влагалища может уменьшаться, чаще при отсутствии половых контактов. Эластичность и складчатость влагалища снижаются, на слизистых появляются петехиальные кровоизлияния. Изменение клеточного состава слизистой оболочки влагалища приводит к нарушению микробиоценоза. В связи с исчезновением промежуточных клеток вагинального эпителия происходит уменьшение синтеза гликогена и изменение характера влагалищного секрета (исчезновение *Lactobacillus*,

повышение pH), что способствует присоединению вторичной инфекции.

Диагностика УГС происходит на основании жалоб пациентки, анамнеза, данных осмотра, расширенной кольпо- и вульвоскопии. При необходимости определяют pH влагалищного содержимого, значение зрелости вагинального эпителия (ЗЗВЭ). Для определения интенсивности симптомов вагинальной атрофии используют пятибалльную шкалу по D. Barlow, где 0 – отсутствие симптомов, 5 – симптомы тяжелой степени.

Гормональные препараты включают системную гормонотерапию и локальные эстрогены (17 β -эстрадиол, эстрадиол ацетат, эстрадиол гемигидрат, конъюгированные эстрогены, эстриол в виде вагинальных кремов, суппозиторий, таблеток). В США зарегистрирован единственный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, рекомендованный для лечения умеренной и тяжелой диспареунии – оспемифен. В настоящее время проводят оценку эффективности лазофоксифена, комбинации базедоксифена с конъюгированными эстрогенами и интравагинальной формы дегидроэпиандростерона. Показано, что эффективность тестостерон-содержащего крема в купировании симптомов вагинальной атрофии не превышает плацебо. Патогенетическая значимость заместительной гормонотерапии в лечении урогенитальных расстройств не вызывает сомнений. Многочисленные исследования, первые из которых были проведены еще в середине XX века, подтвердили безопасность и положительное влияние местных эстриол-содержащих средств на состояние мочевого тракта при гормонозависимых процессах. В работе О. Багдади и соавт. (2009) показано, что местные формы эстрогенов в лечении урогенитальных расстройств более эффективны, чем системная МГТ [11]. В метаанализе 34 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием более 7 тыс. женщин было показано, что не все эстрогены одинаково хорошо устраняют симптомы урогенитальной атрофии. Системные препараты на основе эстрадиола или конъюгированных эстрогенов оказываются неэффективными или противопоказаны почти у половины женщин с урогенитальными расстройствами (уровень доказательности В). Что касается немедикаментозного лечения, то его результативность аналогична плацебо. Лучше остальных атрофические изменения в урогенитальном тракте нивелируют эстрогены для местного применения, в частности эстриол (уровень доказательности А). Препараты эстриола (Овестин®) для местного применения имеют минимальную системную абсорбцию, а положительный эффект от лечения наступает быстро – уже через 2–3 нед. Длительное наблюдение (6–24 мес.) не выявило негативного влияния местных лекарственных форм эстрогенов на эндометрий [12, 13].

Фундаментальными исследованиями начиная с 80-х гг. прошлого века показано, что наименьшим системным эффектом обладает эстриол (свечи, вагинальный крем) по сравнению с вагинальной формой эстрадиола (уровни сывороточного эстриола и эстрадиола определяли до и после лечения), что подтверждается исследованиями последних лет, в том числе и полученными нами данными

[2, 3]. В случаях, когда пациентку беспокоят исключительно симптомы УГР (ГУМС), отдают предпочтение локальной терапии эстриолом в виде свечей или крема, позволяющей избежать большинства системных побочных эффектов. Важно отметить, что эффективность локальной терапии эстриолом составляет 80–90%, в то время как системная МГТ устраняет симптомы УГР (ГУМС) лишь в 75% случаев. Микроинизация Овестина (эстриола в его составе) обеспечивает лучшую абсорбцию и эффективность при местном применении. Из трех природных эстрогенов человеческого организма эстриол имеет самый короткий период полувыведения и наименьшую биологическую актив-

ность. Учитывая слабое пролиферативное действие на эндометрий при использовании эстриола, дополнительное введение прогестагена не требуется. Многочисленные исследования показали, что ежедневное применение эстриола (Овестин®) в дозе 0,5 мг и 1 мг оказывает выраженный пролиферативный эффект на эпителий влагалища. В связи с этим в Российской Федерации в качестве средств первой линии лечения УГР (ГУМС) рекомендуют препараты, содержащие 0,5 мг эстриола. Именно такая доза является необходимой и достаточной для терапии УГР. Локальное применение монопрепаратов эстриола (оригинальный препарат Овестин®) является безопасным и эффективным подходом к предотвращению и лечению УГС (ГУМС), не имеющим ограничений по возрастному аспекту.

Локальная терапия эстрогенами ГУМС/ВВА имеет ряд преимуществ по сравнению с системным введением препаратов. Она исключает метаболизм в печени, минимально воздействует на эндометрий, имеет низкую гормональную нагрузку, минимальные побочные эффекты, не требует добавления прогестагенов, оказывает в основном локальный эффект. Пациентка должна быть проинформирована о том, что эффект достигается после одного-трех месяцев

лечения. И для сохранения лечебного эффекта терапия назначается длительно с минимальным сроком поддерживающей терапии от 2–3 лет до пожизненного применения. После периода насыщения, составляющего 3–4 недели, в последующем доза и кратность приема препарата снижаются до 2 раз в неделю.



Преимущества эстриола перед другими эстрогенами в купировании симптомов урогенитальных расстройств обусловлены, во-первых, способностью этого гормона связываться преимущественно с рецепторами нижнего отдела полового тракта и не вызывать пролиферации эндометрия. Молекула эстриола в 100 раз менее активна по сравнению

с молекулой эстрадиола, ввиду этого у женщин в постменопаузе эстриол при соблюдении терапевтической дозировки не вызывает менструальноподобную реакцию и при его назначении необходимости в добавлении прогестагенов локально нет. Во-вторых, для активизации пролиферативных процессов эпителия влагалища и шейки матки, нормализации микрофлоры влагалища, повышения тонуса сосудов, мышц, улучшения кровоснабжения нижних отделов половых путей и повышения резистентности влагалища и шейки матки к инфекциям вполне достаточно эстриола в форме для местного применения.

Таким образом, эстриол (оригинальный препарат Овестин®) в виде вагинальных суппозиторий и крема является препаратом выбора при лечении всех проявлений урогенитальных расстройств, как вагинальных, так и мочевого симптомов, особенно при необходимости длительной или пожизненной терапии.

Вместе с тем нашими работами [2] неоднократно показано, что полный эффект терапии эстриолом развивается к третьему месяцу терапии и именно после трех месяцев лечения целесообразен переход к поддерживающей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.В., Балан В.Е. и соавт. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Москва, 2015. / Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.V., Balan V.E. et al. Menopausal hormone therapy and health maintenance in women of middle age. Clinical recommendations (Therapeutic Protocol). Moscow, 2015.
2. Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. и соавт. Урогенитальные расстройства в климактерии. В кн. «Медицина климактерия» под ред. Сметник В.П. ООО «Издательство Литера» 2006; С. 217–90./Balan V.E., Smetnik V.P., Ankirskaya A.S. et al. Urogenital disturbances and menopause. In the book Medicine of Menopause ed. by Smetnik V.P. LLC Publishing House Litera 2006; P.217-90.
3. Al-Baghdadi O., A.A., Ewies Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2009; P. 91-105.
4. Barlow D.H., Cardozo L.D., Francis R.M. et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *Br.J. Obstet. Gynaecol.* 1997. – 104. – P. 87-91.
5. Calleja-Agius J., Brincat M.P. Urogenital atrophy. *Climacteric*. 2009; 12: P. 279-85.
6. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Journal of The North American Menopause Society*. 2008; 4: P. 584-603.
7. Gebhardt J., Richard D., Barrett T. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 2001; P. 1325-30.
8. Cavallini, E. Dinaro, A. Giocolano et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expressoin in normal and atrophic human vagina. *Maturitas*. 2008; P. 219-25.
9. Raghunandan C., Agrawal S., Dubey P. et al. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J. Sex Med.* 2010; P. 1284-90.
10. Al- Baghdadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2009 Apr; 12(2):91-105.].
11. Santen R.J. et al. Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7 Suppl 1):s1-s66. doi: 10.1210/jc.2009-2509. Epub 2010 Jun 21. Review. [PMID: 20566620].
12. Юреньева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология*. 2016; 5: 138-144./Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Diagnostics and therapy of genitourinary menopausal syndrome in patients in peri- and postmenopause (short clinical recommendations). *Akusherstvo I Ginekologia*. 2016; 5: 138-144.
13. Сметник В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром: новый термин, обоснование и дискуссия. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4: 7-10./Smetnik V.P. Genitourinary menopausal syndrome: a new term, justification and discussion. *Akusherstvo I Ginekologia*. 2016; 4: 7-10.

СОВРЕМЕННАЯ НЕГОРМОНАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

В обзорной статье представлена возможность использования биологически активных добавок к пище в лечении менопаузальных нарушений как альтернативы менопаузальной гормональной терапии. Комплексные препараты фитоэстрогенов, витаминов и аминокислот обладают широким протективным диапазоном в пери- и постменопаузальном периодах. Отмечена хорошая переносимость препаратов.

Ключевые слова: перименопауза, постменопауза, механизм действия фитоэстрогенов, биологически активные добавки к пище, препарат Менсе, эффективность, безопасность.

A.L. TIKHOMIROV, MD, Prof., V.V. KAZENASHEV, PhD in medicine, T.A. YUDINA

Evdokimov Moscow State Medical and Stomatologic University

CONTEMPORARY NONHORMONAL CORRECTION OF THE MENOPAUSAL DISTURBANCES

In the review paper is occurred the possibility of using the food supplements in the treatment of menopausal disturbances as the alternatives of menopausal hormonal therapy. The complex preparations of phytoestrogens, vitamins and amino acids possess broad protective band in the peri- and postmenopausal periods. A good transference of preparations is noted.

Keywords: Perimenopause, postmenopause, the mechanism of the action of phytoestrogens, dietary supplements, food supplements, preparation Mense, effectiveness, safety.

Изменение демографической структуры общества в XXI в. привело к увеличению в популяции доли женщин старшей возрастной группы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), их количество к 2030 г. достигнет 1,2 млрд человек. Перименопауза и постменопауза, не являясь собственно заболеваниями, приводят к нарушению эндокринного равновесия в организме женщины, вызывая приливы, раздражительность, бессонницу, а в последующем – возможные урогенитальные расстройства, повышение риска развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Все эти данные свидетельствуют о необходимости разработки целого ряда медицинских и социальных мер по защите здоровья, сохранению работоспособности и достойного качества жизни женщин пери- и постменопаузального периода.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) с использованием эстрогенов считается испытанным способом смягчения климактерических симптомов. Она улучшает самочувствие, общее состояние здоровья и качество жизни женщин. Однако длительное воздействие эстрогенов на организм повышает риск развития гиперплазии тканей-мишеней (эндометрия, молочных желёз). Успехи последних десятилетий в области фармаконутрициологии, возникшей на стыке диетологии, фармакологии и классической фитотерапии, нашли свое отражение и в гинекологии – в наибольшей степени при коррекции менопаузальных нарушений. Таким образом, МГТ в настоящее время уже не рассматривается как единственный и самодостаточный способ решения этой проблемы.

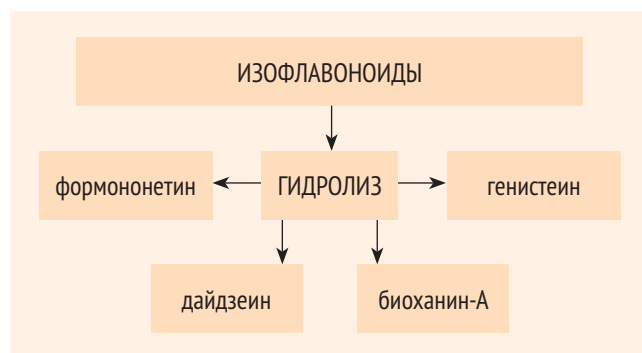
Толчком к внедрению новых биопрепаратов (БАД к пище) в гинекологию послужили результаты проведенных в 80–90-е гг. прошлого века эпидемиологических популяционных исследований, показавших, что у женщин в странах Юго-Восточной Азии наблюдается более позднее начало менопаузы и меньшая выраженность климактерического синдрома (КС) по сравнению с европейками.

Когда эндогенных эстрогенов становится настолько мало, что их не хватает для поддержания физиологического уровня стимуляции, даже относительно слабый стимулирующий эффект фитоэстрогенов может оказаться вполне достаточным, чтобы сгладить эстрогеновый дефицит

Более того, у женщин в данном регионе уровень заболеваемости раком молочной железы, а также злокачественными новообразованиями матки и яичников примерно в 5 раз ниже, чем в странах Европы [1]. Объяснение этого феномена исследователи находят в традиционной диете жителей Юго-Восточной Азии с высоким уровнем потребления продуктов из сои, богатой такими фитонутриентами, как фитоэстрогены (ФЭ). Именно на ФЭ сегодня акцентируется внимание ученых всего мира, когда заходит речь об альтернативных подходах к коррекции менопаузальных нарушений. Как показали исследования, это действительно оправданно, поскольку данный класс соединений обладает широчайшим спектром фармакологи-

ческой активности. Соединения, обладающие ФЭ-активностью, обнаружены примерно в 300 растениях, из которых далеко не все используются в пищу человеком или животными. Всего описано более 150 соединений этой группы. Физиологическое значение ФЭ для самих растений заключается в регуляции процессов роста и размножения, защите растений от агрессивного воздействия ультрафиолетового излучения, поражения грибами и другими паразитами, контроле действия других биологически активных соединений. Ряд этих соединений обладает антивирусными, антибактериальными и другими ярко выраженными биологическими эффектами [2]. Изофлавоноиды (ИФ) представляют собой производные гликозидов и в значительных количествах содержатся в различных частях практически всех бобовых растений. В кишечнике ИФ подвергаются комбинированному (ферментативному и бактериальному) гидролизу и дальнейшему метаболизму, в результате чего образуются соединения с эстрогенной активностью: формонетин, дайдзеин, генистеин, биоханин-А (рис. 1).

Рисунок 1. Метаболизм изофлавоноидов (схема)



Исследования показали, что ФЭ обладают структурным сходством с эндогенными эстрогенами людей и животных и имеют близкую к ним молекулярную массу (рис. 2).

Указанные свойства позволяют им «узнавать» эстрогеновые рецепторы и связываться с ними. Однако ФЭ априори обладают меньшей биологической активностью, поскольку характер их действия зависит не только от их способности быть подходящим «ключом» к «замку» – рецептору, но и от способности «ключа» «открывать замок», т. е. стимулировать в клетке специфический синтез. В последнем случае ФЭ проявляют эстрогенные свойства. При отсутствии такой способности ФЭ, блокируя, но не стимулируя рецептор, могут выступать в качестве антиэстрогеновых агентов.

По сути, это означает, что ФЭ могут работать как избирательные модуляторы рецепторов эстрогенов (selective estrogen receptor modulators, SERMs), проявляющие в различных тканях эффекты агонистов (синергистов) либо антагонистов эстрогенов. Вдобавок к этому различные органы-мишени могут по-разному отвечать на стимулы эстрогенов и ФЭ в зависимости от соотноше-

MENSE 
МЕНСЕ®

НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ



Компоненты:



Снижают частоту приливов и других проявлений менопаузы.



Поддерживают гормональный баланс.



Нормализуют эмоциональное состояние.



1 капсула



1-2 раза в день



1 месяц

Фитоэстрогены
Витамины
Бета-аланин
5-гидрокситриптофан



АКВИОН

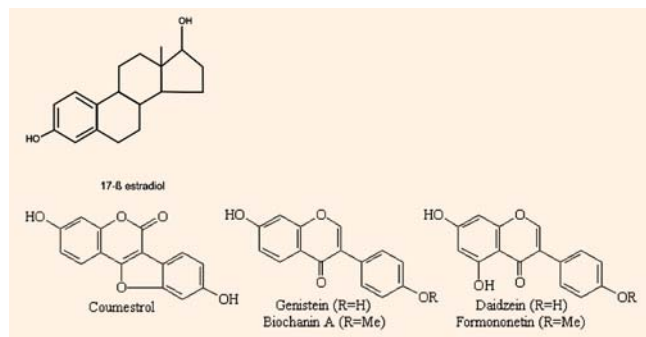
8-800-200-86-86
www.reproduction.info

СТР № RU.77.99.88.003.E.009184.09.15 от 24.09.2015 г.

Реклама

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

Рисунок 2. Химическая структура Е2 и метаболитов изофлавоноидов



ния и распределения рецепторов (α и β) в них. В общем и целом ФЭ имеют более выраженную специфичность по отношению к β , нежели α -рецепторам. Однако более важным является то, что ФЭ и эндогенные эстрогены взаимодействуют с обоими типами эстрогеновых рецепторов по конкурентному принципу. При этом биологическая активность ФЭ (аффинитет и стимулирующий потенциал) существенно ниже, чем у естественных эстрогенов: по одним данным, в 1 000–10 000 раз, по другим – только в 20 раз [3–5]. По этой причине при нормальном или высоком уровне эндогенных эстрогенов ФЭ могут оказывать антиэстрогенное действие только при условии их высокой концентрации, достаточной для вытеснения эндогенных эстрогенов. Когда же эндогенных эстрогенов становится настолько мало, что их не хватает для поддержания физиологического уровня стимуляции, даже относительно слабый стимулирующий эффект ФЭ может оказаться вполне достаточным, чтобы сгладить эстрогеновый дефицит.

Очень важным, но менее известным является тот факт, что ФЭ оказывают регулирующее влияние на гормональный статус не только через стероидные рецепторы, но и другие гормон-опосредованные механизмы. Например, улучшают соотношение гидроксированных метаболитов эстрогенов – снижают образование генотоксичных (канцерогенных) 16-ОН-эстрона и 4-ОН-эстрона и стимулируют образование более физиологичного 2-ОН-эстрона [6,7]. ФЭ стимулируют выработку ГСПГ в печени [8], тем самым снижая уровень свободных фракций эстрогенов в крови. Они также ингибируют активность ароматазы, уменьшая преобразование тестостерона и андростенедиона в эстрогены в жировой ткани и клетках молочных желез [7, 9, 10]. Все эти механизмы могут иметь большое значение для профилактики эстрогензависимых заболеваний.

Более этого, биологическая активность ФЭ значительно шире, чем только модуляция гормонального статуса. Так, например, как и все растительные фенолы, ФЭ проявляют выраженный антиоксидантный эффект, оказывают гиполипидемическое и антиатерогенное действие. Все больше появляется информации о наличии у ФЭ существенного антиканцерогенного потенциала, который связывают с антиоксидантными свойствами, способностью ингибировать активность ряда ферментов (протеинкиназ,

ароматазы), влиянием на детоксикацию как эндогенных эстрогенов, так и ксенобиотиков, процессы дифференцировки клеток и неоангиогенеза.

Говоря об эффективности ФЭ, следует учитывать один важный нюанс – эффективность многих ФЭ обусловлена в основном не самими соединениями, а более активными их метаболитами, которые образуются при обязательном участии нормофлоры кишечника. Это следует обязательно учитывать при использовании ФЭ, поскольку дисбиотические изменения в кишечнике могут свести на нет все усилия врача и пациента.

Эффективность МГТ в коррекции основных симптоматических и асимптоматических проявлений КС не вызывает сомнений, так же как не вызывают сомнений риски, ассоциирующиеся с использованием МГТ. Учитывая это, многими исследователями все чаще и более смело высказывается идея о том, что ФЭ во многих случаях могут стать пусть и не полноценной, но вполне приемлемой альтернативой МГТ, исходя из соотношения *эффективность/безопасность* [11, 12]. И действительно, отсутствие негативных эффектов ФЭ по отношению к эндокринной системе женщин в разных периодах жизни было продемонстрировано в многочисленных исследованиях. Доказано, что прием ИФ в дозах около 50 мг в день в срок до 6 месяцев и более не оказывает влияния на такие показатели, как пролиферативная активность ткани молочной железы, толщина эндометрия, уровень ФСГ крови, изменения со стороны слизистой влагалища [13]. В целом, анализируя результаты серьезных исследований, а также данные ряда крупных зарубежных обзоров, можно сделать вывод, что ФЭ снижают частоту приливов в среднем на 40–54% [14]. Безусловно, данный показатель несопоставим с результатами от применения МГТ – 80–95%, но с учетом многочисленных недостатков МГТ ФЭ даже при таких цифрах смотрятся весьма выигрышно. К тому же, как показывает наш опыт, комбинация ФЭ с рядом других нутриентов (витамины группы В, аминокислотные прекурсоры нейромедиаторов и др.) может дать в совокупности очень высокий эффект, при этом не только в отношении вегетативной симптоматики.

Внимание к достижениям и успехам фармаконутрициологии должно стать правилом хорошего профессионального тона для каждого прогрессивно мыслящего специалиста

Множество нутритивных факторов могут влиять на синтез эстрогенов и активность их рецепторов, так же как и на пути их детоксикации. Дополнительное использование определенных нутриентов в составе БАД могут благотворно влиять на баланс эстрогенов, тем самым предотвращая развитие эстрогензависимых состояний и заболеваний в перименопаузальном периоде. Витамины группы В и фолиевая кислота действуют в качестве важных кофакторов для ферментов, участвующих в конъюгировании и метилировании эстрогенов. Поэтому дефицит витаминов группы В может нарушать детоксикацию

эстрогенов и приводить к повышению уровня их вредных метаболитов [15–17]. Фолиевая кислота – необходимый кофактор метилирования катехолэстрогенов, которое уменьшает их превращение в канцерогенные квиноны [16]. Наиболее хорошо изученные и популярные нутриенты-антиоксиданты: витамины Е и С работают преимущественно как ловушки свободных радикалов. Аминокислотный прекурсор нейромедиаторов бета-аланин оказывает воздействие на терморегуляторное ядро гипоталамуса путем связывания с глициновыми рецепторами и с H3-рецепторами к гистамину, обеспечивая «быстрый эффект» в купировании вегето-сосудистой реакции в виде прилива. Метаболизация бета-аланина в ЖКТ с последующим накоплением карнозина и пантотеновой кислоты в организме стабилизирует энергетический метаболизм, снижая вероятность приливов и оказывая долговременный защитный эффект. При этом бета-аланин противодействует резкому высвобождению гистамина и брадикинина из тучных клеток и оказывает прямое стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток, блокируя быстрое расширение сосудов кожи и покраснение. Не воздействуя на H1-гистаминовые-рецепторы, бета-аланин не обладает побочными эффектами H1-гистаминоблокаторов (сухость во рту, сонливость и т. д.). Другая аминокислота, 5-гидрокситриптофан, входящая в состав белков, в чистом виде в природе встречается, в частности, в семенах *Griffonia simplicifolia*. Является прекурсором нейротрансмиттера серотонина, в виде биологически активной добавки нередко используется как антидепрессант, супрессант аппетита и как вещество, помогающее бороться с бессонницей.

Безусловно, БАД пока имеют более слабую доказательную базу по сравнению с лекарственными препаратами, и, как любое относительно новое направление, нутрициоло-

гия продвигается не без труда, но эта ситуация меняется буквально на глазах. Внимание к достижениям и успехам фармаконутрициологии должно стать правилом хорошего профессионального тона для каждого прогрессивно мыслящего специалиста. В свете выше сказанного значительный интерес для негормональной коррекции ряда менопаузальных нарушений представляет препарат МЕНСЕ – комплекс изофлавонов сои и бета-аланина, усиленный 5-гидрокситриптофаном и витаминами. Компоненты МЕНСЕ купируют и предупреждают основные нейровегетативные и психоэмоциональные проявления КС, в т. ч. приливы жара [18, 19], нарушения сна и раздражительность [20]. Препарат назначается 1–2 раза в день, начинает действовать в течение 30 минут после приема [18].

Нарастающая популярность нутрициологического подхода, как, впрочем, и других альтернативных методов, обусловлена в первую очередь теми возможностями, которыми обычно обделены лекарственные препараты МГТ: большая безопасность и широта терапевтической активности. Как бы рьяно ни противились ортодоксы медицины, широкое внедрение БАД к пище в повседневную клиническую практику происходит подобно «тихой революции» и игнорировать данные тенденции как минимум невежественно.

Во всяком случае, жительницы стран Западной Европы, США и Японии, у которых и выбор, и возможности значительно больше, чем у наших соотечественниц, все чаще прибегают к средствам и методам т. н. комплементарной и альтернативной медицины (complementary and alternative medications, CAM). Понятие CAM официально используется ВОЗ, включает «обширный комплекс средств фармакологического воздействия, убеждений, технологий и упражнений» и применительно к менопаузе предназначено не только для уменьшения тяжести ее проявлений, но и для улучшения качества жизни.



ЛИТЕРАТУРА

- Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Association of diet with the onset of menopause in Japanese women. *Am. J. Epidemiol.*, 2000, 152(9): 863–867.
- Дерфлинг К. Гормоны растений. Системный подход. М.: Мир, 1985, 303 с. / Derfling K. Herbal hormones. Systemic approach. М.: Мир, 1985, 303 p.
- Капсельянц Л.В., Киселев С.В., Иоргачева Е.Г. Изофлавоны сои и перспективы их терапевтического применения *Вопросы питания*, 2003, 4: 36–41. / Kapelyants L.V., Kiselev S.V., Iorgacheva E.G. Soy isoflavones and prospects of their therapeutic application. *Nutritional Issues*, 2003, 4: 36–41.
- Тутельян В.А., Павлючкова М.С., Погожева А.В. Применение фитоэстрогенов в медицине. *Вопросы питания*, 2003, 2: 48–54. / Tutelyan V.A., Pavlyuchkova M.S., Pogozheva A.V. Phytoestrogens applications in medicine. *Nutritional Issues*, 2003, 2: 48–54.
- Morito K, Hirose T, Kinjo J, Hirakawa T. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol Pharm Bull.*, 2001, 24(4): 351–356.
- Adlercreutz H, Hockerstedt K, Xu X, Duncan AM, Merz BE, et al. Effect of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, 7(12): 1101–08.
- Xu X, Duncan AM, Wangen KE et al. Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(8): 781–86.
- Bannwart C et al. Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens, on enterohepatic circulation and liver metabolites of estrogens and in sex hormones binding globulin (SHBG). *J Steroid Biochem*, 1987, 27(4–6): 1135–44.
- Wang C, Makela T, Hase T et al. Lignans and flavonoids inhibit aromatase enzyme in human preadipocytes. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 1994, 50: 205–12.
- Adlercreutz H, Bannwart C, Wahala K et al. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *Steroid Biochem Molec Biol*, 1993, 44(2): 147–53.
- Dixon RA. Phytoestrogens. *Annual Review of Plant Biology*, 2004, 55: 225–261.
- Lissin LW, Cooke JP. Phytoestrogens and cardiovascular health *J Amer. Coll. Cardiol.*, 2000, 35(6): 1403–1410.
- Upmalis D.H., Lobo R., Bradley J. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*, 2000, 7(4): 236–242.
- Jeffrey A. Tice, Bruce Ettinger, Kris Ensrud et al. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: The isoflavone clover extract (ICE) study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; Vol 290(2): P 207–214
- Tully DB, Allgood VE, Cidlowski JA. Modulation of steroid receptor-mediated gene expression by vitamin B6. *FASEB J*, 1994, 8(3): 343–49.
- Butterworth M, Lau SS, Monks TJ. 17 β -estradiol metabolism by hamster hepatic microsomes. Implications for the catechol-O-methyl transferase-mediated detoxication of catechol estrogens. *Drug Metab Dispos*, 1996, 24(5): 588–94.
- Bender DA. Novel function of vitamin B6. *Proceedings Nutr Soc*, 1994, 53: 625–630.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патопизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия β -аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология*, 2010, 2: 29–36. / Gromova O.A., Torshin I.Y., Limanova O.A., Nikonov A.A. Pathophysiology of vegetative and vascular paroxysms (hot flashes) in women in postmenopausal period and mechanisms of β -alanin action. New clinical and pharmacological concept. *Gynecology*, 2010, 2: 29–36.
- Jenks BH, Iwashita S, Nakagawa Y, Ragland K, Lee J, Carson WH, Ueno T, Uchiyama SA. Pilot study on the effects of S-equal compared to soy isoflavones on menopausal hot flash frequency. *J Womens Health (Larchmt)*, 2012 Jun, 21(6): 674–82.
- Freedman RR. Treatment of menopausal hot flashes with 5-hydroxytryptophan. *Maturitas*, 2010 Apr, 65(4): 383–5.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД

К МИКРОДОЗИРОВАННОМУ РЕЖИМУ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Менопаузальная гормональная терапия сегодня представлена ультранизкими дозами в лице препарата Анжелик® Микро, что позволяет продолжить МГТ у пациенток в возрасте старше 60–65 лет и выбрать индивидуальный вид МГТ.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, ультранизкие дозы.

L.Y. KARAKHALIS, G.A. PENZHOYAN, M.N. MOGILINA, E.V. ARUTYUNOVA

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar

INDIVIDUAL APPROACH TO ULTRA LOW DOSE REGIME OF MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY IN PATIENTS AGED OVER 60

The menopausal hormonal therapy is represented today by ultra low doses in the form of drug Angeliq® Micro, which allows continuing MHT for patients older than 60-65 and choosing an individual MHT type.

Keywords: menopausal hormonal therapy, ultra low doses.

Для любого акушера-гинеколога сегодня стало понятным, что защита многих функций организма, как, например, сердечно-сосудистой системы, мышечной силы, плотности костной ткани, да и просто внешней привлекательности, соотносится с грамотным назначением менопаузальной гормональной терапии (МГТ). По данным Международного общества по менопаузе, для купирования климактерических жалоб «...другой альтернативы, равной по эффективности заместительной гормональной терапии, пока нет» [1]. И «заместительная гормональная терапия остается золотым стандартом эффективной терапии «приливов жара» средней и тяжелой степени в период менопаузы» [2]. Дальнейшие исследования в этой области подтвердили, что МГТ является наиболее эффективным подходом к лечению вазомоторных расстройств в постменопаузе независимо от возраста пациенток (Всемирный консенсус по МГТ, 2013), и ее назначение должно быть частью общей стратегии, направленной на поддержание здоровья женщин в пери- и постменопаузе (Всемирный консенсус по МГТ, 2013). Цель назначения МГТ – это частичная замена гормональной функции яичников при дефиците половых гормонов, при этом необходимо использовать такие минимальные дозы гормональных препаратов, которые будут на самом деле способствовать улучшению общего здоровья и являться препаратами, направленными на профилактику поздних обменных нарушений. Целый ряд исследований доказали положительные эффекты МГТ, направленные на лечение климактерических жалоб и улучшение качества жизни; на профилактику остеопороза; на положительное влияние на соединительную ткань, когнитивную функцию, а также на снижение частоты колоректального рака [3–7].

Сегодняшнее отношение к МГТ строится на ее современных принципах и современных показаниях. Первое заключается в определении четких показаний; учете противопоказаний и индивидуальной оценке поль-

за – риска; в назначении минимально эффективных доз и снижении дозы в постменопаузе; индивидуальном выборе препарата; наблюдении и консультировании. А современные показания – это наличие климактерических расстройств; генитоуринарный синдром; профилактика остеопороза и переломов в группе риска в период менопаузы и преждевременная менопауза [8].

МГТ является наиболее эффективным подходом к лечению вазомоторных расстройств в постменопаузе независимо от возраста пациенток (Всемирный консенсус по МГТ, 2013), и ее назначение должно быть частью общей стратегии, направленной на поддержание здоровья женщин в пери- и постменопаузе (Всемирный консенсус по МГТ, 2013 [7])

Самая главная выгода для женщин в постменопаузе, использующих МГТ, – это снижение общей смертности на 30% если она (МГТ) начата в возрасте до 60 лет при длительности менопаузы до 10 лет, и на 50%, если МГТ начата в ранней менопаузе [9, 10]. По данным проведенного исследования KEEPS, гормональная терапия имеет много благоприятных эффектов в ранней постменопаузе: во-первых, лечение, начатое в ранней постменопаузе, является безопасным; во-вторых, МГТ снижает не только менопаузальные симптомы, но и симптомы депрессии; в-третьих, на фоне МГТ повышается минеральная плотность костной ткани (МПК) и улучшается когнитивная и сексуальная функции [11]. Обновленные рекомендации Международного общества по менопаузе, касающиеся назначения МГТ, рекомендуют назначать ее в период до 60 лет и в течение 10 лет постменопаузы [12]. R. Lobo et al. (2014) считают, что именно в период, близкий к менопаузе, у врача есть уникальная возможность идентифицировать риски и разработать долго-

срочную стратегию по использованию МГТ, именно в период менопаузального перехода необходимо начинать превентивные меры, направленные на поддержание качества жизни [13]. Согласно имеющимся современным рекомендациям Международного общества по менопаузе (2016) подчеркнуто, что сегодня отсутствуют причины для ограничения длительности МГТ, а необходимость продолжения МГТ решается совместно врачом и пациенткой, которая должна быть информирована о преимуществах и рисках, а также о целях лечения [14]. В этих же рекомендациях 2016 г. указано, что при выборе МГТ должна подбираться наименьшая, но эффективная доза, направленная на коррекцию климактерических расстройств; по мере «взросления» пациентки необходимо проводить снижение дозы по отношению к той, что пациентка использовала ранее, все это может снижать климактерические симптомы и поддерживать качество жизни [14].

Как долго можно назначать МГТ? Этот вопрос интересует практических врачей, и они часто задают его на лекциях, конференциях. Поскольку частота приливов после 9–10 лет менопаузы составляет, по данным литературы, 18–35%, некоторые женщины старше 60–65 лет продолжают нуждаться в системной гормональной терапии [15–17].

На нашем рынке давно уже занял прочную позицию препарат для непрерывной комбинированной МГТ, направленный на лечение климактерических расстройств, имеющий дополнительные преимущества, – Анжелик® (1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона): он оказывает благоприятное влияние на артериальное давление, поддерживает стабильную массу тела, способствует профилактике остеопороза [18, 19]. Согласно данным исследования EURAS-HRT, пациентки, получающие препарат Анжелик®, реже обращались к терапевтам за дополнительной гипотензивной терапией в отличие от пациенток, получающих другую МГТ [20]. Назначение препарата Анжелик® в период ранней постменопаузы и его влияние на стабильность массы тела, отсутствие отрицательного влияния на липидный спектр крови, печеночные пробы, гемостаз, профилактику постменопаузального остеопороза хорошо

Самая главная выгода для женщин в постменопаузе, использующих МГТ, – это снижение общей смертности на 30%, если она (МГТ) начата в возрасте до 60 лет при длительности менопаузы до 10 лет, и на 50%, если МГТ начата в ранней менопаузе

изучены [21–23]. Памятуя о том, что «доза и продолжительность приема МГТ должны определяться целями лечения и вопросами безопасности в каждом случае индивидуально» [12], в январе 2015 г. был зарегистрирован препарат Анжелик® Микро (0,5 мг эстрадиола и 0,25 мг дроспиренона), направленный на купирование климактерических жалоб в виде вазомоторных симптомов у женщин с неудаленной маткой.

В работе Harlow S.D. et al. (2012) было показано, что, согласно классификации STRAW+10, целесообразнее начинать МГТ с низкой дозы (Анжелик®) и перейти на ультранизкую (Анжелик® Микро) дозу [24]. Период +1с, согласно STRAW+10 (3–6-летний период постменопаузы), характеризуется высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и низким уровнем эстрадиола (Е2).

Назначение препарата Анжелик® в период ранней постменопаузы и его влияние на стабильность массы тела, отсутствие отрицательного влияния на липидный спектр крови, печеночные пробы, гемостаз, профилактику постменопаузального остеопороза хорошо изучены

Как считают авторы [24], логично в этот период перейти на ультранизкие дозы. Данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) продемонстрировали выраженное улучшение самочувствия женщин, сопровождающееся снижением количества приливов уже через 2 недели от начала приема препарата Анжелик® Микро, а достижение выраженного эффекта отмечено к 6-й нед. по сравнению с плацебо [25]. Авторы отметили, что комбинация ультранизких доз препарата Анжелик® Микро не обладает гипотензивным эффектом, что характерно для препарата Анжелик® [25]. Все эти данные сочетаются с обновленными рекомендациями Международного общества по менопаузе 2013 г., в которых рекомендовано постепенное снижение дозы препаратов по мере увеличения возраста [26].

Таким образом, препарат Анжелик® Микро, имеющий самую низкую эффективную дозу для лечения вазомоторных симптомов, минимально влияет на организм, хорошо переносится и способствует улучшению качества жизни [27–29].

Учитывая вышеописанные рекомендации (переход на Анжелик® Микро в конце ранней стадии постменопаузы, которая может продолжаться от 3 до 6 лет после последней менструации), или в более позднем возрасте (если женщина принимает МГТ), нами были изучены данные липидного профиля, углеводного обмена и гемостазиограммы, а также данные ультразвукового исследования (УЗИ) матки и придатков; УЗИ молочных желез и маммографии (ММГ), а также кольпоскопии с проведением мазков на онкоцитологию или результатов жидкостной цитологии. Так как все анализируемые нами случаи приема препарата Анжелик® Микро были у пациенток, ранее принимавших МГТ, соответственно, нам удалось проследить динамику данных лабораторного и инструментального исследований.

Нами было проанализировано 37 случаев приема препарата Анжелик® Микро в течение года (при этом мы выражаем благодарность врачам женских консультаций г. Краснодара за предоставленную информацию о ряде случаев перехода на ультранизкую МГТ; Анжелик® Микро появился в аптечной сети в августе 2015 г.). Сразу отметим, что никаких изменений со стороны данных

Таблица 1. Динамика изменения липидного, углеводного обмена и показателей гемостаза у пациенток, использующих МГТ

Показатели	Анжелик® Микро		
	Перед переходом n = 27	Прием в течение года n = 23	Достоверность отличий, p
ИМТ, кг/м ²	26,3 ± 1,2	26,4 ± 1,7	p > 0,1
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 0,29	5,5 ± 0,37	p > 0,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,3 ± 0,11	2,3 ± 0,18	p > 0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 ± 0,26	3,6 ± 0,11	p > 0,1
ТГ, ммоль/л	0,8 ± 0,06	0,7 ± 0,12	p > 0,1
Глюкоза 0, ммоль/л	4,8 ± 0,46	4,7 ± 0,27	p > 0,1
Глюкоза +2, ммоль/л	5,7 ± 0,16	5,5 ± 0,18	p > 0,1
Инсулин 0, мЕД/л	10,2 ± 1,19	10,7 ± 1,26	p > 0,1
Инсулин +2, мЕД/л	23,7 ± 3,5	25,1 ± 2,9	p > 0,1
НОМА-IR	2,4 ± 0,05	2,48 ± 0,32	p > 0,1
Антитромбин III, %	127,4 ± 5,2	125,8 ± 4,9	p > 0,1
Фибриноген, г/л	3,7 ± 0,02	3,8 ± 0,11	p > 0,1

УЗИ матки и придатков (увеличение толщины эндометрия, изменение его структуры, увеличение объема яичников), УЗИ молочных желез (появление железистого компонента), ММГ (увеличение или появление маммографической плотности ткани молочной железы), а также по данным кольпоскопии и мазков на наличие атипических клеток нами выявлено не было. Еще часть пациенток (24 женщины) получают препарат Анжелик® Микро менее года (от 4 до 6 мес.). Таким образом, мы имеем 61 пациентку, которые перешли с более высоких доз МГТ на ультранизкие дозы. Кроме перечисленных выше исследований, мы определяли в динамике индекс массы тела (ИМТ), а также наличие или отсутствие побочных эффектов.

Данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) продемонстрировали выраженное улучшение самочувствия женщин, сопровождающееся снижением количества приливов уже через 2 недели от начала приема препарата Анжелик® Микро, а достижение выраженного эффекта отмечено к 6-й нед. по сравнению с плацебо

Необходимо отметить, что средний возраст наших обследованных составил 61,3 ± 3,7 года, длительность менопаузы у них была от 6 до 9 лет (в среднем 8,2 ± 2,1 года), а прием МГТ составил в среднем 5,9 ± 2,3 года.

Анализ изменения липидного, углеводного обмена и гемостазиограммы у пациенток, использующих препарат Анжелик® Микро в течение года, представлен в *таблице 1*. Статистическая обработка данных проводилась путем расчета средних значений и стандартного отклонения по каждому показателю, для сравнения средних значений использовался критерий Стьюдента.

Таким образом, достоверных отличий в показателях липидного и углеводного обмена после перехода с низких доз МГТ на ультранизкие выявлено не было. Показатели гемостазиограммы также достоверно не изменились. Как видно из таблицы, ИМТ на протяжении периода наблюдения достоверно не изменился.

Нами была проведена оценка возможных побочных эффектов, которые могли беспокоить пациенток в первые 3 мес. после перехода с низких доз МГТ на ультранизкие. Нами оценивались следующие показатели: появление при переходе на ультранизкие дозы МГТ тошноты, головной боли, подъема артериального давления (АД), наличие отеков, появление варикозного расширения вен, бессонницы, быстрой утомляемости, тревожности, лабильности настроения, возникшие головокружения. Кроме этого, оценивали состояние молочных желез: их напряжение, болезненность, увеличение. Данные по частоте побочных эффектов представлены в *таблице 2*.

Анализ побочных эффектов, беспокоящих пациенток в первые 3 мес. после перехода на ультранизкие дозы, показал, что все они связаны в основном с реакцией центральной нервной системы, что может быть обуслов-

Таблица 2. Частота побочных эффектов на фоне ультранизких доз МГТ (период перехода)

Побочный эффект	Пациентки, принимающие Анжелик® Микро, n = 61	
	абсол.	%
Тошнота	2	3,27
Головная боль	1	1,64
Повышение АД	2	3,27
Отеки	1	1,64
Варикозное расширение вен	-	-
Бессонница	1	1,64
Быстрая утомляемость	-	-
Тревожность	2	3,27
Лабильность настроения	2	3,27
Головокружение	1	1,64
Молочные железы:		
Напряжение	1	1,64
Болезненность	-	-
Увеличение	-	-

Пусть легкими будут годы!

- РЕГУЛИРОВАНИЕ ДОЗЫ¹
- СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ¹
- РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ (МГТ)¹

Анжелик® и Анжелик® Микро – это линейка препаратов для купирования климактерических симптомов для женщин в постменопаузе

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиол гемидриат, в пересчете на эстрадиол 1,0 мг, дроспиренон 2,0 мг.

Показания к применению:

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе с интактной маткой, не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации.
- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза.

Противопоказания: Беременность и период грудного вскармливания; 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; острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит

антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия); нелеченная гиперплазия эндометрия; выраженная гипертриглицеридемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, отосклероз, сахарный диабет. Эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при: наличии факторов риска развития тромбозов или тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деминерализованные кости, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперликемия, состояния, предполагающие развитие гиперликемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперликемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность; нелеченная гиперплазия эндометрия; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деминерализованные кости.

Анжелик® Низкодозированная МГТ с дополнительными^{2,4} преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона

Анжелик® Микро Ультранизкодозированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиола / 0,25 мг дроспиренона

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Также часто отмечаются эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, головная боль, вздутие живота, тошнота, локальные отеки, астеня, полип шейки матки, доброкачественные новообразования молочных желез, увеличение молочных желез, выделения из влагалища.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинать новую упаковку препарата Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывать целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Регистрационный номер: П N16023/01. Актуальная версия инструкции от 21.07.2016

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата

заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперликемия, состояния, предполагающие развитие гиперликемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперликемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К самым частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность, боли в области эягурии и боли в животе, ощущение дискомфорта в животе, боль в молочных железах (включая дискомфорт в области молочной железы), болезненность сосков молочной железы), кровотечения из половых путей. Нервные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения.

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 дозе 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 15.07.2016

¹ Archer DF, Schmitter Th, Schaeffers M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17-β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21(3): 227-235

² Archer DF, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*. 2005 Nov-Dec; 12(6): 716-27.

³ White WB, et al. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension*. 2006 Aug; 48(2): 246-53.

⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик® от 21.07.2016.

⁵ Дополнительная информация о препарате Анжелик®

Дроспиренон обладает антигиперкоагулянтной активностью, увеличивает выведение натрия и воды, что может предотвращать повышение артериального давления, массы тела, отеки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. После 12 недель применения препарата Анжелик® отмечается небольшое снижение артериального давления (систолического – в среднем на 2–4 мм рт.ст., диастолического – на 1–3 мм рт.ст.). Оказываемое влияние на АД более выражено у женщин с пограничной артериальной гипертензией. ²⁴

лено как сменой привычного ритма поступления экзогенных гормонов, так и с реакцией пациентки на смену препарата. Надо сказать, что все побочные эффекты были нивелированы к концу 1-го и началу 4-го мес. приема препарата. Отсутствие достоверных изменений

Для правильной оценки действия любых препаратов менопаузальной гормональной терапии мы рекомендуем как при начале использования МГТ, так и при переходе с более высоких доз на ультранизкие использовать ежедневный дневник пациентки, что способствует правильному анализу возможных побочных эффектов

лабораторных и инструментальных показателей, купирование побочных эффектов к концу 3-го месяца приема препарата Анжелик® Микро позволяет нам рекомендовать пациенткам переход на ультранизкие дозы МГТ в 6–8-летний период постменопаузального этапа согласно STRAW+10.

При этом необходимо отметить, что ни «мажущих» кровянистых выделений, ни возобновления «приливов» при переходе с Анжелик® на Анжелик® Микро не было отмечено ни у одной пациентки.

По нашему мнению, ключевыми факторами успешности использования менопаузальной гормональной терапии являются три позиции: отбор пациенток с учетом всех имеющихся показаний к назначению МГТ и противопоказаний, раннее начало МГТ и индивидуальный подход – персонализированная медицина, позволяющая вовремя перевести пациентку с низких доз МГТ на ультранизкие (Анжелик® Микро) и «лечить больного, а не болезнь», что всегда было характерно для России. Для правильной оценки действия любых препаратов менопаузальной гормональной терапии мы рекомендуем как при начале использования МГТ, так и при переходе с более высоких доз на ультранизкие использовать ежедневный дневник пациентки, что способствует правильному анализу возможных побочных эффектов, а также оценить вместе с пациенткой позитивное действие препаратов менопаузальной гормональной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Schneider HPG. The view of the International Menopause Society on The WHI / Взгляд Международного Общества по Менопаузе на исследование «Инициатива во имя здоровья женщин»/ *Climacteric*, 2002, 5(3): 211-216.
- Терапия эстрогенами и прогестагенами у женщин в пре- и постменопаузе. Заявление Североамериканского общества по менопаузе (NAMS). *Menopause*, 2003, 10: 6-12./ Therapy by estrogens and progestagens in women in pre- and post-menopause. Statement of the North American Menopause Society (NAMS). *Menopause*, 2003, 10: 6-12.
- Reitz C et al. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7: 137-52.
- Henderson VW. Three Midlife Strategies to Prevent Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. *Climacteric*, 2014, 17(Suppl 2): 38-46.
- Erickson KI et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 3017-22.
- Kobilo T et al. Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learn Mem*, 2011, 18: 605-9.
- de Villiers TJ et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*, 2013, 16: 203-204.
- Practical recommendations for hormone replacement therapy in peri- and postmenopause. Recommendations from an Expert Workshop 16-17 Feb 2004. *Climacteric*, 2004, 7: 210-216.
- Schierbeck LL, Reinmark L, Toftena CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. *BMJ*, 2012. DOI: 10.1136/bmj.e6409.
- The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause*, 2012, 19(3): 257-270.
- Kronos Longevity Research Institute. Hormone therapy has many favorable effects in newly menopausal women: Initial findings of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [press release]. October 3, 2012. N. Panay. *Climacteric*, 2012, 15: 511-512.
- de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*, 2013, 16: 203-204.
- Lobo R, Davis SR, De Villiers T. *Climacteric*, 2014, 17: 1-17.
- Baber RJ et al. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016, 19: 109-150.
- Fredi Kronenberg «Hot Flashes: Epidemiology and Physiology», department of Rehabilitation Medicine, Columbia University, College of Physicians & Surgeons, New York 10032, II part, 52-86.
- http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Committee_Opinions/Committee_on_Gynecologic_Practice/Hormone_Therapy_and_Heart_Disease.
- Freeman EW et al. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*, 2014 Jan 27, 21(9): 924-32.
- Archer D et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*, 2005, 12: 716-727.
- Ruebik A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric*, 2003 Oct 6, Suppl. 3: 49-54.
- Gude K. EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women taking HRT). FIGO, Rome, 2012.
- Warming L et al. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17 β -estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*, 2004, 7: 103-111.
- Modified from Archer D, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*, 2005, 12: 716-727.
- Norman RJ. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for perimenopausal and postmenopausal women: weight and body distribution (Cochrane review). In *The Cochrane Library*, 3, 2001. Oxford: Update software; Menopause. Vol 17, 2, 2010 Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 Position statement of the North American Menopause Society 2010.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*, 2012, 19(4): 387-95.
- Archer DF 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*, 2013, 21(3): 227-35.
- Updated 2013 IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 2013, 16: 316-337.
- Archer DF, Schmelter Th, Schaeffers 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.
- Genazzani AR, Schmelter T, Schaeffers M, Gerlinger C, Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 β -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*, 2013, 16: 490-498.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Анжелик® Микро. Регистрационный номер ЛП-002845, актуальная версия инструкции от 19.10.2015./Patient Information Leaflet for drug Angeliq®Micro. Registration Number LP-002845, current version of the leaflet dated 19.10.2015.



XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ Мать и дитя

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

27–30
СЕНТЯБРЯ
2016



Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

В РАМКАХ ФОРУМА:

III ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
ПО ВИЗУАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ
И ПЕРИНАТОЛОГИИ

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:
СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ
VI Научно-практическая конференция

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2016

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

+ ПРЕКУРСЫ (Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru)

Заявки на доклады принимаются до 1 июля

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ «Мать и Дитя» (Москва, 27–30 сентября 2016 г.)

• Модернизация здравоохранения: основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности:

- › роль перинатальных центров в повышении доступности, эффективности и качества помощи женщинам и детям;
- › перинатальные потери — профилактика и аудит;
- › управление качеством организации медицинской помощи.

• Непрерывное профессиональное медицинское образование: время перемен.

• Демография и репродуктивное здоровье женщин:

- › планирование семьи;
- › репродуктивное поведение молодежи;
- › контрацепция в современных условиях.

• Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии на основе достижений молекулярной и клеточной биологии:

- › современные молекулярно-генетические предикторы основных заболеваний новорожденных.

• Неотложные состояния в акушерстве:

- › тромбозмимические осложнения, диагностика и лечение;
- › лечебная тактика при вращении плаценты.

• Инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии:

- › инфекции, передаваемые половым путем;
- › акушерский сепсис — актуальность, особенности диагностики и клиники;
- › профилактика преждевременных родов у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями;
- › антибиотик и антибиотикорезистентность основных бактериальных возбудителей в акушерстве, гинекологии и неонатологии.

• Невынашивание беременности и преждевременные роды:

- › инфекция как причина невынашивания беременности;
- › аутоиммунные причины невынашивания беременности;
- › синдром задержки развития плода.

• Преэклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема:

- › новые данные о патогенезе преэклампсии;
- › полиорганная недостаточность при преэклампсии и эклампсии;
- › лечение преэклампсии.

• Дискуссионные и нерешенные вопросы в неонатологии: инфекции, питание, диагностика основных заболеваний:

- › орфанные заболевания новорожденных, современные принципы лечения;
- › обменные заболевания новорожденных;
- › иммунотерапия основных патологических состояний у новорожденных;
- › клинический аудит в неонатологии.

• Неонатальная хирургия:

- › современные подходы к эндоскопическому оперативному лечению;
- › неонатальная анестезиология, новые подходы и современная тактика.

• Перинатальный консилиум.

• Выжаживание детей с экстремальной, очень низкой и предельной массой тела при рождении.

• Детская гинекология: нерешенные вопросы.

• Оперативная гинекология:

- › новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы;
- › альтернативные методы лечения трубной беременности.

• Гинекологическая эндокринология:

- › гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы;
- › профилактика синдрома поликистозных яичников;
- › возможности таргетной терапии в гинекологии — надежды и разочарования.

• Онкогинекология.

• Напитки и молочные железы.

• Бесплодие в браке:

- › новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий;
- › сохранение мужского репродуктивного здоровья.

Контактная информация:

Участие в научной программе:

Игорь Иванович Баранов

e-mail: i_baranov@oparin4.ru

тел.: +7 (495) 438-94-92

тел.: +7 (495) 438-77-44

Регистрация делегатов:

Мария Сизова

e-mail: reg@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

моб.: +7 (926) 646-51-66

Участие компаний:

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)

моб.: +7 (903) 718-41-83

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов:

Светлана Марканова

e-mail: hotel@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 120)

моб.: +7 (926) 095-29-02

МЕДИ Экспо

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@mediexpo.ru

ПРЕДРАКОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Истинным предраковым состоянием являются неопластические изменения эпителия (цервикальные интраэпителиальные неоплазии, CIN). Причиной развития неопластических процессов считается вирус папилломы человека.

Ключевые слова: предрак шейки матки, интраэпителиальные неоплазии, вирус папилломы человека, папиллома-вирусная инфекция.

E.A. MEZHEVITINOVA, MD, P.R. ABAKAROVA, PhD in medicine, Y.S. KHLEBKOVA

Scientific center for obstetrics, gynecology and perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow

PRECANCEROUS CERVICAL LESIONS. Treatment approach

Neoplastic epithelial changes (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) can be precancerous. Human papillomavirus is considered to be the cause of neoplastic processes.

Keywords: precancerous conditions of the cervix, intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, papillomavirus infection.

Доказано, что заболевания шейки матки, в т. ч. рак шейки матки, ассоциированы с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Именно длительная персистенция ВПЧ в тканях органов нижнего отдела генитального тракта провоцирует развитие предраковых и раковых процессов шейки матки. Раннее выявление изменений эпителия, обусловленных ВПЧ, для предотвращения развития предрака и рака шейки матки осуществляется с помощью скрининга (основные методы – цитологическое исследование и ВПЧ-тест).

Предрак шейки матки

Клиническая картина. CIN шейки матки и преинвазивная карцинома не имеют характерной клинической картины, как правило, протекают бессимптомно. Жалобы обусловлены сопутствующей гинекологической патологией. Выявление CIN – сложный процесс, т. к. она может располагаться на визуально не измененной шейке матки или сочетаться с фоновыми процессами. Четкой связи обнаружения CIN с макроскопическими изменениями шейки матки, такими как, например, эктопия, не существует. Чаще отмечается сочетание CIN с лейкоплакией шейки

**CIN ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НАРУШЕНИЯМИ
В СТРОЕНИИ КЛЕТОК И СЛОЕВ ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ.
ИЗМЕНЕННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ СТАНОВЯТСЯ
АТИПИЧНЫМИ – КРУПНЫМИ, БЕСФОРМЕННЫМИ,
С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЯДРАМИ И ИСЧЕЗНОВЕНИЕМ
РАЗДЕЛЕНИЯ ЭПИТЕЛИЯ НА СЛОИ.
МКБ-Х – ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ N 87.0-9**

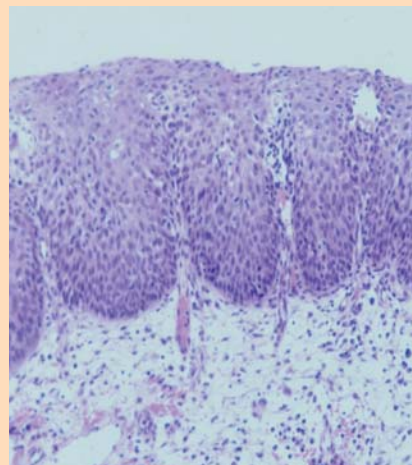
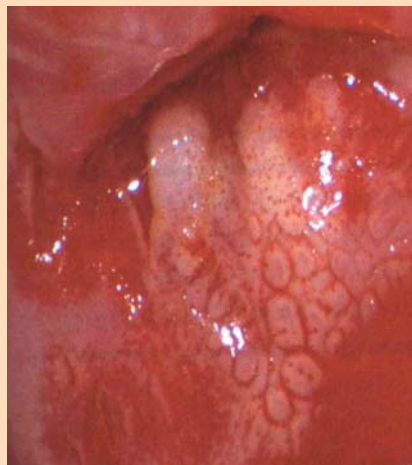
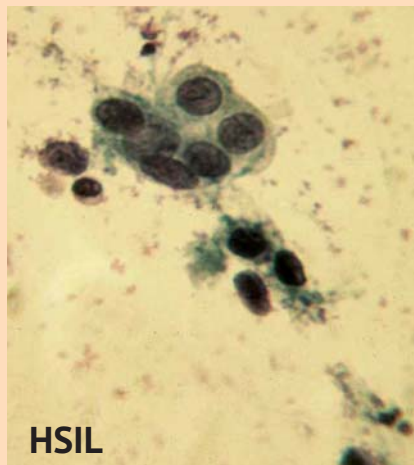
		ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ				
		Низкая степень		Высокая степень		
		Цервикальная интраэпителиальная неоплазия				
		1 ст.	2 ст.	3 ст.	CIS	Микро- инвазивная карцинома
Норма	Койлоцитоз	Слабая дисплазия	Умеренная дисплазия	Выраженная дисплазия		

матки, а также с плоскими и инвертированными кондиломами.

Диагностика. Диагноз предракового состояния ставится при проведении комплексного обследования: цитологического, кольпоскопического, биопсии, выскабливания цервикаль-

ного канала с последующим гистологическим исследованием. Основным методом диагностики предраковых состояний шейки матки является гистологическое исследование патологически измененных участков шейки матки.

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ЦИТОЛОГИЕЙ, ГИСТОЛОГИЕЙ И КОЛЬПОСКОПИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ



Предраковые процессы и зона трансформации

Кольпоскопическое исследование дает возможность выявить изменения, позволяющие отличить норму от патологии и тяжелую патологию от легкой; причем тяжелую дисплазию легче отличить от легкой, чем легкую дисплазию от нормы. Кроме того, одна кольпоскопическая картина может по-разному трактоваться разными врачами, это зависит от их квалификации.

Нормальная зона трансформации отличается от ненормальной наличием ацетобелого эпителия, кровенос-

ных сосудов и их реакцией на обработку шейки матки раствором уксусной кислоты. Для проявления ацетобелого эпителия раствор 3–5%-ной уксусной кислоты должен действовать в течение 1–2 мин. Чем быстрее проявляется ацетобелый эпителий и чем более он плотный, тем тяжелее патология. Степень изменения ацетобелых участков – единственный критерий, статистически связанный со степенью тяжести процесса. Наиболее тяжелые поражения чаще всего выявляются в зоне перехода многослойного плоского эпителия в

цилиндрический. Зона ацетобелого эпителия после обработки 0,5%-ным раствором йода всегда йод-негативна и имеет четкие контуры

Кольпоскопия и межкапиллярные расстояния

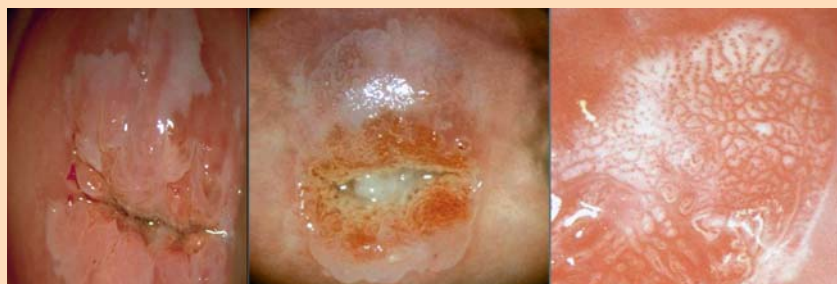
Вовлеченные в диспластический процесс сосуды формируют своеобразную сетку в виде плиточной мозаики и образуют пространства, окруженные сосудами. Эти пространства могут быть большими или маленькими, округлыми или многоугольными, одинаковой или разной формы.

Кольпоскопия и сосудистый рисунок

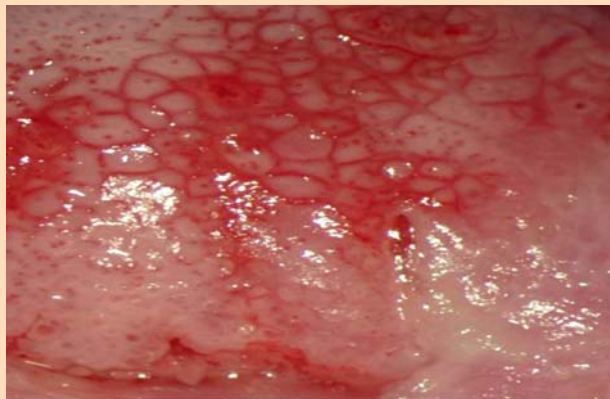
В очаге CIN сосуды не сливаются между собой. Метапластический эпителий полностью заполняет складки цилиндрического эпителия. По мере пролиферации многослойного плоского эпителия участки цилиндрического эпителия и его сосуды сдавливаются. Расстояние между капиллярами увеличивается, питание эпителия нарушается. Дальнейшая пролиферация невозможна без развития васкуляризации. Наступает биологическое равновесие, и поэтому даже при отсутствии лечения CIN 3 может существовать несколько лет. Опухоль стимулирует рост капилляров, что, в свою очередь, обеспечивает ее метаболические потребности и возможность дальнейшего роста. Атипичные сосуды не ветвятся.

КОЛЬПОСКОПИЯ И МЕЖКАПИЛЛЯРНЫЕ РАССТОЯНИЯ

- Сосуды могут быть нежными и слегка извитыми или грубыми и сильно извитыми
- При CIN 1 изменения могут не визуализироваться или появляться нежной мозаикой с одинаковыми по форме межсосудистыми участками



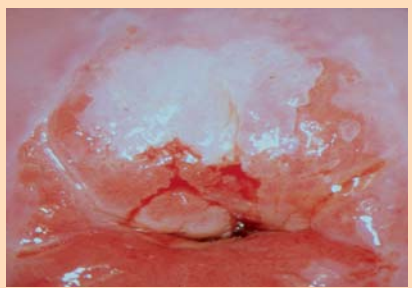
- CIN 2 и CIN 3 представляют собой мозаику с грубыми разнокалиберными сосудами и разными по форме межсосудистыми участками
- Пунктация (нежная и грубая) и мозаика (нежная и грубая) обусловлены некоторыми интраэпителиальными изменениями без малигнизации



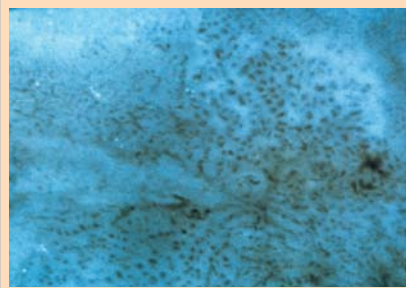
Ацетобелый эпителий при HSIL (CIN 2)



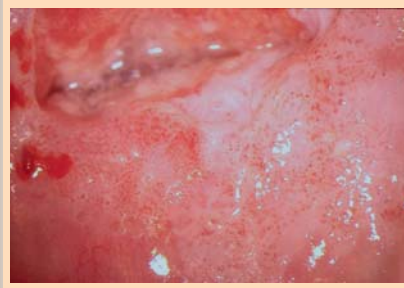
Ацетобелый эпителий при HSIL (CIN 3)



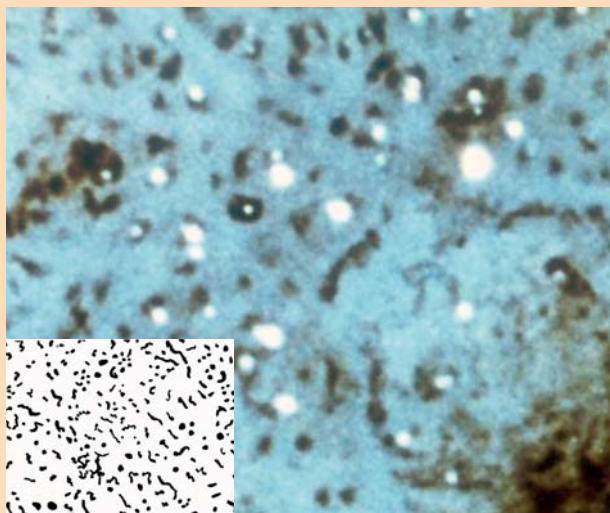
Пунктация при CIN 1 и CIN 2



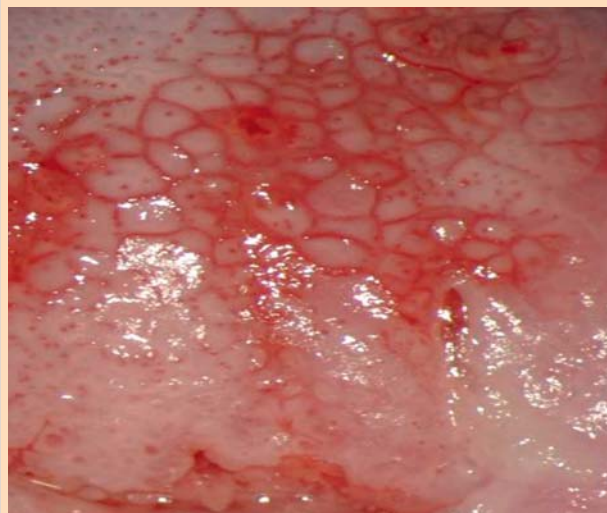
Ацетобелый эпителий при HSIL (CIN 3)



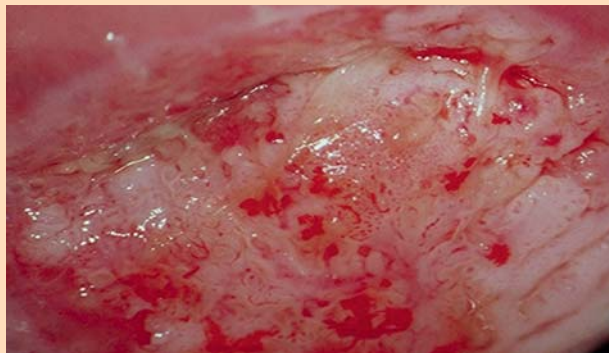
Пунктация при CIN 1 и CIN 2



HSIL (CIN 3)



АТИПИЧЕСКИЕ СОСУДЫ ПРИ РАКОВОМ ПОРАЖЕНИИ ШЕЙКИ МАТКИ



Предраковые процессы и кольпоскопическая картина

Главная задача врача при проведении кольпоскопии – выявить участки измененного эпителия, взять биопсию из очагов, где предполагается CIN 2–3 или инвазивный рак и определиться в необходимости выскабливания цервикального канала.

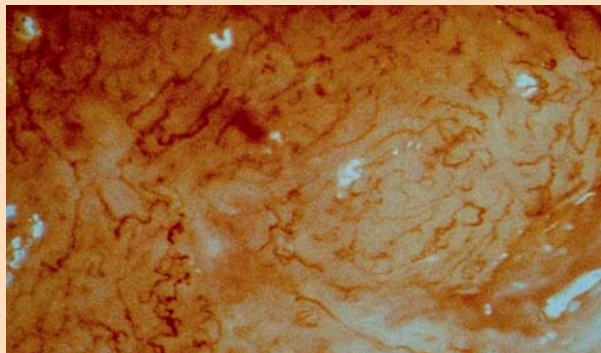
Еще недавно существовало противоречие по нескольким аспектам диагностики и ведения цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Вопрос о необходимости хирургического лечения при CIN 3 не ставился. Активно обсуждался вопрос о возможности консервативного лечения женщин с CIN 2 и тактике ведения женщин при CIN 1. В структуре цервикальной патологии граница между предраковыми и доброкачественными поражениями может быть проведена между CIN 1 и CIN 2–3.

В классификации Бетесда, разработанной в 1988 г., выделяют плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени (squamous intraepithelial lesions low and highgrade – L-SIL и H-SIL) и инвазивный рак. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени включают изменения, связанные с папиллома-вирусной инфекцией (ПВИ) и слабой дисплазией (CIN 1), а высокой степени – умеренную дисплазию (CIN 2), тяжелую дисплазию (CIN 3) и внутриэпителиальный рак.

Поражения легкой степени (L-SIL)

Подавляющее большинство L-SIL развивается на фоне инфицирования высокоонкогенными типами ВПЧ, чаще всего ВПЧ 16. Большинство женщин с L-SIL инфицированы более чем одним типом ВПЧ. На ранних стадиях своего развития L-SIL является обратимым заболеванием, у большей части женщин (91%) может произойти регресс в течение последующих 3 лет. CIN 1 чаще всего представляет собой проявление продуктивной вирусной инфекции, обладает низким злокачественным потенциалом и редко требует лечения. Риск CIN 2 или более тяжелых изменений невелик и составляет примерно 28%. Рекомендовано консервативное лечение и контроль цитологического мазка 1 раз в 6 мес. или/и ДНК ВПЧ 1 раз в год. При трижды отрицательных результатах проводится стандартный скрининг.

ШТОПОРООБРАЗНЫЕ СОСУДЫ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ



Консервативная терапия

Антибактериальные средства назначаются местно, парентерально и перорально. Обязательна коррекция нарушенного биоценоза влагалища при проведении антибактериальной терапии. С этой целью назначаются зубиотики (бактериальные биологические препараты), содержащие живые культуры микроорганизмов из флоры человека, например бифидобактерии бифидум, лактобактерии ацидофильные и др. Течение ПВИ во многом зависит от состояния иммунной системы. В 70–80% случаев оно может быть транзитным, и тогда наблюдается спонтанное очищение пораженной ткани от ВПЧ. Столь благоприятный исход возможен у молодых женщин с нормальным состоянием иммунной системы. В 20–30% случаев при ВПЧ-инфекции наблюдается прогрессирование заболевания. После элиминации вируса у части женщин сохраняются субклинические проявления инфекции, которые могут переходить в клиническую фазу у женщин с нарушением иммунитета. Наиболее неблагоприятное течение – персистирующее. При этом ВПЧ «обманывает» иммунную систему макроорганизма, что позволяет ему длительно персистировать ввиду своих эволюционно приобретенных особенностей – репликационный цикл ограничен эпителием, нет виремии, цитолиза воспаления, имеется локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков.

Персистенция ПВИ – выявление одного и того же высокоонкогенного типа ВПЧ (трехкратно) на протяжении длительного периода времени (3 года) опасна в отношении развития CIN. При нарушениях механизмов контроля пролиферации ВПЧ-инфекция переходит в субклиническую и клиническую стадию. Так как состояние иммунной системы во многом определяет характер течения ВПЧ-инфекции, для повышения эффективности лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний целесообразным является применение медикаментозной противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Используются такие препараты, как Изопринозин, полисахариды побегов *Solanum tuberosum* и др. Изопринозин обладает противовирусным, иммуномодулирующим действием и может использоваться как самостоятельный препарат при легкой степени CIN. Из местных комбинированных антибактериальных средств применяются вагинальные суппозитории, таблетки (метронидазол, тиоконазол, миконазола нитрат и др.).

ИЗОПРИНОЗИН ДЕЙСТВУЕТ В ТРЕХ НАПРАВЛЕНИЯХ:



Источник: Инструкция по медицинскому применению Изопринозина РУ П №015167/01 от 11.02.2010.

Для лечения и ликвидации CIN нет преимущественного метода консервативной терапии. Тщательный цитологический контроль и возможное последующее кольпоскопическое наблюдение без активного лечения – предпочтительная тактика ведения пациенток с CIN 1. Но она не лишена некоторого риска, т. к.:

- существует возможность того, что имеется поражение тяжелой степени, которое не было правильно диагностировано;
- характерным является то, что поражения тяжелой степени могут развиваться в период наблюдения;
- невозможно проводить дальнейшее наблюдение.

Активное ведение женщин с CIN 1 рекомендуется в следующих случаях:

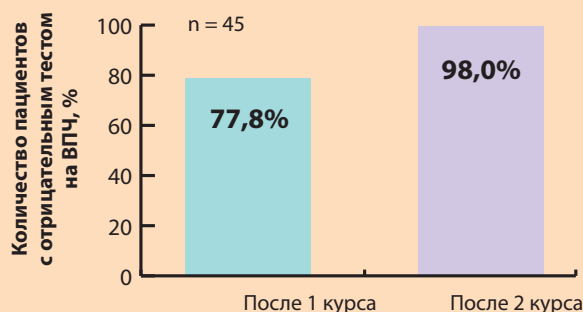
- неудовлетворительная кольпоскопическая картина;
- обширные повреждения;
- длительность течения CIN 1 (>18 мес.);
- возраст старше 35 лет;
- невозможность дальнейшего наблюдения.

Поражения тяжелой степени (H-SIL)

У 70–75% женщин с H-SIL при гистологическом исследовании диагностируется CIN 2–3 и у 1–4% – инвазивный рак. Если CIN 2–3 подтверждена биопсией, то имеется повышенный риск развития инвазивного рака и пациентка должна быть пролечена.

Рекомендована эксцизия следующими методами: холодный нож, лазерная конизация, петлевая электроэксцизия.

ПРИ СОБЛЮДЕНИИ ПОЛНОГО КУРСА ИЗОПРИНОЗИНА В 98% СЛУЧАЕВ ЭЛИМИНИРУЕТСЯ ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА (ВПЧ)

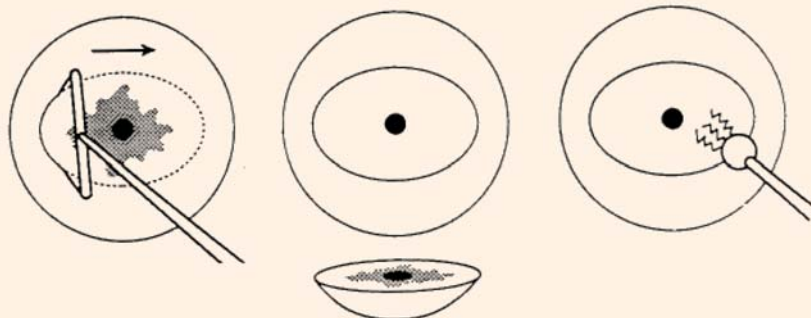


Изопринозин назначали в комбинированном лечении дисплазии шейки матки по 3 г/сут 10 дней повторными курсами.

Интервал между курсами – 10 дней.

Источник: Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В., Козаченко В.Л., Никогосян С. Гинекология, 2005, 7: 170–174.

ПРОЦЕДУРА ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПЕТЛЕВОЙ ЭКСЦИИ (LEEP) ПОРАЖЕНИЯ ВНЕШНЕЙ ЧАСТИ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ОДНОРАЗОВОМ ПРОПУСКЕ



Электрохирургия заболеваний
нижнего генитального тракта,
связанных с ВПЧ, 1992 г.

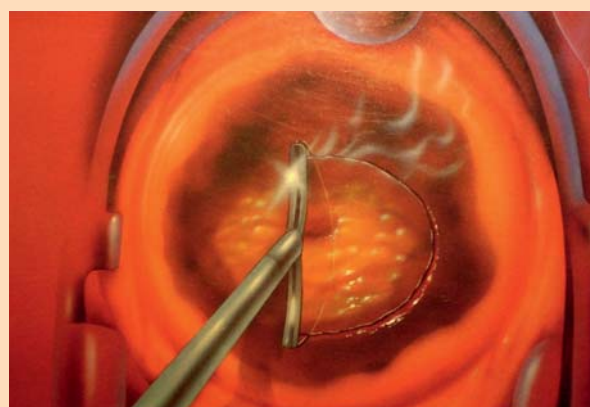
Абляция применима только в тех случаях:

- когда зона трансформации визуализируется полностью;
- нет признаков атипии желез;
- нет признаков инвазивных поражений;
- нет расхождений между данными кольпоскопического, цитологического и гистологического исследований.

Когда эксцизия проводится с лечебной целью, необходимо приложить все усилия, чтобы удалить пораженный участок одним куском. Удаление ткани должно происходить на глубину более 6 мм. Гистологический отчет должен содержать информацию о размере образца и состоянии резецированных краев в отношении интраэпителиального или инвазивного поражения.

У женщин старше 50 лет с неполной эксцизией и CIN по краю эндоцервикса высока вероятность рецидива. В связи с этим необходимо проведение адекватного цитологического контроля за эндоцервиксом.

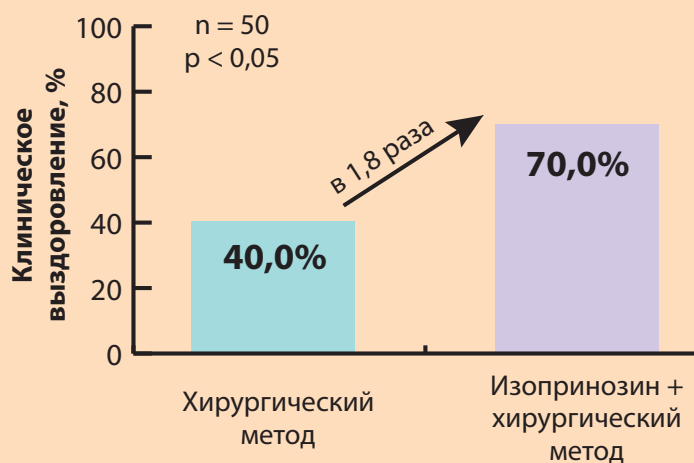
Эпителизация шейки матки после конизации и эксцизии происходит в течение 2–3 мес. Возможные осложнения – ранние (кровотечения в момент операции, нарушения менструальной функции, цервициты) и поздние (стенозирование канала шейки матки, эндометриоз, рецидивы, укорочение шейки матки и цервикального канала с развитием хронических воспалительных процессов верхних отделов гениталий) требуют профилактики и лечения. В качестве восстановительного и противорецидивного лечения применяется инозин пранобекс (Изопринозин), имеющий противовирусное и иммуномодулирующее действие. Препарат назначается в дозе по 50 мг/кг/сутки, разделенной на 3–4 приема в течение 10 дней. Далее 10 дней перерыв, 2–3 курса.



Особенности диагностической и лечебной тактики ведения CIN у беременных (ASCCP, 2006):

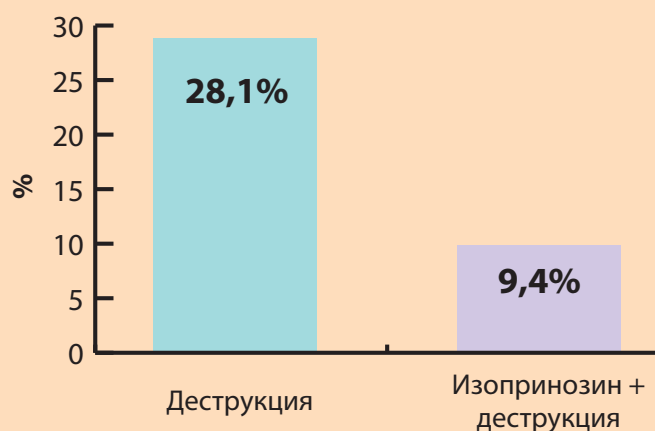
- на ранних сроках беременности у женщин с гистологически подтвержденным диагнозом CIN 2–3 допустимо проведение кольпоскопического и цитологического исследования с интервалом каждые 12 нед.;
- биопсия или диагностическая эксцизия рекомендуется только в том случае, когда возникает подозрение на инвазивный рак и только в условиях стационара (повышен риск кровотечения и прерывания беременности);
- повторное исследование рекомендуется через 6 нед. после родов;
- активное лечение беременной пациентки допустимо только при инвазивном раке.

**ПРИ ПОЛНОМ КУРСЕ ИЗОПРИНОЗИН ПОЗВОЛЯЕТ
УВЕЛИЧИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ТЯЖЕЛОЙ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ В 1,8 РАЗА
ПО ДАННЫМ КОЛЬПОСКОПИИ**



Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б., Турчанинов Д.В. // Гинекология 2012, Т. 14, №4, С. 62-66.
Клиническое выздоровление у больных с тяжелой дисплазией шейки матки (CIN II-III) в зависимости от метода лечения через 4 мес. По данным кольпоскопии

**ПРИ СОБЛЮЖДЕНИИ ПОЛНОГО КУРСА ТЕРАПИИ
ИЗОПРИНОЗИНА В 3 РАЗА УМЕНЬШАЕТСЯ ЧАСТОТА
РЕЦИДИВОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПВИ**



Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // РМЖ 2007. Том 16. №3. С.14

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».

За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валовая, дом 35.
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235. www.teva.ru

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ

25 ноября 2016, Москва

Научно-практическая конференция

Лабораторная медицина 2016: будущее и новации

Председатель конференции

М. Г. Вершинина - заведующая лабораторным корпусом ФГБУ "ЦКБП" УДП РФ,
заведующая курсом клинической лабораторной диагностики кафедры семейной
медицины ФГБУ ДПО "ЦГМА" УДП РФ.

В программе конференции:

- Новые подходы в лабораторной оценке системных воспалительных реакций
- Современные и инновационные методы лабораторной диагностики нарушения иммунитета
- Современные подходы к организации лабораторной диагностики сепсиса в многопрофильном стационаре
- Выявление основных возбудителей гнойно-септических инфекций и генов
- Инновационный метод персонифицированной диагностики регенераторного потенциала кожи
- Система поддержки принятия решений и лабораторные информационные системы
- Системы автоматизации преаналитического этапа, как инструмент снижения лабораторных ошибок

Место проведения:

г. Москва, ФГБУ «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» УДП РФ,
г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д.15, Проходная №2, Главный корпус (№1).

Регистрация и начало работы выставки в 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация: на сайте www.eecmedical.ru,
по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам:

+7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В статье представлены данные о частоте ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ) патологии в мире, Европе и РФ, увеличивающейся ежегодно. Отражены наиболее часто встречающиеся патологические состояния, вызванные вирусом папилломы человека. Подчеркнуто, что проблема ВПЧ-ассоциированных заболеваний касается не только женщин, но и мужчин. При этом наиболее частые типы онкогенных вирусов, вызывающих злокачественную патологию репродуктивной системы, – 16-й и 18-й. Применительно именно к этим двум типам вирусов созданы вакцины, которые обеспечивают профилактику рака шейки матки. Квадривалентная вакцина эффективна при поражениях наружных половых органов и влагалища в виде кондилом. В статье представлены первые результаты ВПЧ-вакцинации в разных странах мира, которые свидетельствуют о ее высокой эффективности при аногенитальных кондиломах и предраковых изменениях шейки матки, которые значительно снизились в популяции таких стран, как Австралия, Германия, Швеция и др. Обсуждаются вопросы о побочных явлениях, связанных с применением обеих вакцин. На сегодняшний день, по данным проводимых обзорных исследований, у женщин и мужчин не установлено проблем с безопасностью применения как четырехвалентной, так и бивалентной вакцины.

В настоящее время вакцинация против ВПЧ включена в национальные программы иммунизации в 60 странах мира, в т. ч. в 6 странах внедрена вакцинация мальчиков.

В декабре 2014 г. FDA одобрила новую вакцину Гардасил-9 как для девушек и женщин, так и для мальчиков, для профилактики предраковых поражений и рака репродуктивных органов, эффективность которой подтверждена результатами международных многоцентровых исследований.

Ключевые слова: ВПЧ-инфекция, предрак и рак шейки матки, влагалища и вульвы, анальный рак у женщин, у мужчин, вакцины против ВПЧ и рака шейки матки, влагалища, вульвы и ануса, эффективность вакцин, вакцина Гардасил-9.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, Prof., M.D. ZARDIASHVILI, Y.S. KHEBKOVA, M.E. NEKRASOVA

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

VACCINATION AGAINST HPV-ASSOCIATED DISEASES AND CERVICAL CANCER: THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS

The article presents data about the frequency of the human papilloma virus associated pathology in the world, Europe and the RF increasing each year. The most frequently occurring pathologic states caused by human papilloma virus are provided. It was stated that the problem of HPV-associated diseases concerns not only women but men. The most frequent types of oncogenic viruses causing the malignant pathology of the reproductive system are Type 16 and 18 viruses. Vaccines providing prevention of the cervical cancer are developed for these two types of viruses. The quadrivalent vaccine is effective with respect to lesions of the female genital organs and of the vagina in the form of condylomas. The article demonstrates the first results of HPV-vaccines in various countries of the world that testify about its high effectiveness for anogenital condylomas and precancer cervical changes, that considerably reduced in populations of such countries as Australia, Germany, Sweden etc. Issues on side effects related to application of both vaccines are discussed. Currently according to the conducted survey studies no safety problems were established for women and men when using quadrivalent as well as bivalent vaccines.

Currently vaccination against HPV is included in national immunization programs in 60 countries of the world, including 6 countries where vaccination of boys is implemented.

In December 2014, FDA approved the new vaccine Gardasil-9 for girls and women as well as for boys for prevention of precancer lesions of reproductive organs the effectiveness of which is confirmed by results of international multi-center studies.

Keywords: HPV-infection, cervical, vaginal and vulvar precancer and cancer, anal cancer in women, in men, vaccines against HPV and cervical, vaginal, vulvar and anal cancer, vaccine effectiveness, vaccine Gardasil-9.

В настоящее время доказано, что инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) достоверно связана с развитием рака органов репродуктивной системы у женщин [1–3].

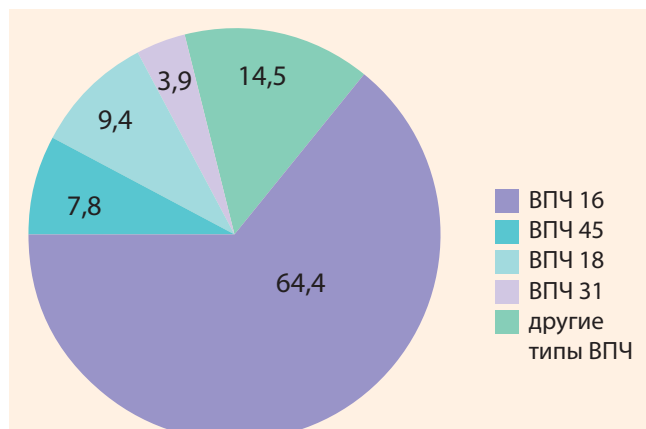
ВПЧ-ассоциированные заболевания составляют более 5% в структуре общей онкологической заболеваемости в РФ. Количество впервые выявленных ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований в России состав-

ляет 23 333 человека; на учете находятся более 200 000 таких пациентов [4].

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место среди злокачественных опухолей женского населения мира, ежегодно от этого тяжелого заболевания умирает более 270 000 женщин.

В России и Восточной Европе преобладающее большинство всех случаев РШМ вызвано ВПЧ 16-го и 18-го типа (рис. 1) [5].

Рисунок 1. Распространенность типов ВПЧ в России и Восточной Европе



Известно, что онкогенные типы ВПЧ могут вызывать такие заболевания, как:

- цервикальные интраэпителиальные неоплазии,
- интраэпителиальные неоплазии вульвы и влагалища,
- аногенитальные кондиломы,
- анальные интраэпителиальные неоплазии,
- анальный рак,
- рак ротовой полости и гортани,
- рецидивирующий респираторный папилломатоз.

По данным литературы, ВПЧ инфицировано около 660 млн человек во всем мире. Таким образом, ВПЧ может рассматриваться как одна из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем, и при-

чина 5,2% случаев всех злокачественных заболеваний как у мужчин, так и женщин (рис. 2) [6, 7].

Из всех онкологических заболеваний женского генитального тракта 5% приходится на ВПЧ-ассоциированный рак вульвы и влагалища, составляющий 40 000 случаев в год. Следует отметить, что в настоящее время специального скрининга для выявления ВПЧ-пораженных тканей влагалища не разработано.

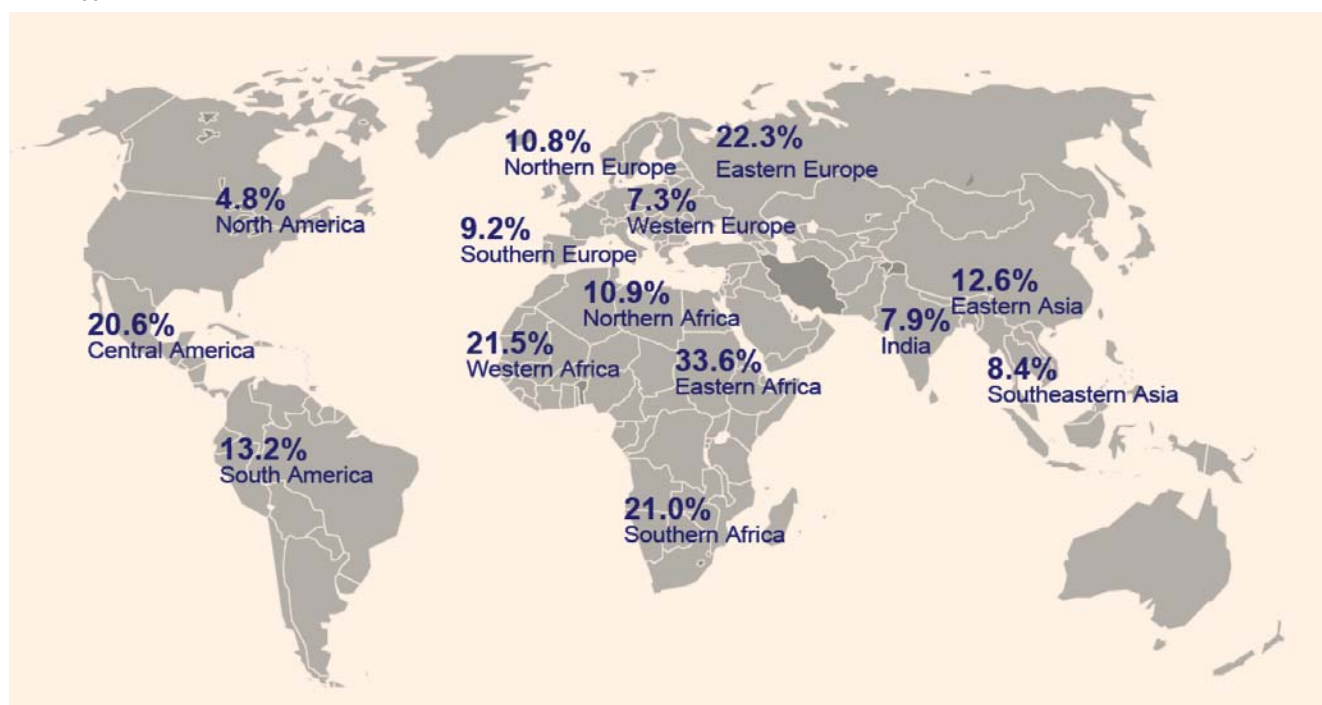
Ежегодно в мире выявляется 100 000 случаев анального рака (40 000 у мужчин и 60 000 у женщин). Этот вид злокачественной патологии является следствием анальной интраэпителиальной неоплазии, которая также часто обусловлена ВПЧ-инфекцией. Анальные интраэпителиальные неоплазии нередко (у 23,3% пациенток) сочетаются с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени выраженности.

Рак шейки матки занимает второе место среди злокачественных опухолей женского населения мира, ежегодно от этого тяжелого заболевания умирает более 270 000 женщин

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире диагностируется 400 000 случаев рака ротовой полости и глотки. К сожалению, 223 000 пациентов умирают от этой тяжелой патологии, которая почти у каждого 4-го больного обусловлена папиллома-вирусной инфекцией.

Мужчины не только являются переносчиками ВПЧ-инфекции, но и страдают от заболеваний, вызванных ВПЧ.

Рисунок 2. Глобальная распространенность ВПЧ у женщин с нормальными результатами цитологического исследования: метаанализ 1а



Так, по данным статистики, у 73% мужчин выявляется ВПЧ-инфекция гениталий, проявляющаяся в развитии аногенитальных кондилом, которые могут явиться фоном для возникновения рака наружных половых органов и анального рака [8].

Основой профилактики ВПЧ-ассоциированных патологических состояний, и в первую очередь РШМ, является вакцинация, благодаря которой открылись новые горизонты в борьбе с онкозаболеваниями.

В России вакцины против ВПЧ зарегистрированы и применяются с 2007 г. Это четырехвалентная вакцина (Гардасил) и двухвалентная вакцина (Церварикс). Согласно последней инструкции (2014), двухвалентная вакцина (против ВПЧ 16-го и 18-го типа) защищает от РШМ, рака вульвы, влагалища (плоскоклеточный, аденокарцинома), цервикальных интраэпителиальных неоплазий различных степеней (а также вульварной и вагинальной интраэпителиальной неоплазии), ASC-US и от персистирующей ВПЧ-инфекции. Вакцинация рекомендована девочкам и женщинам от 9 до 45 лет.

Согласно инструкции 2014 г., четырехвалентная вакцина (против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типа) защищает от РШМ, рака вульвы, влагалища, анального рака, аногенитальных кондилом, цервикальной, анальной, вульварной и вагинальной интраэпителиальных неоплазий и аденокарциномы in situ. Рекомендована девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет, а также мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет.

Основой профилактики ВПЧ-ассоциированных патологических состояний, и в первую очередь РШМ, является вакцинация, благодаря которой открылись новые горизонты в борьбе с онкозаболеваниями

Таким образом, вакцинация обеспечивает эффективную защиту против наиболее опасных типов ВПЧ, которые являются причиной тяжелых ВПЧ-ассоциированных поражений и РШМ. Вакцинация предотвращает инфици-

рование при первом половом контакте, вследствие этого наибольшая ее эффективность наблюдается при вакцинации еще до начала половой жизни. Вакцинация эффективна для профилактики ВПЧ-инфекции и заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в т. ч. предрака (цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени выраженности) и РШМ [9].

Важные данные по снижению заболеваний шейки матки среди вакцинированных были получены в Австралии. По итогам первых 3 лет (2007–2009) национальной программы вакцинации против ВПЧ выявлено снижение частоты предраковых поражений шейки матки (CIN II-III) на 38% в популяции девушек до 18 лет

По мнению экспертов, эффективность обеих вакцин для защиты от РШМ одинаково высока и составляет от 96 до 98% (анализ данных литературы 2010–2014 гг.). Из этого следует, что открытие роли ВПЧ в генезе предрака, РШМ и рака других половых органов позволило поставить эти заболевания в ряд вакцинопредотвратимых заболеваний.

Эпидемиологические данные о распространенности РШМ свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция играет лидирующую роль в развитии онкологической патологии женских половых органов. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко внедряется в различных странах мира [10–12].

К настоящему времени уже в 6 странах мира внедрена вакцинация мужчин (Австралия, Канада, США, Новая Зеландия, Австрия, Исландия). Не вызывает сомнений, что число стран, в которых внедряется вакцинация мальчиков и мужчин, будет ежегодно увеличиваться.

Существуют трехдозовые (0–2–6 месяцев) и двухдозовые (0–6 месяцев) схемы вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний. По данным ВОЗ, двухдозовая вакцинация не менее эффективна, чем трехдозовая схема.

Таблица 1. Ранние результаты эффективности программ вакцинации с использованием четырехвалентной ВПЧ-вакцины

	Australia	New Zealand	Denmark	Sweden	USA	Germany
Тип программы (год начала)	На базе школ и клиник (2007)	На базе школ и клиник (2008)	На базе клиник (2008–2009)	На базе клиник (2006–2007)	На базе клиник (2006)	На базе клиник (2007)
Охват (девушки)	83%	52%	85%	32%	32%	40%
Снижение АК среди девушек	93%	63%	90%	41%	35%	47%
Снижение поражений высокой степени риска	Да	-	Да	-	-	-
Снижение распространенных ВПЧ-типов (вакцинных)	67%	-	49%	-	56%	-
Популяционный эффект среди мужчин	+++	++	Слишком рано	±	+	-

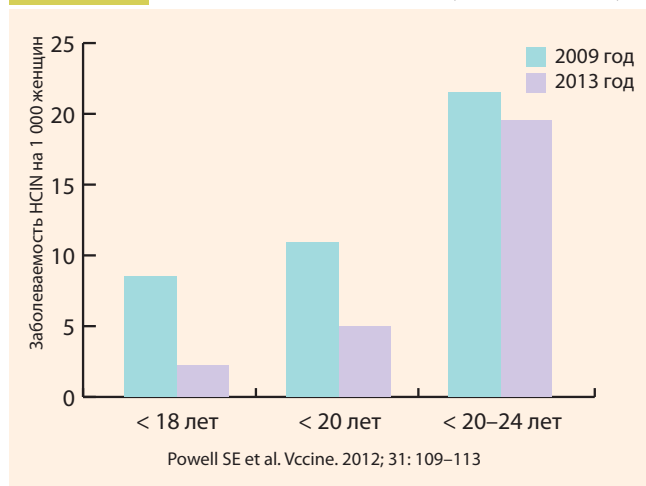
Brotherton J et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet 2011; 377: 2085–9

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВПЧ-ВАКЦИНАЦИИ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Первые результаты ВПЧ-вакцинации были оценены по заболеваемости аногенитальными кондиломами у женщин таких стран, как Австралия, Новая Зеландия, США, Швеция, Германия, Бельгия. В первую очередь было выявлено снижение частоты распространенности аногенитальных кондилом в популяции на 60% [13–15]. В *таблице 1* представлены результаты эффективности программ вакцинации с использованием четырехвалентной ВПЧ-вакцины в этих странах.

Важные данные по снижению заболеваний шейки матки среди вакцинированных были получены в Австралии. По итогам первых 3 лет (2007–2009) национальной программы вакцинации против ВПЧ выявлено снижение частоты предраковых поражений шейки матки (CIN II–III) на 38% в популяции девушек до 18 лет (*рис. 3*) [16].

Рисунок 3. Снижение CIN в Австралии (штат Виктория)



При применении четырехвалентной вакцины снизилось число предраковых поражений шейки матки в США (*рис. 4*) [17].

В России реализуется более 30 региональных программ ВПЧ-вакцинации. Самые крупные из них: в Санкт-Петербурге, Московской области, Смоленской области,

Рисунок 4. Результаты применения четырехвалентной вакцины

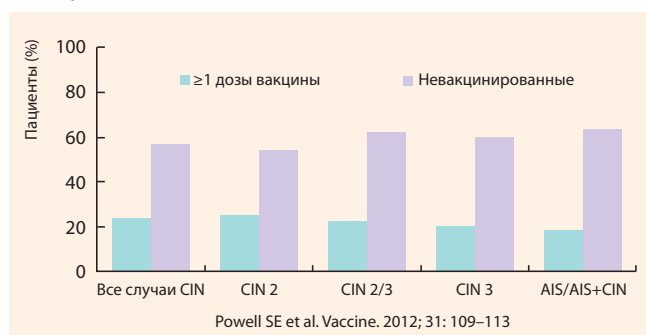


Таблица 2. Клиническая эффективность вакцины Гардасил у подростков

Показатель	Девушки		Юноши	
	п	Число случаев	п	Число случаев
Персистирующая инфекция	195	2	160	2
ВПЧ-6	192	0	158	1
ВПЧ-11	192	0	158	0
ВПЧ-16	194	2	156	1
ВПЧ-18	193	0	160	0
CIN любой степени	200	0	-	-
Остроконечные кондиломы, VIN, VaIN (жен.)	246	0	168	0

Saah A et al. Presented at IPV 29.11-06.12.2012, Puerto-Rico

Свердловской области, ХМАО. Московская область стала одним из субъектов РФ, где с 2008 г. начал осуществляться пилотный проект по иммунизации девочек 12–13 лет против РШМ. По данным МОНИИАГ, в районах, где проводилась вакцинация девочек четырехвалентной вакциной против ВПЧ, за 4 года (2008–2012) отмечено снижение случаев аногенитальных бородавок на 42% у девочек до 17 лет по сравнению с периодом до вакцинации [18].

А. Saah и соавт. в 2012 г. была продемонстрирована клиническая эффективность вакцины Гардасил у подростков через 8 лет после вакцинации. В частности, не было отмечено ни одного случая заболевания у подростков в течение 96 месяцев после вакцинации (*табл. 2*) [19].

Чрезвычайно важным является вопрос о возможном влиянии вакцинации, которая была осуществлена до наступления беременности, на состояние плода. Проводилось наблюдение за девушками, ранее вакцинированными Гардасилом, в США, Канаде, Франции, у которых беременность наступила после вакцинации (1-я группа), и беременными женщинами, которые не были вакцинированы (2-я группа). Время наблюдения составило 6 лет (с 1 июня 2006 г. по 31 мая 2012 г.). Не отмечено каких-либо различий в исходах беременности и состоянии детей в привитой популяции по сравнению с общей.

ВОЗ проанализированы все поступившие сообщения о серьезных нежелательных явлениях после вакцинации против ВПЧ по последним данным (7 февраля 2014 г.). Был сделан вывод: «Нет взаимосвязи вакцинации против ВПЧ с аутоиммунными заболеваниями, венозной тромбоэмболией, параличом, судорогами, рассеянным склерозом, анафилактическими реакциями и другими заболеваниями».

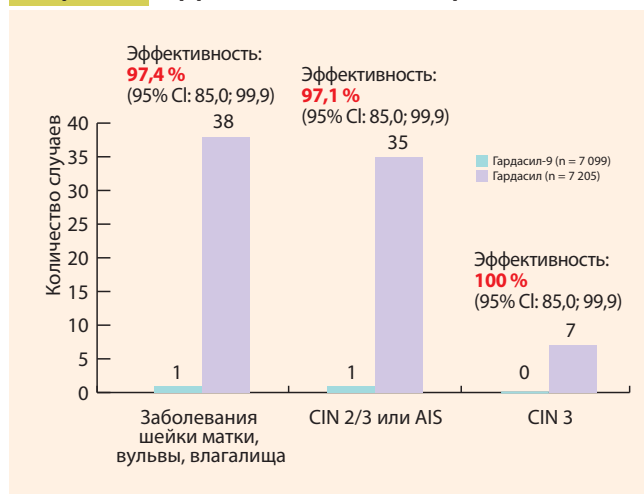
На сегодняшний день, по данным проводимых надзорных исследований, у женщин и мужчин не установлено проблем с безопасностью при вакцинации как четы-

Таблица 3. Роль различных типов ВПЧ в развитии РШМ

Африка	16 – 16 – 45 – 33 – 35 – 52 – 51 – 31 – 58 – 68
Восточная Азия	16 – 18 – 58 – 52 – 33 – 31 – 45 – 59 – 39 – 35
Западная/Центральная Азия	16 – 18 – 45 – 33 – 31 – 35 – 58 – 52 – 56 – 59
Европа	16 – 18 – 31 – 33 – 45 – 35 – 58 – 52 – 73 – 39
Северная Америка	16 – 18 – 45 – 31 – 33 – 52 – 35 – 39 – 59 – 58
Южная/Центральная Америка	16 – 18 – 31 – 45 – 33 – 58 – 52 – 35 – 39 – 59
Страны Океании	16 – 18 – 45 – 73 – 39 – 35 – 31 – 53 – 33 – 52

Joua EA et al. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 711–723

рехвалентной, так и бивалентной вакциной против ВПЧ. Рекомендовано продолжить мониторинг показателей безопасности ВПЧ-вакцин для обоих полов [20–22].

Рисунок 5. Эффективность вакцины Гардасил-9**Рисунок 6. Стратегия профилактики рака шейки матки****Таблица 4. Эффективность вакцин Гардасил-9 и Гардасил**

ВПЧ 6-, 11-, 18-, 16-ассоциированные заболевания	Гардасил-9 (количество случаев/пациентов n = 7 099)	Гардасил (количество случаев/пациентов n = 7 105)
Любые заболевания шейки матки	1/5 823	3/5 832
CIN 1	0/5 823	2/5 832
CIN 2/3 и более	1/5 823	1/5 832
VIN 1 или VaIN 1	0/5 876	2/5 893
VIN 2/3 или VaIN 2/3	0/5 876	2/5 893

GARDASIL 9 [summary of product characteristics]. Lyon, France: Sanofi Pasteur MSD SNC; 2015

В настоящее время вакцинация против ВПЧ включена в национальные программы иммунизации в 60 странах мира, в т. ч. в 6 странах в эти программы включена и вакцинация мальчиков.

Компанией Merck была разработана девятивалентная вакцина, которая содержит антигены к 9 типам ВПЧ (6/11/16/18/31/33/45/52/58), Гардасил-9. В клинических исследованиях была продемонстрирована 97%-ная эффективность вакцины в отношении предотвращения предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища, вызываемых 7 типами ВПЧ высокого онкогенного риска. 11 декабря 2014 г. FDA одобрила Гардасил-9 по следующим показаниям:

- девушки и женщины в возрасте от 9 до 26 лет: профилактика рака и предраковых поражений шейки матки, анального канала, вульвы, влагалища, а также аногенитальных кондилом;
- мальчики 9–15 лет: профилактика рака и предраковых поражений анального канала, а также аногенитальных кондилом.

Вакцинация предотвращает инфицирование при первом половом контакте, вследствие этого наибольшая ее эффективность наблюдается при вакцинации еще до начала половой жизни

В таблице 3 представлены основные типы ВПЧ, которые играют ведущую роль в развитии РШМ.

В клинических исследованиях была показана эффективность Гардасила-9 и выявлена его высокая эффективность в отношении заболеваний, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типа, сопоставимая с вакциной Гардасил (табл. 4) [23].

На рисунке 5 показана эффективность Гардасила-9 в отношении заболеваний, вызванных ВПЧ 31, 33, 45, 52, 58-го типа [24].

Таким образом, стратегия профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и РШМ складывается из трех компонентов, из которых вакцинация должна в будущем занять ведущее место (рис. 6) [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002; 244-265;
2. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application *Nat Rev Cancer*, 2002; 342-350.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide *J Pathol*, 1999; 12-19.
4. Костин А.А. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Исследования и практика в медицине. 2016, т. 3, с 66-78; Kostin A.A. Analysis of statistical data on malignant human papilloma virus associated lesions. Studies and practice in medicine. 2016, vol.3, p. 66-87.
5. X. Castellsagué et al. *Vaccine* 25, 2007: 27-219.
6. GM Clifford, S Gallus, R Herrero et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis *Lancet*, 366, 2005: 991-998.
7. DM Parkin The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002 *Int J Cancer*, 118, 2006: 3030-3044.
8. GLOBOCAN 2010. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. Accessed on 09/09/2012. Available at www.who.int/hpvcentre.
9. Профилактика рака шейки матки. Под ред. Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской, 2012. / Cervical cancer prevention. Ed. by G.T. Sukhikh and V.N. Prilepskaya, 2012.
10. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1-24.
11. European Cervical Cancer Association. HPV vaccination across Europe. [Accessed 31 May 2009].
12. http://www.ecca.info/fileadmin/user_upload/HPV_Vaccination/ECCA_HPV_Vaccination_April_2009.pdf. Published 2009.
13. Immunise Australia Program. Human Papillomavirus (HPV). Department of Health and Ageing website. <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>. Accessed March 22, 2013.
14. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Canada Comm Dis Rep. 2012;38:ACS <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/assets/pdf/acs-dcc-1-eng.pdf>. Accessed March 22, 2013.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf. Accessed March 22, 2013.
16. Brotherton J et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377: 2085-9
17. Powell SE et al. *Vaccine*. 2012;31:109-113
18. В.И. Краснопольский. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. Российский вестник акушера-гинеколога 3, 2015./Krasnopol'sky. Results of vaccine prevention of HPV-associated diseases and cervical cancer in the Moscow region. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa* 3, 2015.
19. Saah A et al. presented at IPV 29.11-06.12.2012, Puerto-Rico
20. Harrington T. Presented at: National Foundation of Infectious Diseases 15th Annual Conference on Vaccine Research; 7-9 May, 2012;
21. Baltimore, MD. Atlanta, GA. Gardasil Pediatric Utilization and Safety Review for the Pediatric Advisory Committee Meeting – May 7-8, 2012.
22. Food and Drug Administration website. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM302352.pdf>.
23. Joura EA et al. *N Engl J Med*. 2015; 372: 711-723.
24. GARDASIL 9 [summary of product characteristics]. Lyon, France: Sanofi Pasteur MSD SNC; 2015.

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

Рак шейки матки
Рак вульвы
Рак влагалища
Анальный рак
Генитальные
кондиломы
вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов


ГАРДАСИЛ®

Каждый
на счету



Девочки и женщины 9-45 лет

Мальчики и мужчины 9-26 лет

Ключевая информация по безопасности вакцины Гардасил®

(на основании одобренной МЗ РФ инструкции по применению от 14.01.2014)

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины Гардасил®. При остром тяжелом лихорадочном заболевании, введении вакцины Гардасил® следует отложить. Наличие легкой инфекции или небольшого подъема температуры тела не является противопоказанием к вакцинации.

Побочное действие: наиболее частые: повышение температуры, головокружение, обморок, боль в конечностях, а также местные реакции в области введения инъекции: боль, припухлость, покраснение.

Особые указания: при проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин. Вакцину Гардасил® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение.

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



ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, www.msd.ru
VACC-1084314-0045 (01.2016)

*ВПЧ – вирус папилломы человека


ГАРДАСИЛ®

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

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ

Миома матки считается наиболее распространенной доброкачественной моноклональной опухолью. Частота миомы матки составляет 20–35% у женщин репродуктивного возраста и достигает 70% после 50 лет. Современная стратегия лечения миомы матки в значительной степени индивидуализирована, зависит от возраста пациентки, ее желания сохранить репродуктивную функцию, а также от размеров, локализации, темпов роста узлов, возможности проведения гормонотерапии. В последние годы в литературе стало появляться все больше публикаций об успешном использовании селективного модулятора прогестероновых рецепторов – улипристала ацетата (УПА) для лечения миомы матки. Важно заметить, что интерес к проблеме лечения миомы матки селективными модуляторами прогестероновых рецепторов связан не только с их ингибирующим влиянием на рост и размеры миомы матки, но и с воздействием на эндометрий, механизмами возникновения аменореи и ановуляции без снижения эндогенной секреции эстрогенов. Проведение медикаментозной терапии дает возможность отсрочить или избежать хирургического лечения. С этих позиций длительная терапия прерывистыми курсами УПА в настоящее время рассматривается как наиболее перспективная. Она позволяет расширить возможности консервативного лечения миомы матки, обеспечивая регресс симптомов заболевания и сохранение эффекта после завершения терапии.

Ключевые слова: миома, улипристала ацетат, селективный модулятор прогестероновых рецепторов.

G.E. CHERNUKHA, MD, Prof., M.R. DUMANOVSKAYA, PhD in medicine, G.I. TABEEVA, PhD in medicine

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

POSSIBILITIES TO APPLY PROGESTERONE RECEPTOR SELECTIVE MODULATORS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH UTERINE MYOMA

Uterine myoma is the most common benign monoclonal tumor. The frequency of uterine myoma is 20–35% in women of reproductive age and reaches 70% after the age of 50. Modern strategy of treatment of uterine myomas are largely individualized and depends on the patient's age, her desire to preserve reproductive function, as well as the size, location, nodes growth rate, hormone therapy possibility. In recent years more and more articles have been published about the successful use of the progesterone receptor selective modulator progesterone - ulipristal acetate (UPA) for the treatment of uterine myoma. It is important to note that the interest in the problem of uterine myoma therapy by progesterone receptor selective modulators is not only associated with their inhibiting effect on the growth and size of uterine myoma, but with the effect on the endometrium, the mechanisms of occurrence of amenorrhea and anovulation without reducing endogenous secretion of estrogen. Drug therapy gives a possibility to postpone or to avoid surgical treatment. In this respect long-term intermittent courses of UPA therapy are currently regarded as the most promising. They allow you expanding the possibilities of conservative treatment of uterine myoma, providing a regression of symptoms of the disease and maintaining the effect after completion of therapy.

Keywords: myoma, ulipristal acetate, progesterone receptor selective modulator.

Миома матки считается наиболее распространенной доброкачественной моноклональной опухолью, возникающей из гладкомышечных клеток, которая состоит из неупорядоченных миофибробластов, расположенных в объемном внеклеточном матриксе. Частота миомы матки составляет 20–35% у женщин репродуктивного возраста и достигает 70% после 50 лет [1, 2]. Клинические проявления миомы матки во многом зависят от локализации и размеров миоматозных узлов. Общеизвестно, что при субмукозном и интрастициальном расположении узлов доминируют аномальные маточные кровотечения (АМК-Л, согласно классификации PALM-COEIN), проявляющиеся в виде обильных,

длительных менструаций, зачастую сопровождающихся снижением уровня гемоглобина и развитием железодефицитной анемии. При больших размерах миомы появляются «объемные» симптомы, такие как сдавление органов малого таза, тазовая боль и прочие. При миоме матки возможно также нарушение репродуктивной функции и снижение фертильности [3, 4]. Вместе с тем у многих женщин заболевание может протекать бессимптомно, в этих случаях миома диагностируется случайно при плановом обследовании. Наличие АМК – наиболее частая причина обращаемости женщин к гинекологу за медицинской помощью и одно из главных показаний для оперативного лечения, которое до сих пор рассматривается в качестве

основного способа лечения «симптомной» миомы матки. При выборе тактики ведения следует учитывать, что проведение консервативной миомэктомии может задерживать наступление беременности. Это имеет немаловажное клиническое значение, учитывая современную тенденцию к поздней реализации репродуктивной функции. Следует отметить также высокую частоту рецидивов, возникающих после миомэктомии, по некоторым данным, она может превышать 30% [5].

Современная стратегия лечения миомы матки в значительной степени индивидуализирована, зависит от возраста пациентки, ее желания сохранить репродуктивную функцию, а также от размеров, локализации, темпов роста узлов, возможности проведения гормонотерапии [4, 6]. В настоящее время, помимо хирургических методов лечения миомы матки (миомэктомия гистероскопическим, лапароскопическим или лапаротомическим доступом), используются методы альтернативного лечения – эмболизация маточных артерий, фокусированная ультразвуковая абляция [7–9], а также медикаментозная терапия, проводимая преимущественно в предоперационном периоде. Подход к лечению миомы матки должен быть основан на принципах доказательной медицины.

Согласно российским клиническим рекомендациям, которые были подготовлены в 2014 г., к методам медикаментозной терапии миомы матки больших размеров или миомы, манифестирующей АМК, относят: аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прогестагены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР) [9]. Все эти методы до настоящего времени рассматривались преимущественно в качестве предоперационной подготовки с целью уменьшения размеров миоматозных узлов и купирования АМК. В 2015 г. клиницистам были предложены рекомендации, разработанные экспертами общества акушеров-гинекологов Канады [10]. В них представлены подходы к медикаментозной терапии миомы матки с уровнями доказательности, помогающими практическому врачу выбрать наиболее эффективный метод терапии. К лекарственным препаратам, имеющим уровень доказательности I (доказательства эффективности, основанные минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании), отнесены аналоги ГнРГ (аГнРГ), СМПР, левоноргестрел-выделяющая внутриматочная спираль. В категорию лекарственных препаратов с уровнем доказательности II (доказательства, полученные в ходе проспективных, ретроспективных когортных или случай-контроль-исследований) включены оральные контрацептивы, прогестины и даназол. Отдельно отмечено, что при наличии «объемных» симптомов миомы матки с уровнем доказательности I эффективны две группы препаратов – аГнРГ и СМПР.

В клинической практике в качестве предоперационного лечения при больших размерах миоматозных узлов (более 3 см), постгеморрагической анемии, а также при необходимости отсрочки операции или отказе от нее наиболее широко применяются аГнРГ. В настоящее время это единственная группа лекарственных средств, одобренная FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарствен-

ных препаратов), для лечения миомы матки. При лечении аГнРГ размер миомы матки за 3 месяца удается уменьшить на 30–50% [11–13]. Как известно, возобновление роста миоматозных узлов обычно происходит в течение 12 недель после окончания лечения. Это обосновывает проведение длительной супрессивной гормонотерапии. Однако безопасное использование аГнРГ возможно только короткими курсами (не более 6 месяцев) ввиду возникновения гипозестрогении и ассоциированных с ней побочных эффектов, ведущим из которых является снижение минеральной плотности костной ткани [11, 12]. Длительное лечение аГнРГ возможно лишь в сочетании с препаратами для менопаузальной гормонотерапии (add-back-терапия или возвратная терапия) [13]. Однако такой подход нельзя рассматривать как рациональный в виду отсутствия доказанных его преимуществ.

Генез миомы матки до настоящего времени остается темой научных дискуссий, что затрудняет разработку патогенетически обоснованных методов медикаментозной терапии. Известно, что половые стероидные гормоны, в частности, прогестерон играет важную роль в увеличении клеточной пролиферации, повышении образования внеклеточного матрикса, индукции роста миомы матки. Результаты клинических исследований показали, что дополнительное назначение прогестагенов нивелирует ингибирующий эффект аГнРГ на рост миомы матки [14]. Это косвенно свидетельствует об активирующем влиянии прогестерона на рост миомы матки, которое было выявлено в экспериментальных исследованиях. Модуляцию «прогестеронового пути» в настоящее время можно считать одним из наиболее перспективных направлений таргетной терапии миомы матки [15, 16].

Современная стратегия лечения миомы матки в значительной степени индивидуализирована, зависит от возраста пациентки, ее желания сохранить репродуктивную функцию, а также от размеров, локализации, темпов роста узлов, возможности проведения гормонотерапии

В последние годы в литературе стало появляться все больше публикаций об успешном использовании СМПР – улипристала ацетата (УПА) для лечения миомы матки. УПА оказывает как агонистический, так и антагонистический эффект на прогестероновые рецепторы (PR), которые являются факторами транскрипции. По имеющимся данным, экспрессия PR в миоматозных узлах в 3–4 раза выше, чем в интактном миометрии [2, 17, 18]. Достаточно хорошо изучена структура и функция 2 изоформ PR – А (PR-A) и В (PR-B), они экспрессируются одним геном, но различаются структурно и функционально. В отличие от PR-A в структуре PR-B есть N-терминальный фрагмент, состоящий из 164 аминокислот. PR-B имеет три домена (AF-1, AF-2 и AF-3) и, вероятно, является более сильным активатором транскрипции, оказывающим более долгосрочный эффект, чем PR-A, имеющий два домена (AF-1 и AF-2). Считается, что PR-A в большей степени отвечают за

краткосрочные эффекты, а при определенных условиях могут быть неактивными и выступают в качестве лиганд-зависимого репрессора для других стероидных рецепторов, в т. ч. PR-B. Ответ тканей на действие половых стероидов зависит от соотношения в них PR-A и PR-B [19].

Действие СМПР опосредуется конкурентным связыванием с PR. Это вызывает промежуточные конформационные изменения рецепторов, способствует их взаимодействию с коактиваторами и/или корепрессорами, усиливающими или блокирующими процессы транскрипции. Реализация антагонистических или агонистических эффектов СМПР зависит от изменения структуры PR. СМПР оказывают тканеспецифические эффекты, зависящие также от физиологического состояния организма (например, беременность) [19].

Исследования *in vitro* показали, что прогестерон способен стимулировать пролиферацию клеток миомы, в то время как СМПР ингибируют клеточную пролиферацию и селективно индуцируют апоптоз в клетках миомы матки путем снижения антиапоптотических факторов и уменьшения экспрессии факторов роста [20–22]. Это способствует уменьшению размеров миоматозных узлов и клинических проявлений заболевания.

Важно заметить, что интерес к проблеме лечения миомы матки СМПР связан не только с их ингибирующим влиянием на рост и размеры миомы матки, но и с воздействием на эндометрий, механизмами возникновения аменореи и ановуляции без снижения эндогенной секреции эстрогенов.

Общепризнано, что в условиях сохраняющегося влияния эстрогенов СМПР оказывают специфическое влияние на эндометрий. Под их воздействием происходит умеренное кистозное расширение желез, схожее с таковым при ановуляции. Первоначально эти изменения были интерпретированы как простая гиперплазия эндометрия. Впоследствии подобные изменения эндометрия, возникающие под воздействием УПА, были отнесены к новой морфологической категории – PAEC (PRM-associated endometrial changes – изменения эндометрия, ассоциированные с использованием модуляторов прогестероновых рецепторов) [23, 24]. Морфологические изменения PAEC, одобренные Европейским медицинским агентством (European Medicine Agency), представлены в специальном руководстве патологоанатомов, подготовленном в 2012 г. A. Williams и M. Glant [24]. PAEC характеризуются неактивным или слабопролиферирующим эпителием, сочетающимся с асимметрией роста стромального и эпителиального компонента, аномальной васкуляризацией. Это приводит к кистозно-расширенным диффузно расположенным извитым железам со смешанными эстрогенными и прогестероновыми изменениями эпителия в виде слабовыраженной пролиферации и секреторной трансформации. Патогенез формирования PAEC до конца не изучен. Полагают, что в его основе могут лежать как антипролиферативные и проапоптотические эффекты СМПР, так и их модулирующее влияние на продукцию факторов роста (EGF, VEGF, TGFβ, IGF1), сочетающееся с сохраненным уровнем эстрогенов [24].

Начиная с 2008 г. в научных журналах начали появляться публикации об опыте использования различных доз УПА при миоме матки [25]. Так, в 2011 г. были опубликованы результаты исследования по сравнительной оценке 3-месячного курса терапии 10 и 20 мг УПА. Уменьшение объема миоматозного узла на 17% зарегистрировано у 77% больных при приеме УПА 10 мг и на 24% у 85% при приеме 20 мг. В заключение авторы подчеркивают эффективность УПА в лечении миомы матки (уменьшение размеров миоматозных узлов, аменорея, улучшение качества жизни), однако вывод о преимуществах приема 10 или 20 мг УПА не делается ввиду отсутствия достоверных различий [26].

Эффективность и безопасность применения более низких доз УПА при лечении миомы матки была тестирована в ряде исследований, получивших название PEARL (The PGL4001 [Ulipristal Acetate] Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata). В 2012 г. в журнале *New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты первых 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований – PEARL I и II [27, 28]. В исследовании PEARL I оценивалась эффективность и безопасность ежедневного приема УПА в дозах 5 и 10 мг в сравнении с плацебо в течение 13 недель перед хирургическим лечением «симптомной» миомы матки [27]. Все пациентки дополнительно принимали 80 мг препарата железа. Показано уменьшение объема узлов в среднем на 21,2 и 12,3% на 5 и 10 мг УПА, в группе плацебо наблюдался средний рост объема миомы на 3% ($p < 0,01$). По результатам балльной шкалы менструальной кровопотери (pictorial blood loss assessment chart – PBAC) отмечалось значительное уменьшение объема кровопотери. Ее величина < 75 баллов наблюдалась у 91% женщин, принимавших 5 мг УПА, у 92% – 10 мг, и только у 19% пациенток – в группе плацебо. Аменорея отмечалась у 6% больных, принимавших плацебо, у 73% – 5 мг УПА и у 82% – 10 мг УПА. Аналогичная закономерность прослеживалась при оценке коррекции анемии. К концу курса лечения уровень гемоглобина > 12 г/дл наблюдался у 85–89% больных, принимавших УПА, в сравнении с 77% – в группе плацебо. Эти результаты оказались клинически значимы. С учетом полученных результатов в 2012 г. Европейская комиссия одобрила 5 мг УПА в качестве адекватной дозы для предоперационного лечения миомы матки (не более трех месяцев) у женщин репродуктивного возраста.

В исследовании PEARL II тестировалась эффективность УПА в сравнении с агНРГ (лейпролида ацетатом – ЛА), длительность наблюдения составила 13 недель [28]. УПА оказался не менее эффективным, чем агНРГ, при лечении миомы матки и АМК. Аменорея наблюдалась у 90% больных, принимавших 5 мг УПА, у 98% – принимавших 10 мг УПА и у 89% больных, пролеченных ЛА. На фоне последнего объем матки уменьшился на 53%, на 10 мг УПА – на 42%, на 5 мг УПА – на 36%. Существенных различий в уровне гемоглобина к концу лечения не наблюдалось. Однако вазомоторные симптомы, среди которых доминировали приливы жара от средней до тяжелой степени

тяжести, значительно чаще отмечались на фоне терапии аГнРГ (в 65% случаев), чем при лечении 5 мг УПА (26%) или 10 мг (24%) ($p < 0,001$). Среди побочных эффектов аГнРГ были отмечены изменения настроения, потеря либидо и снижение МПКТ. Восстановление менструального цикла после окончания лечения УПА происходило на 31–34-й день, после аГнРГ – в среднем на 43-й день. Преимущества УПА в сравнении с аГнРГ были выявлены не только в меньшем числе побочных эффектов, но и в большей длительности сохранения лечебного воздействия препаратов, что имеет немаловажное значение с клинической точки зрения. Так, после окончания лечения УПА у пациенток, которым не была произведена операция, эффект терапии сохранялся до 6 месяцев, в то время как после лечения аГнРГ через 2–3 месяца миоматозные узлы возвращались к первоначальным размерам.

Вопросы эффективности предоперационного лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста освещены в целом ряде зарубежных и отечественных публикаций последних лет. Подтверждена схожая эффективность аГнРГ и УПА при разном профиле безопасности. По совокупным данным международных исследований, объем узлов за 3 месяца уменьшается в среднем на 50%, что сопоставимо с эффектом аГнРГ, которые рассматриваются как стандарт предоперационной подготовки.

В 2014 г. Л.В. Адамян и соавт. были представлены результаты сравнительной оценки 3-месячного курса терапии 5 мг УПА и 3,75 мг бусерелина ацета. Аменорея отмечена у 98% пациенток, получавших 5 мг УПА, и у 79% – аГнРГ. Обе схемы лечения способствовали уменьшению размеров максимальных миоматозных узлов, в группе УПА оно составило 23,9%, в группе бусерелина ацетата – 11,25%. Авторы статьи делают заключение, что УПА позволяет лучше подготовить пациентку к операции, создает условия для проведения органосохраняющих операций, минимизирует объем оперативного вмешательства [29].

**Европейская комиссия одобрила
5 мг УПА в качестве адекватной дозы
для предоперационного лечения миомы матки
(не более трех месяцев) у женщин
репродуктивного возраста**

Высокая эффективность УПА при лечении миомы матки и отсутствие гипоэстрогенных эффектов инициировали вопрос о возможности долгосрочного применения УПА. Наиболее актуальным аспектом этой проблемы было решение вопроса о безопасности воздействия УПА на эндометрий. Это инициировало проведение еще одного, не менее важного многоцентрового исследования – PEARL III с пролонгацией в PEARL III extensio, проведенного в странах Западной Европы [30]. В 2014 г. были представлены результаты этого проекта, в котором изучалась возможность применения УПА для долгосрочного лечения «симптомных» миом матки. В исследование PEARL III вошли 209 женщин репродуктивного возраста с миомой матки размерами до 16 недель беременности, размерами

узлов от 3 до 10 см в диаметре. Все пациентки получали 10 мг УПА 3-месячными курсами (максимальное число курсов – 4, PEARL III extension), каждый из которых заканчивался приемом 10 мг норэтистерона ацетата или плацебо (интервал между курсами УПА включал одно менструальное кровотечение). На 10–18-й день после 1-го и 4-го курса терапии, а также через 3 месяца после окончания лечения проводилась биопсия эндометрия.

Результаты исследования еще раз показали, что УПА является эффективным средством лечения АМК за счет высокой частоты наступления аменореи (79,5; 88,5; 88,2 и 89,7% после каждого курса терапии соответственно). По данным этого исследования, уменьшение объема доминантных узлов миомы ≥ 25 и 50% было достигнуто у 82,3 и 69,8% пациенток. Общее уменьшение размеров трех доминантных узлов миомы после 1-го курса УПА составило в среднем 49,9%, после 4 повторных курсов – 72,1%, достигнутый эффект сохранялся через 3 месяца после окончания лечения. Важно отметить, что по данным исследования биоптатов эндометрия на фоне долгосрочной монотерапии УПА 3-месячными курсами гиперплазия эндометрия выявлена лишь в единичных случаях, т. е. ее частота была даже ниже популяционной. Дополнительный прием норэтистерона ацетата способствовал лишь более раннему возобновлению менструаций и не имел существенных преимуществ, в т. ч. по влиянию на морфологическую структуру эндометрия. Таким образом, результаты исследования PEARL III extension свидетельствуют о том, что длительное применение УПА для лечения «симптомной» миомы матки безопасно, приводит к быстрому купированию АМК, значительному и стойкому уменьшению размеров миоматозных узлов и не оказывает негативного влияния на эндометрий. При приеме УПА в 10–15% может наблюдаться утолщение эндометрия (≥ 16 мм). В тех случаях, когда оно сохраняется между курсами терапии или в течение 3 месяцев после отмены лечения, рекомендуется проведение пайпель-биопсии эндометрия для уточнения морфологического состояния эндометрия. По результатам проведенных исследований РАЕС не является предшественником или фактором риска развития рака тела матки. Однако согласно рекомендациям SPC (Summary of Product Characteristics) каждый цикл лечения УПА не должен быть более 3 месяцев, при более длительном лечении эффект на эндометрий пока неизвестен [31].

Последующие исследования возможности использования УПА в качестве медикаментозной терапии миомы матки были направлены преимущественно на изучение частоты нежелательных явлений (НЯ) и общей переносимости препарата при многократном его назначении. В 2015 г. были опубликованы результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования (PEARL IV), проведенного в 46 исследовательских центрах 11 европейских стран [32]. Они подтвердили эффективное влияние 4 последовательных курсов УПА на размер миоматозных узлов, купирование АМК и показали спектр возможных НЯ. После 1-го и 4-го курсов лечения 5 мг УПА они были отмечены у 44,3 и 23,9%, 10 мг – у 44,3 и 19,0% соответственно. В 97% случаев НЯ оценивались как лег-

кие или умеренные, проявлялись в виде головных болей, приливов, в редких случаях – в виде назофарингита, болей в животе, тошноты и слабости. К числу серьезных НЯ были отнесено несколько случаев спонтанной экспульсии и некроза миоматозного узла. Стоит отметить, что частота НЯ снижалась с каждым последующим курсом лечения. Профиль безопасности был сопоставим между 5 и 10 мг УПА. По результатам PEARL IV в 96,5% случаев удалось избежать хирургического лечения.

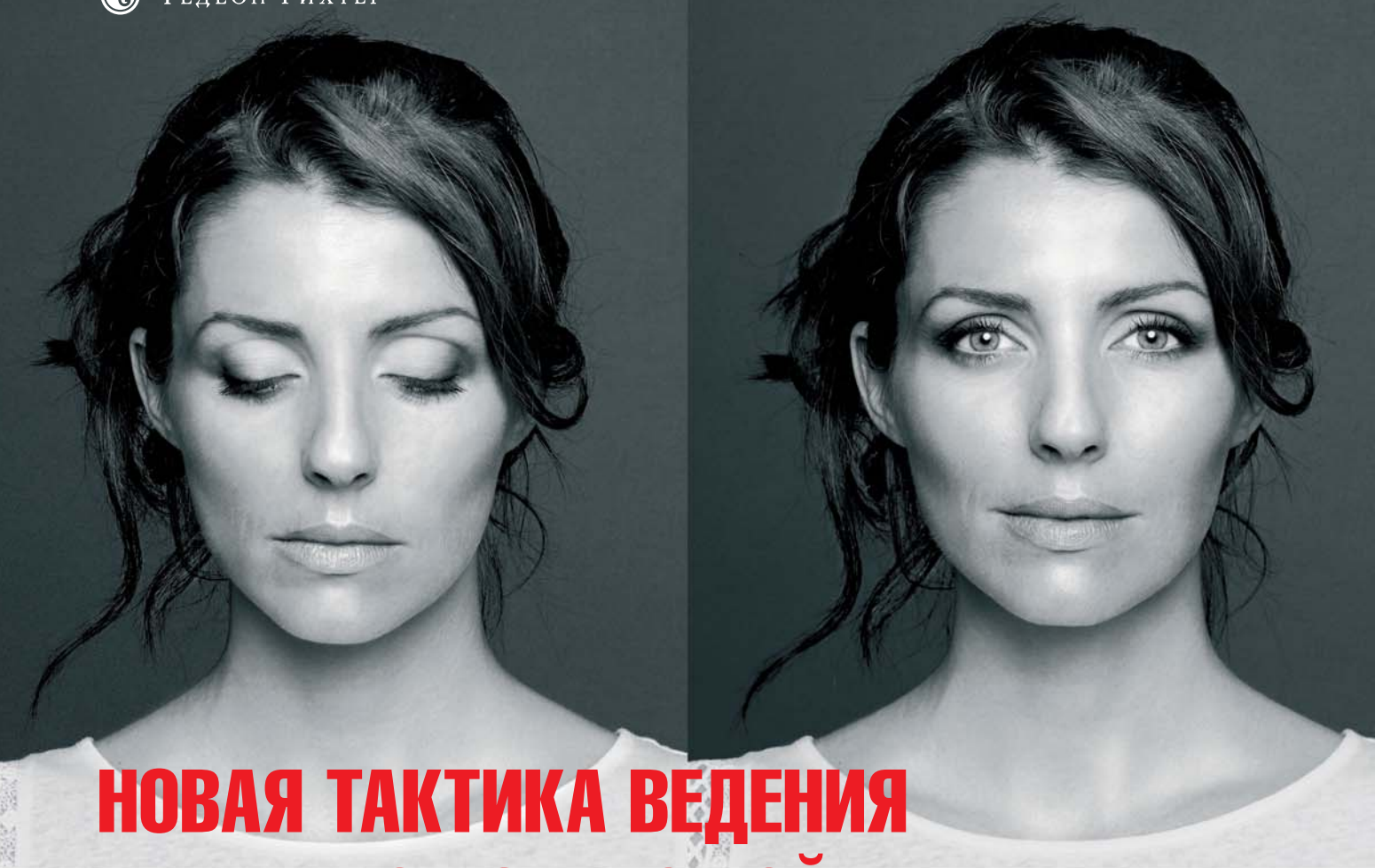
Исследования, направленные на изучение возможности более длительного применения УПА при «симптомной» миоме матки, продолжают. Дополнительные данные будут получены после завершения исследования PEARL III extension 2, в котором изучается эффективность и безопасность 8 повторных прерывистых курсов терапии УПА.

В настоящее время проблема лечения миомы матки особенно актуальна для молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией, рецидивами миомы матки или наличием противопоказаний к оперативному лечению. Проведение медикаментозной терапии дает преимущества в виде не только остановки кровотечения, восстановления уровня гемоглобина и уменьшения объема оперативного вмешательства, но и появления возможности отсрочить или избежать хирургического лечения. С этих позиций длительная терапия прерывистыми курсами УПА в настоящее время рассматривается как наиболее перспективная. Она позволяет расширить возможности консервативного лечения миомы матки, обеспечивая регресс симптомов заболевания и сохранение эффекта после завершения терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188: 100-7.
- Fernandez H. Uterine fibroids. *Rev Prat*, 2014, 64: 540-544.
- Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod*, 2002, 17: 1424-1430.
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*, 2012 March 26, 12: 6. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/12/6>. Accessed on November 10, 2014.
- Radosa MP, Owsiński Z, Mothes A, Weisheit A, Vorwerk J, Asskaryar FA, Camara O, Bernardi TS, Runnebaum IB. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014 Sep, 180: 35-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.029. Epub 2014 Jun 2.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*, 2008, 90(5 Suppl): S125-S130.
- Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2014, 26: 151-161.
- Tan YH, Lethaby A. Preoperative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 11: CD010241.
- Клинические рекомендации «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация», под редакцией Л.В. Адамьян, 2015. / Clinical Guidance "Uterine Myoma: Diagnostics, Therapy and Rehabilitation", ed. by L.V. Adamyan, 2015.
- Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N; Special Contributors, Vilos AG, Murji A, Chen I. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*, 2015 Feb, 37(2): 157-81.
- Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, CD000547.
- Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76: 1217-23.
- Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS, Fine C, Gleason R, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76: 1439-45.
- Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years. *Hum Reprod*, 1994, 9: 1618-25.
- Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans MM. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015 Dec, 27(6): 422-31. doi: 10.1097/GCO.0000000000000229.
- Morikawa A, Ohara N, Xu Q et al. Selective progesterone receptor modulator asoprisnil down-regulates collagen synthesis in cultured human uterine leiomyoma cells through up-regulating extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Hum Reprod*, 2008, 23: 944-951.
- Tsigkou A, Reis FM, Lee MH et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril*, 2015, 104: 170-175.
- Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 358: 223-231.
- Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril*, 2011, 96: 1175-1189.
- Xu Q, Takekida S, Ohara N et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 50-diphosphatase) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 953-961.
- Morikawa A, Ohara N, Xu Q et al. Selective progesterone receptor modulator asoprisnil down-regulates collagen synthesis in cultured human uterine leiomyoma cells through up-regulating extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Hum Reprod*, 2008, 23: 944-951.
- Xu Q, Ohara N, Wei C et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod*, 2006, 21: 2408-2416.
- Horne FM, Blithe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update*, 2007, 13: 567-580.
- Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol*, 2012, 31: 556-569.
- Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, Blocker W, Nieman LK. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2008 May, 111(5): 1129-36. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181705d0e.
- Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D, Wesley R, Armstrong A. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril*, 2011 Feb, 95(2): 767-72.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.059.
- Donnez J, Tatchuk TF, Bouchard P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. PEARL I Study Group. *N Engl J Med*, 2012, 366: 409-420.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. PEARL II Study Group. *N Engl J Med*, 2012, 366: 421-432.
- Адамьян Л.В., Зайратьянц О.В., Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Опаленов К.В., Казенасhev В.В., Алиева Т.Д. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки in vivo. *Проблемы репродукции*, 2014, 3: 41-44. / Adamyan L.V., Zayratyants O.V., Tikhomirov A.L., Manukhin I.B., Opalenov K.V., Kazenashev V.V., Alieva T.D. Antiproliferative and proapoptotic action of ulipristal progesterone receptor selective modulator on uterine leiomyoma in vivo. *Reproduction Problems*, 2014, 3: 41-44.
- Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. *Fertil Steril*, 2014, 101: 1565-1573.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report (license extension): Esmya, ulipristal acetate. Reference EMA/CHMP/84021/2015, April 2015 via www.ema.europa.eu.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. (PEARL IV) (Part 1). *Fertility and Sterility*, 2014, 103(2): 519-527.



НОВАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

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

- Зарегистрирован для курсового лечения¹
- Быстрый, надежный и длительный контроль кровотечений²
- Выраженное и устойчивое уменьшение размеров узлов²
- Меньше побочных эффектов в сравнении с агНРГ⁴
- **Более 200 000 женщин в 47 странах получили
лечение препаратом Эсмия®³**

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

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

3. Data on file: IMS data for ESMYA®, 2015.

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

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

РОЛЬ КОНТРАЦЕПЦИИ

В УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН, СВЯЗАННОГО С ПМС И ДРУГИМИ НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Цель – оценить качество жизни (КЖ) женщин с предменструальным синдромом (ПМС) средней и тяжелой степени в сочетании с другими проявлениями нарушений менструального цикла при использовании комбинированного орального контрацептива, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг дроспиренона (ДРСП) по схеме 24/4.

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное нерандомизированное неконтролируемое исследование. На основании скрининга 360 женщин отобрано 27 пациенток с ПМС средней и тяжелой формы. Контрольную группу составили 18 женщин без ПМС. Диагностика ПМС проводилась на основе стандартизированных критериев МКБ-10, психологическое состояние оценивалось по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, индекс КЖ – по короткой форме опросника SF-36. Оценка выполнялась дважды – перед началом лечения и через 3 месяца.

Результаты. Оценка КЖ показала, что по сравнению с исходными параметрами они достоверно улучшились после 3 мес. лечения по шкалам, оценивающим ВР (физическая боль: $56,0 \pm 28,9$ против $76,2 \pm 18,9$, $p = 0,020$), РЕ (роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности: $57,8 \pm 21,3$ против $77,9 \pm 18,3$, $p = 0,040$), SF (социальная активность: $42,5 \pm 13,5$ против $72,5 \pm 12,8$, $p = 0,050$) и МН (психическое здоровье: $62,0 \pm 7,3$ против $72,0 \pm 6,3$, $p = 0,048$). 88,4% испытуемых выразили высокую удовлетворенность результатами лечения.

Заключение. Проявления ПМС и другие расстройства менструального цикла успешно купируются в течение 3 мес. комбинацией 20ЭЭ/ДРСП, что сопровождается снижением частоты тревоги и депрессии и повышением КЖ.

Ключевые слова: предменструальный синдром, качество жизни, тревога, депрессия, комбинированный оральный контрацептив, дроспиренон, Лея.

G. DIKKE, MD, Professor, Russian Peoples' Friendship University

ROLE OF CONTRACEPTION IN IMPROVING WOMEN'S QUALITY OF LIFE ASSOCIATED WITH PMS AND OTHER MENSTRUAL DISORDERS

Objective – to assess the quality of life (QOL) of women with premenstrual syndrome (PMS) from moderate to severe degree in combination with other symptoms of the menstrual cycle with use of the combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinyl estradiol (EE) and 3 mg of drospirenone (DRSP) under scheme 24/4.

Material and methods. A single-center, prospective, cohort, non-randomized, uncontrolled study was conducted. On the basis of screening of 360 women 27 patients with PMS of moderate and severe forms were selected. The control group consisted of 18 women without PMS. Diagnosis of PMS was based on standardized ICD-10 criteria, the psychological state was assessed by the hospital anxiety and depression scale HADS, QOL index – by the short form of the SF-36 questionnaire. The evaluation was carried out twice – before beginning treatment and in 3 months after the treatment.

Results. Assessment of QOL showed that as compared with the baseline parameters they significantly improved in 3 months of treatment by scales that assess PP (physical pain: 56.0 ± 28.9 vs 76.2 ± 18.9 , $p = 0.020$), RE (role of emotional problems in limitation of life activity: 57.8 ± 21.3 vs 77.9 ± 18.3 , $p = 0.040$), SA (social activity: 42.5 ± 13.5 vs 72.5 ± 12.8 , $p = 0.050$) and MH (mental health: 62.0 ± 7.3 vs 72.0 ± 6.3 , $p = 0.048$). 88.4% of the subjects expressed high satisfaction with the treatment results.

Conclusion. Symptoms of PMS and other disorders of the menstrual cycle successfully stopped for 3 months by a combination of 20EE/DRSP, which is accompanied by a reduction in the incidence of anxiety and depression and improving in QOL.

Keywords: premenstrual syndrome, quality of life, anxiety, depression, COC, drospirenone, Leia.

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни (КЖ) – понятие, используемое в социологии, экономике, политике и медицине, обозначающее оценку, основанную на собственной степени удовлетворенности человеком определенным набором условий и характеристик жизни. Оно является более широким, чем материальная обеспеченность (уровень жизни), и включает также, кроме прочих объективных и субъективных факторов, и состояние здоровья.

Согласно мнению экспертов ООН, социальная категория КЖ включает 12 параметров, из которых на первом месте стоит здоровье [1]. КЖ основано на многокомпо-

нентном понимании здоровья в соответствии с определением ВОЗ, согласно которому КЖ изменяется при изменении здоровья [2].

В современной медицине исследование КЖ считают надежным, высокоинформативным, чувствительным и экономичным инструментом оценки состояния здоровья населения, отдельных групп больных и конкретных индивидуумов, эффективности использования новых организационных, медицинских и фармакологических методов лечения [3].

КЖ, связанное со здоровьем, во многом определяется деятельностью человека, направленной на его сохранение и укрепление, что может быть достигнуто только при

достаточной мотивации. Одним из существенных мотивов для самоохранительного поведения личности является потребность в безопасности, а применительно к репродуктивному здоровью целью его является профилактика инфекций, передаваемых половым путем, и нежелательной беременности [4].

Ранее проведенные исследования показали, что КЖ женщин репродуктивного возраста во многом определяется менструальным циклом. Такие его нарушения, как предменструальный синдром (ПМС) [5], дисменорея [6], гиперменструальный синдром и нерегулярные менструации [7, 8], а также акне [9], существенно снижают КЖ женщины.

Неконтрацептивные эффекты современных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) могут помочь женщинам удовлетворить не только их репродуктивные установки, но и отвечать их потребностям в улучшении КЖ в конкретный период жизни.

Цель исследования – оценить КЖ женщин с ПМС средней и тяжелой степени в сочетании с другими проявлениями нарушений менструального цикла при использовании КОК, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг дроспиренона (ДРСП).

Дизайн исследования: одноцентровое проспективное когортное нерандомизированное неконтролируемое исследование.

Материал и методы. Для отбора пациенток в группу исследования был проведен скрининг среди студенток младших курсов медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (возраст 17–24 лет) и слушателей курсов повышения квалификации медицинских работников (возраст 25–45 лет). Скрининг проводился путем самостоятельного заполнения специально разработанной анкеты. Анкетирование проводилось анонимно, однако для женщин, желающих получить медицинскую помощь при наличии ПМС, в анкете имелась графа для указания контактных данных. Всего было получено 360 анкет. Среди них опрошенных в возрасте 17–24 лет оказалось 249 (69,2%) человек, в возрасте 25 лет и старше – 111 (30,8%). На основании скрининга было отобрано 72 (20%) пациентки с ПМС, средней и тяжелой формой страдали 27 (7,5%) человек.

Диагностика ПМС проводилась на основе стандартизированных критериев Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-е издание (МКБ-10), в котором используется термин «синдром предменструального напряжения». Критерии диагностики заболевания включали следующие симптомы: чувство грусти, безнадежности; напряжение, беспокойство, плаксивость; постоянная раздражительность или быстроменяющееся настроение; снижение интереса к обычной деятельности; трудности с концентрацией внимания; усталость; изменения аппетита; повышенная сонливость или бессонница; чувство перегруженности или выхода из-под контроля; физические симптомы, такие как головная боль, болезненность груди или отек, мышечные боли, вздутие живота или увеличение веса. Поскольку ПМС нередко сочетается с дисменореей

(ОШ = 2,4), полименореей (ОШ = 4,7) и нерегулярным менструальным циклом (ОШ = 2,0) [10], которые оказывают влияние на КЖ, эти состояния также учитывались.

Критерии включения в исследование: возраст от 17 до 45 лет; отсутствие в анамнезе гипертонической болезни; отсутствие беременности; указание в анамнезе на отсутствие или последний прием анальгетиков или нестероидных противовоспалительных средств не позднее 1 мес. до включения в исследование; отсутствие противопоказаний к применению препарата, содержащего 20ЭЭ/ДРСП; отсутствие психических заболеваний, препятствующих пониманию требований клинического исследования; информированное добровольное согласие пациентки на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения из исследования: заболевания сердечно-сосудистой системы, в т. ч. гипертонической болезни или артериальной гипертензии даже с коррекцией; эпилепсия; беременность, период лактации; заболевания внутренних органов с субкомпенсированным либо декомпенсированным течением, наличие злокачественных новообразований любой локализации, эндокринных заболеваний, психических заболеваний, в т. ч. компенсированных; цефалгия, не связанная с менструацией (мигрень); невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований протокола; любые другие состояния, затрудняющие, по мнению исследователя, участие в исследовании.

Контрольную группу составили 18 женщин, у которых на момент исследования не было ПМС.

Первичный прием врача – акушера-гинеколога включал сбор анамнеза, жалоб, гинекологический осмотр, измерение АД. Для исследования психологического состояния женщин с ПМС использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, разработанная Zigmond A.S. и Snaith R.P. (Zigmond A.S. et al., 1983). Индекс КЖ определялся по короткой форме исследования медицинских результатов SF-36 Health Status Survey (Ware J.E. et al., 1993). Оценка выполнялась дважды – перед началом лечения и через 3 мес. Оцениваемые параметры: КЖ; приемлемость в отношении приема препарата; удовлетворенность пациенток результатами лечения.

Пациентки получали лечение препаратом, содержащим 20ЭЭ/ДРСП, по схеме 24/4 (препарат Лея, «Санофи-Зентива», Франция).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась в стандартном приложении Microsoft Office Excel. Основные статистические показатели вычислялись при помощи пакета прикладных программ Statistika. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии и вычисления 95% доверительного интервала. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивалась по критерию Стьюдента (t). Для сравнения количественных значений использовали доверительный интервал, в который попадали 95% всех значений – выборочное среднее плюс-минус три стандартных отклонения (правило трех σ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 72 женщин в возрасте 17–24 лет было 39 (54,2%) человек. Средний возраст их составил $18,8 \pm 0,64$ лет. Они преимущественно проживали в столичном городе (67%), совместно с родителями (62%) и были незамужними (100%), при этом 84,6% жили половой жизнью (средний возраст коитархе – $17,5 \pm 0,42$ лет). Средний возраст начала менструальной функции – $12,2 \pm 0,18$ лет, родов и аборт не было ни у одной женщины.

Женщин в возрасте 25 лет и старше было 33 (45,8%) человека. Средний возраст их составил $35,9 \pm 1,7$ лет. Они также преимущественно проживали в столичном городе (73%), однако имели собственное жилье (79%) и были замужними (56%) или разведены (33%), при этом все жили регулярной половой жизнью (средний возраст коитархе – $20,7 \pm 0,78$ лет). Средний возраст начала менструальной функции – $12,6 \pm 0,18$ лет, количество родов на момент опроса составило $1,3 \pm 0,18$ и аборт – $0,9 \pm 0,36$. Характерные черты ПМС были практически одинаковыми в обеих возрастных группах. У женщин более старшего возраста симптомы встречались чаще и были выражены сильнее.

Анализ клинической картины ПМС выявил, что легкая степень заболевания была у 62,5% (45/360) женщин. Пациенток со средней и тяжелой степенью оказалось 37,5% (27/360). Они были представлены в 66,6% (18/27) возрастной категорией 17–24 ($19,5 \pm 1,0$) лет и 32,3% (9/27) – 25 лет и старше ($36,0 \pm 2,0$) и включены в следующий этап исследования.

Материальные и бытовые условия обследованных были удовлетворительными. Высшее образование имели 88,9% (24/27) женщин старшей возрастной группы, преобладали работающие в бюджетной сфере – 77,8% (21/27). Наличие вредных привычек (активное табакокурение) выявлено в I группе в 16,6% (3/18) случаев, во II – в 22% (2/9). Злоупотребление алкогольными напитками,

прием наркотических средств не были зарегистрированы. Все они вели умеренно-подвижный образ жизни, имели удовлетворительные условия питания.

При анализе сопутствующей соматической патологии выявлено, что в обеих группах преобладали заболевания пищеварительной системы (хронический гастрит, хронический холецистит). Избыточная масса тела выявлена во второй возрастной группе в 11,1% случаев.

Изучение менструальной функции показало, что нарушения менструального цикла имели пациентки обеих групп, которые проявлялись преимущественно в виде дисменореи у 50% (9/18) – в первой и у 33,3% (3/9) – во второй возрастных группах, нарушение ритма менструаций и/или полименорея встречались у 16,7% (3/18) и 11,1% (1/9) соответственно. Акне отмечались у 66,7% (12/18) и 22,2% (2/9) женщин. С одинаковой частотой встречались сопутствующие гинекологические заболевания, из которых преобладал хронический сальпингоофорит (11,1% (2/18) и 33,3% (3/9) соответственно).

Повышенные показатели тревожности и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS в группе женщин со средней и тяжелой ПМС ($n = 27$) имели 33,3 и 14,8% соответствующих возрастных групп против 27,7 и 11,1% ($p > 0,05$) среди женщин без ПМС ($n = 18$) соответственно. То есть в группе женщин с ПМС частота тревоги и депрессии была несколько выше, но не имела достоверных различий с группой контроля.

Таким образом, обследованные женщины двух возрастных групп были сопоставимы по социальному положению, наличию вредных привычек, менструальной функции и сопутствующей соматической и гинекологической патологии, а также по характеру симптомов ПМС и уровню тревожности и депрессии, что позволило объединить их для дальнейшего обследования в оценке результатов лечения по параметрам КЖ.

Изучение КЖ, выполненное с помощью стандартной формы опросника SF-36, у больных с ПМС дало возмож-

Таблица 1. Параметры качества жизни у больных ПМС (баллы, $X \pm SD$)

Группы/Параметры	Группа испытуемых до лечения, $n = 27$	Группа контроля, $n = 18$	p_1	Группа испытуемых после лечения, $n = 27$	p_2
PF Физическая активность	$80,0 \pm 13,3$	$89,4 \pm 3,7$	0,407	$81,0 \pm 13,4$	0,401
RP Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	$53,0 \pm 10,8$	$72,0 \pm 9,1$	0,045	$63,0 \pm 8,8$	0,450
BR Физическая боль	$56,0 \pm 28,9$	$88,1 \pm 9,5$	0,042	$76,2 \pm 18,9$	0,020
GH Общее восприятие здоровья	$73,0 \pm 17,4$	$78,1 \pm 6,2$	0,157	$74,0 \pm 16,5$	0,165
VT Жизнеспособность	$80,0 \pm 13,2$	$69,0 \pm 7,2$	0,161	$78,7 \pm 11,2$	0,172
SF Социальная активность	$42,5 \pm 13,5$	$88,2 \pm 10,2$	0,045	$72,5 \pm 12,8$	0,050
RE Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	$57,8 \pm 21,3$	$87,4 \pm 12,7$	0,042	$77,9 \pm 18,3$	0,047
MH Психическое здоровье	$62,0 \pm 7,3$	$80,0 \pm 4,3$	0,043	$72,0 \pm 6,3$	0,048

Примечание: p_1 – достоверность различий между группой испытуемых до лечения и группой контроля; p_2 – достоверность различий в группе испытуемых до и после лечения.

ность получить количественную оценку субъективного восприятия больными физического, психологического, эмоционального и социального функционирования своего организма, а значит, получить комплексное представление о здоровье в целом.

Оценка полученных параметров КЖ (табл. 1) показала, что до лечения у больных изучаемой группы показатели были достоверно ниже по сравнению с контрольной по шкалам, оценивающим ВР (физическая боль), RF и RE (роль физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности соответственно), SF (социальная активность) и МН (психическое здоровье).

Достоверно более низкие значения показателей по шкалам BR и RP (роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности), которые оценивают интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься нормальной деятельностью, включая работу по дому и вне его, свидетельствуют о существенном значении ПМС в субъективной оценке здоровья самой женщиной, а показатель SF – также свидетельствует о снижении социальной активности.

Сниженные показатели МН у больных исследуемой группы свидетельствуют о наличии психологического неблагополучия, а RE – о степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества.

Оценка полученных параметров КЖ показала, что после лечения у больных изучаемой группы показатели достоверно улучшились по сравнению с исходными по шкалам, оценивающим ВР (физическая боль), RE (роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности), SF (социальная активность) и МН (психическое здоровье).

Оценка степени выраженности проявлений тревоги и депрессии у женщин до и после лечения представлена в таблице 2.

Анализ данных таблицы свидетельствует о существенном снижении проявлений тревоги и депрессии после 3 мес. использования препарата, содержащего 20ЭЭ/ДРСП: тяжелые проявления тревоги были редуцированы, у большинства женщин (88,9%, 24/27) оставались незначительные симптомы, выраженностью $4,2 \pm 0,05$ баллов, как и проявления депрессии (96,3%, 26/27), тяжесть которых оценивалась $2,8 \pm 0,1$ балла.

Изучение показателей менструального цикла у пациенток, получавших 20ЭЭ/ДРСП, показало, что уже после одного цикла терапии у 66,6% (18/27) из них отмечен положительный эффект: менструации стали безболезненными, исчезли вегетативные проявления дисменореи. После второго цикла лечения положитель-

ный эффект установлен у 88,9% (24/27), после третьего – у подавляющего большинства обследованных 96,3% (26/27). Частота плановых кровотечений отмены составила 100%, их объем уменьшился, лишь у 14,8% (4/27) наблюдались межменструальные кровянистые выделения. Проявления акне уменьшились на 50% практически у всех пациенток.

Ни одна пациентка не отказалась от приема препарата в процессе исследования, что свидетельствует о высокой приемлемости его для лечения ПМС средней и тяжелой степени. 88,9% (24/27) испытуемых выразили высокую удовлетворенность результатами лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании не ставилась задача детальной оценки эффективности препарата 20ЭЭ/ДРСП (Лея) в отношении симптомов ПМС и других нарушений менструального цикла, т. к. в литературе об этом имеется достаточно сведений, представленных исследованиями препаратов аналогичного состава и определивших его выбор для настоящего исследования. Коротко отметим некоторые из них.

Было показано положительное влияние КОК, содержащих ДРСП, на менструальный цикл (уменьшение продолжительности дней кровотечения, регулярность, хороший контроль цикла) [11], психологическое состояние [12], улучшение настроения [13, 14], снижение гирсутизма [15], проявлений акне, сопоставимое с 35 ЭЭ/ципротерона ацетатом [16–17], уменьшение симптомов при депрессии, предменструальном дисфорическом расстройстве [18–20], а также сохранение стабильного веса [15], что было связано с улучшением КЖ.

В двух Кокрановских обзорах проанализированы исследования с участием женщин с тяжелой формой ПМС [21], где показано, что уже после трех месяцев применения 20 ЭЭ/ДРСП было существенное снижение частоты и тяжести симптомов ($-7,92$; 95% ДИ: $-11,16$ – $-4,67$) у женщин, принимавших препарат, и снижение выраженности дисменореи (ОР = 2,01; 95% ДИ: 1,32–3,08) [22].

Таблица 2. Степень выраженности проявлений тревоги и депрессии до лечения (после лечения)

Критерии оценки, баллы	Тревога			Депрессия		
	п	%	Выраженность, баллы	п	%	Выраженность, баллы
0–7	18 (24)	66,7 (88,9)*	$5,2 \pm 0,05$ ($4,2 \pm 0,05$)	23 (26)	85,2 (96,3)*	$3,2 \pm 0,1$ ($2,8 \pm 0,1$)
8–10	4 (3)	14,8 (11,1)	$8,8 \pm 0,16$ ($8,1 \pm 0,11$)	4 (1)	14,8 (3,7)*	$8,5 \pm 0,2$ ($8,6 \pm 0,3$)
11–21	5 (0)	18,5 (0)*	$12,3 \pm 0,20$ (0)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Всего	27	100,0		27	100,0	

Примечание: $p < 0,05$.

Современные исследования уделяют внимание и такой стороне КЖ женщины, как ее удовлетворенность сексуальной функцией. Так, в исследовании Skrzypulec V. et al. КОК, содержащий ДРСП, по сравнению с препаратами, содержащими другие гестагены, продемонстрировал улучшение в 2 раза сексуальной функции, особенно в том, что касается сексуального возбуждения ($p < 0,006$), что было связано с улучшением показателей общего здоровья ($p < 0,02$), психического здоровья и настроения ($p < 0,01$) [23].

С другой стороны, оценка, сделанная самим больным, является наиболее надежным показателем его состояния, хотя зачастую не совпадает с оценкой, выполненной врачом. Это мнение пациентов является не только стандартизованным критерием его здоровья, но и отражением деятельности системы здравоохранения и может применяться для оценки ее эффективности. КЖ может стать одним из измерителей состояния здоровья населения, дополняя такие традиционные его индикаторы, как заболеваемость, смертность и т. п., которые в настоящее время уже не могут рассматриваться как конечные критерии работы различных структур здравоохранения [3].

При оценке КЖ у больных важно понимать, что оценивается не тяжесть патологического процесса, а то, как пациент переносит свое заболевание и оценивает оказанную ему медицинскую помощь. Понятие КЖ положено в основу новой парадигмы понимания болезни и определения эффективности методов ее лечения. Именно поэтому пациент, являясь главным потребителем медицинских услуг, дает наиболее объективную оценку полученной медицинской помощи.

ПМС встречается у 20% женщин репродуктивного возраста и связан с нарушениями в межличностных отношениях и/или функционировании на рабочем месте по крайней мере у 3–8% больных, что определяет социальную значимость этого заболевания [24]. Результаты проведенного нами скрининга показали аналогичную частоту встречаемости данного синдрома в исследуемой популяции – 20%, при этом более тяжелые его формы, приводящие к существенному снижению КЖ, встретились с частотой 7,5%. Кроме того, влияющие на КЖ обильные менструальные кровотечения составляют 10,9% [25], дисменорея – 45% [26], нерегулярный менструальный цикл – 10–30% [27]. Эти данные также совпадают с полученными нами результатами.

Авторы указанных публикаций отмечают значительную разницу в оценке КЖ женщин с данными расстройствами менструального цикла по сравнению с контролем по всем позициям шкалы SF-36 (ОР = 1,30; 95% ДИ: 1,10–1,55). Наше исследование показало статистически значимое снижение значений КЖ по шкале SF-36 по большинству позиций, а именно: роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, физическая боль, социальная активность, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, психическое здоровье. Аналогичные данные были получены в исследовании Delara M. et al. среди 606 студенток с тяжелой формой ПМС, при этом у них не было снижения физической активности и общего восприятия здоровья [28].

В работе Matsumoto Y. et al. [29] динамика оценок КЖ продемонстрировала значительное улучшение при дисменорее, и особенно социальной активности, при нерегулярном цикле – социальной активности и общего восприятия здоровья, при акне – тех же показателей и физической активности и практически всех показателей при ПМС.

В нашей работе не было отмечено существенного повышения начальных показателей тревожности и депрессии среди обследованных пациенток. Однако эти симптомы, как показывают данные литературы, встречаются достоверно чаще среди пациенток с синдромом поликистозных яичников [30]. Снижение КЖ таких пациенток обусловлено нарушением менструального цикла и гирсутизмом. Уменьшение частоты и выраженности указанных симптомов в процессе лечения КОК с ДРСП на протяжении 6 циклов продемонстрировало положительный эффект препарата в улучшении КЖ [30].

КОК, содержащие 20 ЭЭ/ДРСП, характеризуются высокой контрацептивной активностью (индекс Перля = 0,81), которая сопоставима с другими препаратами, содержащими современные прогестагены и левоноргестрел [31, 32], а низкая доза ЭЭ обеспечивает минимальное число зарегистрированных побочных эффектов [33]. Известные фармакологические свойства ДРСП (отсутствие этинильного радикала в молекуле исключает ингибирование цитохрома P450 в печени, характерного для этинилированных прогестагенов, высокая биодоступность, не требующая активации в печени, отсутствие кумуляции в организме при многократном введении) повышает его безопасность, а выраженная антиминералокортикоидная активность, превышающая в 8 раз спиронолактон, – спектр его неконтрацептивных эффектов [34]. Кроме того, рядом исследований было продемонстрировано улучшение переносимости препаратов с удлинненным режимом – 24 дня с гормонами и 4 дня – без гормонов. Преимущества укороченной фазы плацебо включают более выраженное подавление фолликулогенеза, улучшение симптомов предменструального напряжения, которые часто проявляются в течение периода плацебо и потенциального улучшения эффективности [35]. Данные также свидетельствуют о том, что КОК, дозированные в режиме 24/4, связаны с более короткой продолжительностью кровотечения отмены, чем 21/7 [35], и способствуют снижению частоты пропуска таблеток [36].

Эти показатели выбранного для лечения ПМС-препарата сопровождалась высокой степенью приемлемости (100%) и удовлетворенности полученными результатами (88,9%) в настоящем исследовании, что совпадает с результатами исследования, проведенного Wang C. с соавт., в котором 85,6% пациентов были удовлетворены или очень удовлетворены приемом этого препарата [37]. Было установлено, что, когда выбранный метод контрацепции отвечает ожиданиям женщины, и она получает значительное физическое и психологическое облегчение в связи с симптомами сопутствующих состояний, побочные эффекты воспринимаются как незначительные [38], и долгосрочная приверженность к препарату увеличивает

ся, что обеспечивает надежную защиту от нежелательной беременности и КЖ женщины на долгие годы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование и анализ литературы показали, что комбинация 20 ЭЭ/ДРСП имеет положительное влияние на КЖ женщин, связанное со здоровьем, в частности с ПМС и другими проявлениями нарушений менструальной функции.

Если пациентка в качестве планового метода контрацепции выбирает КОК, то необходимо предоставить ей информацию об особенностях действия средств и подчеркнуть их преимущества в зависимости от обозначенных ею потребностей.

Проявления ПМС и другие расстройства менструального цикла (дисменорея, обильные месячные, нарушения регулярности менструального цикла, акне) могут быть успешно купированы в течение 3 мес. комбинацией 20 ЭЭ/ДРСП.



ЛИТЕРАТУРА

- Orley J, Kuyken W. The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In: Quality of Life: International Perspectives. Division of Mental Health, World Health Organization. Proceedings of the Joint-Meeting Organized by the World Health Organization and the Fondation IPSEN in Paris, July 2–3, 1993: 41–57.
- Kind P, Williams A. Measuring success in health care – the time has come to do it properly. *Health Policy Matter*, 2004, Issue 9: 1–8.
- Проценко А.С., Абишев Р.Э. Современные тенденции оценки эффективности медицинской помощи через критерий качества жизни. «Современная медицина: тенденции развития»: материалы международной научно-практической конференции. 02 апреля 2012 г. Новосибирск: Изд. «Сибирская ассоциация консультантов», 2012. 132 с./Protsenko A.S., Abishev R.E. Modern trends of medical aid effectiveness evaluation through life quality criterion. Modern Medicine: Development Trends: materials of the international scientific and practical conference. April 02, 2012, Novosibirsk: Ed. Siberian Consultant Association, 2012, 132 p.
- Дикке Г.Б. Медикаментозный аборт: Руководство для врачей. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 344 с.: ил./Dikke G.B. Medication-induced abortion: Guidance for doctors. Ed. by V.E. Radzinsky. M: MEDpress-inform, 2015. 344 p.: il.
- Delara M, Ghofranipour F, Azadfallah P et al. Health related quality of life among adolescents with premenstrual disorders: a cross sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2012, 10(1): 1–5.
- Kannan P, Chapple CM, Miller D et al. Menstrual pain and quality of life in women with primary dysmenorrhea: Rationale, design, and interventions of a randomized controlled trial of effects of a treadmill-based exercise intervention. *Contemp Clin Trials*, 2015, 42: 81–9.
- Xu L, Lee BS, Asif S. Satisfaction and health-related quality of life in women with heavy menstrual bleeding: results from a non-interventional trial of the levonorgestrel-releasing intrauterine system or conventional medical therapy. *International Journal of Women's Health*, 2014, 6: 547–554.
- Kadir RA, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, 2010, 16(5): 832–9.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Review). *The Cochrane Library*, 2012, Issue 7. Electronic resource. Access mode: <http://onlinelibrary.wiley.com/>
- Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ*, 2006, 332(7544): 749–755.
- Wang C, Di W, Liao Q, et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 µg in a 24+4-day regimen in China. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2014, 49(5): 355–9.
- Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülm ezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects (Review). *The Cochrane Library*, 2011, Issue 5. Electronic resource. Access mode: <http://onlinelibrary.wiley.com/>
- Marr J, Heinemann K, Kunz M, Rapkin A. Ethinyl estradiol 20 µg/drospirenone 3mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011, 113(2): 103–7.
- Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur. J. Contracept. Reprod. Hlth Care*, 2000, 5(2): 124–134.
- Артымук Н.В., Букреева Е.Л. Сравнительная оценка влияния сочетания 3 мг дроспиренона и 20 или 30 мкг этинилэстрадиола на состояние кожи и антропометрические показатели. *Фарматека*, 2015, 3: 31–33. /Artyumuk N.V., Bukreeva E.L. Comparative evaluation of effect of a combination of 3 mg of drospirenone and 20 or 30 mcg of ethinyl estradiol on the skin stat and antropometric values. *Farimateka*, 2015, 3: 31–33.
- van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ et al. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*, 2002, 69(4): 2–15.
- Maloney JM, Dietze P, Jr, Watson D, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(4): 773–781.
- Басова О.Н., Волков В.Г. Сравнительная характеристика эффективности комбинированных оральных контрацептивов в терапии ПМС: рандомизированное контролируемое исследование. *Проблемы репродукции*, 2011, 4: 27–31. /Basova O.N., Volkov V.G. Comparative characteristics of effectiveness of combined oral contraceptives in PMS therapy: a randomized controlled study. *Problemy reprodukcii*, 2011, 4: 27–31.
- Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Reprod. Med.*, 2008, 53(9): 729–741.
- Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А. и др. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. *Акуш. и гин.*, 2012, 2: 81–85. /Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Sasunova R.A. et al. Results of clinical administration of the drospirenone-containing drug in women with a grave degree of premenstrual syndrome. *Akush. I Gin.*, 2012, 2: 81–85.
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome (Review). *The Cochrane Library*, 2012, Issue 2. Electronic resource. Access mode: <http://onlinelibrary.wiley.com/>
- Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea (Review). *The Cochrane Library*, 2009, Issue 4. Electronic resource. Access mode: <http://onlinelibrary.wiley.com/>
- Skrzypulec V, Drosdzol A. Evaluation of the quality of life and sexual functioning of women using a 30-µg ethinylestradiol and 3-mg drospirenone combined oral contraceptive. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 2008, 13(1): 49–57.
- Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2009, 9(2): 157–70.
- Gokylidiz S, Aslan E, Beji NK et al. The Effects of Menorrhagia on Women's Quality of Life: A Case-Control Study. *Obstetrics and Gynecology*, 2013, 8: 918179.
- Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(6): 762–78.
- Matteson KA, Raker CA, Clark MA et al. Abnormal Uterine Bleeding, Health Status, and Usual Source of Medical Care: Analyses Using the Medical Expenditures Panel Survey. *J Womens Health (Larchmt)*, 2013, 22(11): 959–965.
- Delara M, Ghofranipour F, Azadfallah P et al. Health related quality of life among adolescents with premenstrual disorders: a cross sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2012, 10(1): 1–5.
- Matsumoto Y, Yamabe S, Ideta K, Kawabata M. Impact of use of combined oral contraceptive pill on the quality of life of Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007, 33(4): 529–35.
- Cinar N, Harmanci A, Demir B, Yildiz BO. Effect of an oral contraceptive on emotional distress, anxiety and depression of women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod*, 2012, 27(6): 1840–5.
- 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.
- Fu Y, Mi W, Li L et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 µg in the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double blind placebo-controlled study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2014, 49(7): 506–9.
- Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 8: 1816–21.
- Nakajima ST, Archer DF, Elman H. Efficacy and safety of a new 24-day oral contraceptive regimen of norethindrone acetate 1 mg/ethinyl estradiol 20 micro g (Loestrin 24 Fe). *Contraception*, 2007, 75: 16–22.
- Karakhalis LY, Zhigalenko AR, Steblo Yel. Kontratseptivnyye i nekontratseptivnyye efekty drospirenona. *Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov*, 2015, 2: 73–77.
- Wang C, Di W, Liao Q, et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 µg in a 24+4-day regimen in China. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2014, 49(5): 355–9.
- Nappi RE, Albani F, Tonani S et al. Psychosexual well-being in women using oral contraceptives containing drospirenone. *Funct. Neurol. Funct. Neurol*, 2009, 24(2): 71–75.

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ ГИПОГАЛАКТИИ

У КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

Проблема грудного вскармливания существовала с момента появления человека на земле. Грудное молоко имеет уникальный состав и соотношение по белкам, жирам, углеводам. Природа создала сбалансированный и оптимальный продукт, который содержит необходимые элементы для роста, интеллектуального развития ребенка. Также грудное молоко содержит большое количество противoinфекционных факторов, которые защищают ребенка от инфекционно-воспалительных заболеваний, помогая адаптироваться в агрессивном микробном мире. Прежде всего это обеспечивается иммуноглобулином класса А, лизоцимом, бифидумфактором. Белки, жиры и углеводы, входящие в состав грудного молока, полностью обеспечивают потребность ребенка в энергии, необходимой для роста здорового малыша. Комплекс микроэлементов и витаминов полностью обеспечивает необходимую суточную потребность для правильных обменных процессов в организме растущего ребенка.

Ключевые слова: грудное вскармливание, гипогалактия, восстановление лактации, фиточай Лактафитол.

V. V. ZUBKOV, MD, Prof.

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

HYPOGALACTIA PREVENTION AND CORRECTION IN LACTATING WOMEN

The issue of the breast feeding has been in existence since the moment of appearance of a man on earth. Breast milk has a unique composition and ratio of proteins, fats and carbohydrates. The nature created a balanced and optimal product containing necessary elements for growth and intellectual development of a child. The breast milk contains a great amount of anti-infection factors protecting the child from the infectious and inflammatory diseases helping to adapt in the aggressive microbe world. It's primarily ensured by A class immunoglobulin, lysozyme, bifidum-factor. Proteins, fats and carbohydrates making up the composition of the breast milk to a full degree cover the child's energy demand required for growth of a healthy child. A microelement and vitamin complex completely covers the daily demand for correct exchange processes in the organism of the growing child.

Keywords: breast milk, hypogalactia, restoration of lactation, phytotea Lactophytol.

*Самое ценное питание –
это последняя капля молока,
высосанная из груди матери.*

В последние годы уделяется большое внимание грудному вскармливанию среди населения, но, несмотря на борьбу за популяризацию грудного вскармливания, эта проблема остается до конца нерешенной. Прежде всего это связано с недостатком специалистов по поддержке грудного вскармливания и консультированию кормящих матерей, начиная от родовспомогательных учреждений до выписки домой родивших женщин. Часто педиатры на амбулаторном этапе недостаточно уделяют внимания пропаганде необходимости грудного вскармливания, особенно среди матерей, родивших в молодом возрасте.

Всемирная организация здравоохранения предложила 10 принципов успешного грудного вскармливания, по которым каждый родильный дом должен строить работу и продолжить эту идеологию после выписки в амбулаторные условия.

1. Иметь зафиксированную в письменном виде политику в отношении грудного вскармливания и регулярно доводить ее до сведения всего медико-санитарного персонала.

2. Обучать весь персонал для осуществления этой политики.
3. Информировать беременных женщин о преимуществах и методах грудного вскармливания.
4. Помогать матерям начинать грудное вскармливание в течение первых 30 минут после родов.
5. Обучать матерей кормлению ребенка грудью и объяснить, как сохранить лактацию, даже если мать и ребенок находятся отдельно друг от друга.
6. Не давать новорожденным никакой другой пищи или питья, кроме грудного молока, за исключением особых медицинских показаний.
7. Практиковать круглосуточное совместное размещение матери и новорожденного.
8. Поощрять грудное вскармливание по требованию ребенка.
9. Не давать новорожденным, находящимся на грудном вскармливании, никаких искусственных средств, имитирующих грудь матери, или успокаивающих (соски, пустышки).
10. Поощрять создание групп поддержки грудного вскармливания и направлять матерей в эти группы после выписки из больницы или клиники.

Несмотря на современные принципы борьбы за грудное вскармливание, профилактику гипогалактии у

кормящих матерей, эта проблема остается не полностью решенной [1].

Гипогалактия – недостаточная выработка грудного молока, обусловлена различными факторами. Различают первичную (истинная гипогалактия) и вторичную гипогалактию. У большинства женщин гипогалактия является вторичной (95–97%), истинная встречается у 3–5% женщин [2].

В зависимости от времени развития гипогалактии различают раннюю (в первые 10 дней после родов) и позднюю формы (после 10-го дня).

В зависимости от выраженности недостатка молока выделяют 4 степени гипогалактии:

I степень – дефицит до 25%.

II степень – дефицит до 50%.

III степень – дефицит до 75%.

IV степень – дефицит более 75%.

Причинами вторичной гипогалактии (временное снижение) являются стресс, утомляемость, болезнь. Часто причиной вторичной гипогалактии являются лактационные кризы, которые встречаются практически у всех кормящих женщин. Они, как правило, длятся от 2 до 5 дней и возникают в любом периоде кормления.

Причиной истинной гипогалактии являются гормональные факторы, которые требуют консультации у врачей акушеров-гинекологов и эндокринологов.

Также причиной гипогалактии у кормящей женщины может послужить ее недостаточная мотивация на кормление грудью. Позитивно на мотивацию женщины может влиять отношение окружающих, членов семьи, медицинского персонала, мотивирующего женщину на кормление грудью и, как следствие, на полноценную лактацию. Необходимо отметить огромную роль отца ребенка, т. к. он может убедить маму ребенка в необходимости грудного вскармливания. В этом направлении должно проводиться консультирование обоих родителей [2–4].

Нарушение режима дня, излишняя физическая нагрузка, плохой сон и стрессы – все это также может привести к гипогалактии [5].

Человечество эволюционно искало пути борьбы с недостаточностью выработки молока кормящей женщиной, для этого использовали травы, орехи, продукты жизнедеятельности пчел и т. д.

Позитивно на мотивацию женщины может влиять отношение окружающих, членов семьи, медицинского персонала, мотивирующего женщину на кормление грудью и, как следствие, на полноценную лактацию

По мере получения информации стали разрабатывать рационы питания для кормящих матерей. Полноценное и качественное питание кормящей матери имеет колоссальное значение не только для здоровья мамы, но и ребенка. Рацион питания должен быть богат всеми необходимыми компонентами для выработки молока. Питание должно быть богато белками, витаминами, микроэлементами. Продукты должны быть качественными, свежими, натуральными; химически, термически щадящими, не содержать пряностей, усилителей вкуса, алкоголя и других вредных компонентов. Если врач не назначил специальную диету матери из-за ее состояния здоровья, то рацион питания должен содержать продукты, которые женщина употребляет в привычном режиме.

Следует напомнить, что рацион питания должен содержать достаточное количество жидкости, необходимой для кормящей женщины.

При гипогалактии сцеживание молока является стимулятором для лактогенного гормона гипофиза – пролактина [2, 6].

При появлении у матери гипогалактии необходимо провести комплекс мероприятий, направленных на восстановление лактации. К таким мероприятиям относятся:

1. Полноценный отдых кормящей женщины (достаточное время для сна).
2. Свежий воздух (длительные прогулки на свежем воздухе).

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

Эксклюзивный дистрибьютор: АО «Европлант», ОГРН № RU77 99 38 003 Е. 012301 12 14 от 12.12.2014, изготовитель: АО «Красногорский препарат», 143444, Московская обл., с. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Мира, 25. Тел.: (495) 705-93-80 Факс: (495) 705-93-82.

КОРМИТЕ ГРУДЬЮ!



Лактафитол®

Фито чай при недостатке грудного молока

- Способствует увеличению объема грудного молока до 45%
- Увеличивает продолжительность естественного вскармливания
- Уменьшает вздутие живота и улучшает аппетит малыша



На правах рекламы

3. Проведение консультирования кормящих матерей по характеру питания, объему потребления жидкости, формированию доминанты на лактацию.
4. Консультирование отцов детей на предмет убеждения матерей детей в преимуществе грудного вскармливания для их малышей.
5. Рекомендации по использованию вспомогательных молокогонных средств.

Одним из таких вспомогательных средств является фиточай Лактафитол®. При изучении влияния фиточая Лактафитол® на лактацию показано, что при курсовом употреблении фиточая объем лактации увеличивается до 45%. Увеличивается продолжительность естественного вскармливания, отмечено уменьшение вздутия живота и повышение аппетита у детей.

Сбалансированный состав фиточая способствует улучшению лактации, благотворно влияет на пищеварение ребенка.

Фиточай Лактафитол® является продуктом растительного происхождения. В состав фиточая входят: плоды фенхеля обыкновенного (укропа аптечного) или укропа пахучего, плоды аниса обыкновенного, плоды тмина обыкновенного, листья крапивы двудомной.

Натуральные компоненты фиточая, такие как фенхель обыкновенный или пахучий укроп, обладают множеством полезных элементов, в фенхеле содержится много меди и селена. Плоды фенхеля усиливают секрецию молочных желез, улучшают аппетит и обладают ветрогонным свойством. Консультанты по грудному вскармливанию рекомендуют средства на основе фенхеля для увеличения лактации у кормящих мам.

Анис обладает богатым химическим составом, в нем содержатся аскорбиновая и фолиевая кислоты, также он содержит витамины PP, B1, B2, B5, B6. Плоды аниса применяются в традиционной медицине как молокогонное средство; улучшают работу органов пищеварения.

Тмин – превосходный источник минералов, таких как медь, магний, калий, железо, селен, кальций, марганец и цинк и является одной из древнейших пряностей. Плоды тмина положительно влияют на перистальтику кишечни-

ка, стимулируют желчеотделение и диурез (мочегонные процессы). Анестезирующие свойства тмина помогают при болях в желудке и кишечнике. Плоды тмина увеличивают выработку грудного молока, а так же обладают ветрогонным свойством.

Входящая в состав фиточая крапива двудомная очень богата витаминами. В ней содержится витамин К, витамины группы В и минеральные элементы. Листья крапивы применяются в традиционной медицине как средство, стимулирующее лактацию, при воспалительных процессах. Также обладает противосудорожными и обезболивающими свойствами. Укрепляет и витаминизирует организм.

При изучении влияния фиточая Лактафитол® на лактацию показано, что при курсовом употреблении фиточая объем лактации увеличивается до 45%. Увеличивается продолжительность естественного вскармливания, отмечено уменьшение вздутия живота и повышение аппетита у детей

Способ приготовления фиточая простой и удобный и не требуют специальных приспособлений: 1–2 фильтр-пакета залить стаканом кипятка (200 мл), накрыть и настоять 15 минут, принимать следует по ½ стакана два раза в день во время еды. Продолжительность приема – 2–4 недели. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с лечащим врачом. Фиточай Лактафитол® можно приобрести в аптеках.

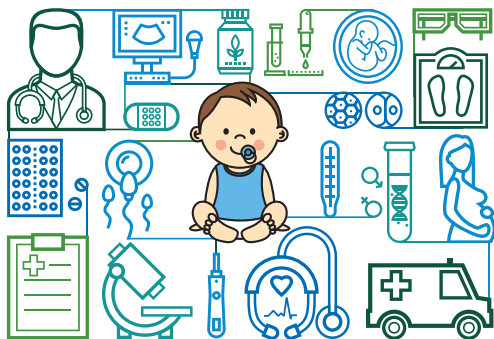
Противопоказаниями к применению фиточая могут послужить лишь индивидуальная непереносимость компонентов фиточая Лактафитол® и период беременности.

БАД фиточай Лактафитол® не обладает лечебными свойствами и является хорошим вспомогательным средством для коррекции гипогалактии, не связанной с заболеваниями, для увеличения объема лактации и не имеет негативного влияния на ребенка.



ЛИТЕРАТУРА

1. Рюмина И.И., Дементьева Г.М., Кушнарева М.В. Лекарственная терапия у матери и грудное вскармливание. Руководство по фармако-терапии в педиатрии и детской хирургии. Под общ. Ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. Т. 4. Неонатология. Под ред. Г.М. Дементьевой, Н.Н. Володина. М., 2004: 123–127./I.I. Ryumina, G.M. Dementieva, M.V. Kushnareva. Drug therapy in mother and breast feeding. Guidance on drug therapy in pediatrics and pediatric surgery. Ed. by A.D. Tsaregorodtsev, V.A. Tabolin. Vol. 4. Neonatology. Ed. by G.M. Dementieva, N.N. Volodina. Moscow, 2004. 123–127.
2. Кешишян Е.С., Мархулия Х.М., Балашова Е.Д. Гипогалактия у кормящих женщин и методы ее коррекции. Практика педиатра, март-апрель 2013. Е.С. Keshishyan, H.M. Markhulia, E.D. Balashova//Hypogalactia in lactating women and methods of its correction./Practice of pediatrician, March-April 2013.
3. Консультирование по грудному вскармливанию. Курс обучения – ВОЗ, 1998/Consultations on breast feeding. Course of training – WHO, 1998.
4. Базовая помощь новорожденному – международный опыт. Под ред. Н.Н. Володина, Г.Т. Сухих. Научные ред. Е.Н. Байбарина, И.И. Рюмина. ГЭОТАР, 2008 г. 203 с./ Basic help to the newborn – international experience. Ed. by N.N. Volodina, G.T. Sukhikh. Scientific ed. E.N. Baybarina, I.I. Ryumina. GEOTAR, 2008. 203 P.
5. Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание. Руководство ЕРБ ВОЗ 2002 г./ Fundamentals of newborn care and breast-feeding. Guidance of European Regional Bureau of WHO.
6. Рюмина И.И., Евтеева Н.В., Онищенко Ю.Г. Роль сцеживания грудного молока в поддержании эффективной лактации. Вопросы практической педиатрии, Т. 8, 4, 2013: 74–76./I.I. Ryumina, N.V. Evteeva, Y.G., Onischenko. Role of breast milk expression in support of effective lactation. Issues of practical pediatrics, Volume 8 No. 4 2013, p. 74–76.



XI ВСЕРОССИЙСКИЙ ЕЖЕГОДНЫЙ
КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО

посвященный 90-летию со дня рождения
академика В.А. Таболина

30 сентября – 1 октября 2016 года,
г. Москва, Краснопресненская набережная,
д. 12, подъезд №4, Конгресс-центр ЦМТ



СОВМЕСТНЫЙ КОНГРЕСС РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

ВЕДУЩИЕ ЭКСПЕРТЫ:

ВОЛОДИН Н.Н.

Президент РАСПМ, д.м.н.,
профессор, академик РАН

БАРАНОВ А.А.

Председатель Исполкома СПР, д.м.н.,
профессор, академик РАН

НАМАЗОВА-БАРАНОВА Л.С.

Президент Европейской педиатрической
ассоциации, заместитель Председателя
Исполкома СПР, член-корреспондент РАН

- Инновационные подходы к лечению беременных женщин, новорожденных и детей раннего возраста.
- Научные открытия и их практическое применение.
- Дебаты на актуальные темы современной перинатологии.

УЧАСТНИКИ:

Неонатологи, педиатры, акушеры-гинекологи, администраторы ЛПУ,
врачи смежных специальностей.



III ВСЕРОССИЙСКАЯ
ПРЕМИЯ
«ПЕРВЫЕ ЛИЦА»

ДЛЯ ТАЛАНТЛИВЫХ И РЕШИТЕЛЬНЫХ ЛЮДЕЙ

ТОРЖЕСТВЕННАЯ ЦЕРЕМОНИЯ НАГРАЖДЕНИЯ

Лауреаты – специалисты
и учреждения, внесшие заметный
вклад в развитие перинатальной
медицины

Дополнительная информация
www.rasrm.ru; pervie-litsa.ru



ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИФЕПРИСТОНА

ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

Изучена эффективность применения мифепристона (Гинестрил) у пациенток после хирургического лечения миомы матки (лапароскопической миомэктомии, эмболизации маточных артерий, гистерорезектоскопии). Показано, что использование мифепристона в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3 мес. после оперативного лечения по поводу пролиферирующей миомы матки привело к достоверному снижению объема матки у 96% женщин ($p < 0,05$) и отсутствию рецидивов возникновения миомы матки в течение года после отмены препарата.

Ключевые слова: миома матки, мифепристон, эмболизация маточных артерий, лапароскопическая миомэктомия, пролиферирующая миома матки.

S.V. APRESYAN, MD, Prof., V.I. DIMITROVA, PhD in medicine, O.A. SLYUSAREVA, PhD in medicine
Inozemtsev Municipal Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department
POSSIBILITIES OF MIFEPRISTONE USE AFTER SURGICAL THERAPY OF UTERINE MYOMA

The effectiveness of mifepristone (Gynestril) use in patients after surgical therapy of uterine myoma (laparoscopic myomectomy, embolization of uterine arteries, hysteroscopy) was studied. It was shown that use of mifepristone at a dosage 50 mg per day in an intermittent regime for 3 months after surgical therapy main myoma of a uterus led to statistically significant reduction of the uterine volume in 96% of women ($p < 0.05$) and reduction of recurrence of uterine myoma for a year after the drug withdrawal.

Keywords: uterine myoma, mifepristone, embolization of uterine arteries, laparoscopic myomectomy, main myoma of a uterus.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно мировой статистике, миома матки заметно чаще других причин оказывается поводом для гистерэктомии [1, 2]. В России более половины всех гистерэктомий выполняют по поводу этой доброкачественной опухоли, а в США около 200 тыс. операций ежегодно. При этом к радикальному хирургическому лечению прибегают не только для удаления гигантских форм миомы, но и в случае множественной локализации узлов, даже если размеры каждого образования невелики [1, 2]. При тщательном обследовании миому можно выявить у 77% женщин в популяции [1]. Хотя миому матки диагностируют у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возраста, за последние 40 лет отмечается тенденция к омоложению заболевания: его распространенность у женщин в возрасте до 30 лет выросла с 2 до 12,5% [3]. В США распространенность миомы матки в возрасте от 18 до 30 лет, не имеющей клинических проявлений, составляет 43–57% [4]. Доказано, что миому матки диагностируют у каждой пятой женщины с бесплодием, хотя само заболевание не рассматривают как ведущую причину нарушения фертильности [5]. Лечение миомы матки – предмет пристального внимания как мировой, так и отечественной гинекологии. Согласно мировым и отечественным данным, существует несколько вариантов ведения пациенток с миомой матки: наблюдение, медикаментозное и хирургическое лечение, в т. ч. с привлечением малоинвазивных методик [6]. Статистика указывает на соотношение органосохраняющих к органосохраняющим операциям как 95:5. Риск реци-

дивов после органосберегающих операций возникает у 15–45% пациенток, причем повторная операция более травматична и сопряжена с высоким интраоперационным риском кровотечения и образования послеоперационных спаек, поэтому и возникает поиск новых возможностей в снижении повторных оперативных вмешательств [7–9]. В настоящее время медикаментозную терапию применяют с целью предоперационной подготовки, однако в последнее время стала звучать мысль, что она должна являться терапией первой линии. Создание антигестагенов в качестве модуляторов прогестероновых рецепторов предложило новые возможности терапии миомы матки. Впервые в 1993 г. препарат на основе антигестагена мифепристон (в дозировке 50 мг) был предложен для терапии миомы матки.

Хотя миому матки диагностируют у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возраста, за последние 40 лет отмечается тенденция к омоложению заболевания: его распространенность у женщин в возрасте до 30 лет выросла с 2 до 12,5%

Воздействуя на ключевой фактор патогенеза миомы матки, антигестагены обеспечили доказанное преимущество медикаментозного метода лечения миомы матки. Клинический эффект препарата Гинестрил обусловлен его блокирующим воздействием на уровне рецепторов прогестерона. По мнению большинства исследователей, антигестагены являются многообещающими в лечении

миомы матки, и применение Гинестрила в дозе 50 мг/сут в течение 3 мес. является наиболее оправданным [10]. Гинестрил имеет существенные преимущества среди множества других методов лечения благодаря высокой клинической эффективности и хорошей переносимости, что позволяет успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста не только в качестве адъювантной терапии, но и в длительном режиме в качестве единственного лечебного средства [11]. В связи с этим возникает необходимость в изучении его применения после органосохраняющих операций по поводу миомы матки и риск возникновения рецидивов заболевания.

В настоящее время медикаментозную терапию применяют с целью предоперационной подготовки, однако в последнее время стала звучать мысль, что она должна являться терапией первой линии

Цель исследования: оценить клиническую эффективность применения препарата Гинестрил в течение 3 мес. после хирургического лечения миомы матки и возможность возникновения рецидивов заболевания в течение года после отмены препарата.

Материалы и методы исследования: в исследование было включено 20 женщин репродуктивного возраста,

перенесших органосохраняющее лечение по поводу миомы матки. Все пациентки получали Гинестрил в дозе 50 мг/сут начиная с 1-го дня менструального цикла после хирургического лечения в течение 3 мес.

Критерии включения больных в исследование:

- возраст 30–45 лет, средний $37 \pm 5,5$;
- органосохраняющее лечение по поводу миомы матки.

Критерии исключения из исследования:

- возраст – старше 45 лет;
- аллергические реакции на мифепристон;
- больные, имеющие противопоказания к применению мифепристона;
- больные, планирующие беременность в течение 6 мес.;
- с отягощенным соматическим анамнезом;
- с гиперпластическими процессами матки (аденомиоз, гиперплазия эндометрия);
- женщины с рецидивами заболевания.

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациенток в исследовании: критерии включения/исключения; антропометрические данные; факт курения и употребления алкоголя; жалобы; анамнез; сопутствующие заболевания; общий осмотр; термометрия; гинекологический статус; УЗИ с доплерометрией; общеклинические лабораторные исследования и вид органосохраняющего оперативного лечения.

В зависимости от типа миоматозных узлов по классификации FIGO-2011 20 женщинам проведено органосох-

ГИНЕСТРИЛ®

Мифепристон 50 мг

Новые возможности органосохраняющей терапии миомы матки

- **Уменьшает** узлы на 50% и более (по данным исследования на 160 пациентках)⁴ и **предотвращает** появление новых¹
- Позволяет провести **органосохраняющее** лечение и сохранить репродуктивную функцию²
- **Не вызывает** эстрогенного дефицита и тромботических осложнений²
- Однократный суточный **пероральный** прием³



Способ применения и дозы:³

По 1 таблетке 1 раз в день.
Курс лечения — 3 месяца.

1. Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкал Т.С. Применение Мифепристона в лечении лейомиомы матки. Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии 14–17 сентября 2004 г.

2. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология 2011, Том 13, №3, С. 62–68.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Гинестрил®, РУ Р N002340/02.

4. Радзинский и соавт. Лечение миомы: вариативность как проблема // Статус презенс №6, 2015)



www.stada.ru

Дата выхода: 3 квартал 2016 г.

603950, Россия, Нижний Новгород, ул.Сапганская, 7. +7 (831) 278-80-88, +7 (831) 430-72-13. med@stada.ru

Реклама

раняющее оперативное вмешательство: 8 пациенткам с субсерозно-инtramуральной миомой, класс 5–7 по FIGO-2011 произведена миомэктомия лапароскопическим доступом; 6 женщинам с субмукозно-инtramуральной миомой, класс 2–4 – эмболизация маточных артерий (ЭМА); 6 пациенткам с субмукозной миомой, класс 0–1 – гистерорезектоскопия, 5 из которых, отказались от приема Гинестрила в послеоперационном периоде.

По мнению большинства исследователей, антигестагены являются многообещающими в лечении миомы матки, и применение Гинестрила в дозе 50 мг/сут в течение 3 мес. является наиболее оправданным

Гинестрил назначался в дозе 50 мг/сут (1 таблетка) с 1-го дня менструального цикла после оперативного лечения в непрерывном режиме в течение 3 мес. с учетом противопоказаний к его применению.

Основными параметрами эффективности применения Гинестрила считали изменения размеров матки и миоматозных узлов после ЭМА, также оценивали отдаленные результаты спустя 3, 6 и 12 мес. после лечения в виде случаев возникновения рецидивов.

Оценку переносимости препарата пациенткам проводили на основании частоты возникновения побочных эффектов, динамического клинического наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых женщин составил 37 ± 5,5 года от 30 до 45 лет. Из 20 женщин 65% реализовали свою репродуктивную функцию, причем 25% рожали дважды. У 5 женщин диагностировано вторичное бесплодие, у 2 – первичное.

При сборе анамнеза в 45% случаев миома матки имела бессимптомное течение, 20% пациенток беспокоил болевой синдром, у 20% отмечалось нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи или менометроррагии и у 15% пациенток эти жалобы сочетались. В итоге у 7 пациенток из 20 был в разной степени выражен болевой синдром. Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по вербальной рейтинговой шкале (ВРШ), цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) и мимической оценке боли Wong-Baker. У 1 пациентки присутствовала слабая боль по ВРШ, 2 балла по ЦРШ, которую можно было игнорировать. У 4 пациенток присутствовала боль средней интенсивности по ВРШ, 4–5 баллов по ЦРШ, которая мешала деятельности; у 2 пациенток этой группы отмечалась сильная боль по ВРШ, 7 баллов по ЦРШ, которая мешала основным потребностям.

Длительность заболевания с момента выявления составила от 2 до 10 лет.

Гинекологический анамнез был отягощен у 13 женщин, у 7 из них отмечались заболевания шейки матки и у 8 – воспалительные заболевания органов малого

таза. Соматический анамнез был отягощен у 10 больных: у 4 пациентов выявлена постгеморрагическая анемия, у 3 – ожирение, у 2 – заболевание желудочно-кишечного тракта и у 3 – заболевания сердечно-сосудистой системы.

В клиническом анализе крови уровень гемоглобина от 90 до 136 г/л (средний $115 \pm 15,6$ г/л), число лейкоцитов, тромбоцитов в пределах нормы. В биохимическом анализе крови и коагулограмме изменений не выявлено.

При аспирационной биопсии эндометрия на 5–7-й день менструального цикла патологии эндометрия не выявлено.

При УЗИ размеры матки соответствовали сроку от 6 до 12 нед. (среднее $8 \pm 3,1$), количество миоматозных узлов от 1 до 5 ($2,4 \pm 0,4$), размеры миоматозных узлов от 2 до 8 см (средней $4,5 \pm 2,4$).

В зависимости от типа миоматозных узлов, согласно классификации FIGO-2011 пациенткам проведено хирургическое органосохраняющее лечение. Интраоперационных и послеоперационных осложнений у прооперированных больных не отмечалось. Менструальный цикл восстанавливался в течение 14–21 суток после операции. С 1-го дня менструального цикла 15 женщинами начат прием Гинестрила.

При гистологическом исследовании у 100% (20) пациенток выявлена пролиферирующая миома матки.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил отмечено развитие аменореи у 100% больных. Спустя 1 мес. после отмены препарата восстанавливался нормальный менструальный цикл.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил у 4 пациенток болевой синдром отсутствовал. У 1 пациентки, которую беспокоила сильная боль, через месяц после лечения Гинестрилом возникала слабая боль по ВРШ, 2 балла по ЦРШ, которую она спокойно могла переносить без использования нестероидных противовоспалительных препаратов, данные симптомы исчезли у пациентки спустя 3 мес. после медикаментозного лечения. У 2 пациенток, отказавшихся от приема гинестрила, спустя месяц после хирургического лечения интенсивность боли уменьшилась до слабой и умеренной по ВРШ соответственно, 2–4 балла по ЦРШ спустя 3 месяца интенсивность боли не изменилась.

В зависимости от типа миоматозных узлов по классификации FIGO-2011 пациенткам проведено органосохраняющее оперативное вмешательство, по виду которого женщины были разделены на 4 группы по 5 человек в каждой

В результате проведенных исследований было выявлено, что при использовании препарата Гинестрил в послеоперационном периоде у 14 пациенток (96%) размеры матки уменьшились по сравнению с пациентками, отказавшимися от приема гинестрила, где размеры матки даже после проведенного хирургического лечения оста-

вались крупнее нормы. У пациенток перенесших эмболизацию маточных артерий спустя 3 месяца отмечается уменьшение миоматозных узлов.

В результате проведенных исследований было выявлено, что при использовании препарата Гинестрил в послеоперационном периоде у 14 пациенток (96%) I, II и III группы размеры матки уменьшились по сравнению с IV группой, где размеры матки даже после проведенного хирургического лечения оставались крупнее нормы

Объем матки у 96% обследуемых женщин уменьшился на $42,1 \pm 5\%$ от исходных размеров матки после хирургического лечения ($p < 0,05$) и по сравнению с пациентками, не получавшими лечение на $64,4 \pm 9,6$ ($p < 0,05$), причем степень уменьшения размеров матки не зависела от возраста обследуемых женщин.

Уменьшение размеров миоматозных узлов в течение 3 мес. после эмболизации маточных артерий отмечалось у пациенток в среднем на $1,5 \pm 0,4$ см.

Побочные явления на Гинестрил были выявлены у 1 пациентки в виде тошноты в первые 3 дня во время приема первой упаковки препарата. Индивидуальной непереносимости препарата в ходе исследования, а также осложнений при приеме препарата не отмечалось.

Переносимость препарата пациентками хорошая, ни одна пациентка в течение исследования не отказывалась от приема препарата.

Отдаленные результаты исследований спустя 3, 6 и 12 мес. после приема Гинестрила после лечения не выявили возникновения рецидивов заболевания. У 1 пациентки после лапароскопической миомэктомии субсерозно-интрамуральных узлов, класс 5–6, отказавшейся от медикаментозной терапии гинестрилом зарегистрирован рецидив заболевания спустя 12 месяцев после оперативного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Применение Гинестрила в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение трех месяцев после хирургического органосохраняющего лечения по поводу пролиферирующей миомы матки, класс 0–7 по классификации FIGO-2011, привело к достоверному снижению объема матки у 96% женщин ($p < 0,05$).
2. Использование препарата Гинестрил после ЭМА позволило достоверно уменьшить размеры узла на 25% ($p < 0,05$).
3. Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Гинестрил в послеоперационном периоде пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение по поводу пролиферирующей миомы матки с целью предотвращения рецидивов заболевания. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.Н., Рябинкина Т.С., Рыжова Т.Е. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки. *Status Praesens*, 2016, 2[31]04: 41-50./Andreeva E.N., Ryabinkina T.S., Ryzhova T.E. Ministry of Health highly recommends. Review of a new clinical protocol of diagnostics and therapy of uterine myoma. *Status Praesens*, 2016, 2[31]04:41-50.
2. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень. М.: редакция Status Praesens, 2014. 24 с./Radzinsky V.E., Totchiev G.F. Uterine myoma: course at organ preservation. Information bulletin. M.: Edition of Status Praesens, 2014. 24 p.
3. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации (протокол лечения) М., Минздрав России, 2015. 349с./Uterine myoma: diagnostics, therapy and rehabilitation: Clinical recommendations (protocol of therapy) M, Ministry of Health of Russia, 2015. 349 p.
4. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER et al. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil. Ster.*, 2013, 99(7): 1951-1957.
5. Baird DD, Harmon QE, Upson K et al. A prospective, ultrasound-based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitment. *J. Womens Health*, 2015, 24(11): 907-915.
6. Corona LE, Swenson CW, Sheetz KH et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative. *J. Obstet. Gynecol.*, 2015, 212: 304.
7. Лебедев В.А., Давыдов А.И., Пашков В.М. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода. *Трудный пациент*, 2013, 11(8–9): 14-19./Lebedev V.A., Davydov A.I., Pashkov V.M. Disputable and unresolved issues of therapy and prevention of uterine myoma in reproductive period patients. *Trudny patsient*, 2013, 11 (8–9): 14-19.
8. Политова А.К. Оптимизация хирургического лечения большой миомой матки: автореф. дисс...докт. мед. наук. М., 2014. 52 с./Politova A.K. Optimization of surgical therapy of uterine myoma patient: extended abstract of the Doctor of Medicine dissertation. M, 2014. 52 p.
9. Laughlin SK. Individualizing the approach to a heterogeneous condition. *Obstet. Gynecol.* Author manuscript, available in PMC.
10. Беженарь В.Е., Павлова Н.Г., Прохорова В.С. Возможности применения Гинестрила при неoadъювантной терапии больных репродуктивного возраста. *Здоровье женщины*, 2008, 4: 18-21./Bezhenar V.E., Pavlova N.G., Prokhorova V.S. Possibilities of Ginstiril use at neoadjuvant therapy of reproductive age patients. *Zdoroviye zhenshchiny*, 2008, 4: 18-21.
11. Самойлова Т.Е. Перспективы применения мифепристона в лечении миомы матки. Информационный бюллетень. М., 2015./Samoylova T.E. Prospects of mifepristone use in therapy of uterine myoma. Information bulletin. M., 2015.

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ:

ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

В работе представлен обзор накопленных данных, касающихся основных дефиниций в диагностике и лечении предменструального синдрома, и собственный опыт в виде клинических случаев. Расставлены акценты на различные терапевтические подходы с точки зрения доказательной медицины.

Ключевые слова: предменструальный синдром, комбинированная оральная контрацепция, дроспиренон, этинилэстрадиол.

O.V. YAKUSHEVSKAYA, PhD in medicine, Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

PREMENSTRUAL SYNDROME: FROM THEORY TO PRACTICE

The paper presents a review of accumulated data relating to major definitions in diagnostics and therapy of the premenstrual syndrome and own experience represented by case histories. Various therapeutic approaches from the point of view of evidence-based medicine are highlighted.

Keywords: premenstrual syndrome, combined oral contraception, drospirenone, ethinyl estradiol.

Предменструальный синдром (ПМС), также синдром предменструального напряжения, предменструальная болезнь, циклический синдром, – сложный циклический симптомокомплекс, возникающий в предменструальные дни (за 2–12 дней до менструации) и характеризующийся различными соматическими, нейropsychическими, вегетососудистыми и обменно-эндокринными нарушениями, как правило отрицательно сказывающимися на привычном образе и качестве жизни женщин. Распространенность ПМС достигает 3–30%, а доля предменструальных дисфорических расстройств (ПМДР) (т. е. тяжелой формы ПМС) составляет 5–8% [1, 2].

В настоящее время точные этиологические звенья патогенеза развития ПМС остаются неизвестными. Хотя яичниковая циклическая активность, эффекты эстрадиола и прогестерона на нейротрансмиттеры остаются ключевыми факторами. Эстрогены в основном взаимодействуют с серотонинергическими, норадренергическими и опиоидными рецепторами, оказывая стимулирующее влияние. Прогестерон и его метаболиты активизируют ГАМК-эргические структуры (ГАМК – γ-аминомасляная кислота), осуществляя седативное влияние. Причем уровни половых стероидов могут оставаться в пределах референсных значений, а их физиологические колебания в течение цикла способствуют развитию неадекватной реакции различных функциональных систем организма [3, 4]. Отсутствие ПМС до полового созревания, в период беременности и в менопаузе подтверждает вовлеченность механизма циклической яичниковой активности. Быстро меняющиеся уровни эстрадиола не только перед менструацией, но и в послеродовом и перименопаузальном периодах часто приводят к развитию гормонзависимых депрессивных расстройств [5].

Решающее значение в лечении ПМС имеет верификация правильного диагноза, которая не должна основываться на ретроспективном сборе анамнеза и жалоб пациентки. Необходимо в течение 2–3 циклов с помощью специализированных анкет-опросников выявить детально

все имеющиеся жалобы у пациентки [6]. Национальная ассоциация по исследованию предменструального синдрома (National Association for Premenstrual Syndrome) разработала анкету-опросник по оценке ПМС, которая представлена на веб-сайте NAPS (www.pms.org.uk) [7]. На сегодняшний день идентифицировано более 150 симптомов ПМС. В зависимости от степени тяжести выделяют несколько вариантов ПМС (табл. 1) [8].

Для определения степени тяжести каждый симптом должен оцениваться пациенткой от 0 до 3 баллов: 4–21 балл соответствует легкой степени; 22–51 балл – средней степени и 52 балла и более – тяжелой степени [9].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (ICD-10), ПМС является самостоятельной нозологической единицей (N 94.3 Синдром предменструального напряжения). В 1998 г. в руководстве по диагностике и статистике психических расстройств, которые разрабатываются и публикуются Американской ассоциацией психи-

Таблица 1. Определение различных типов ПМС (адаптировано из N. Panay, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2016)

Вариант ПМС	Симптомы
Легкой степени	Не нарушают течение личной/социальной и профессиональной жизни
Умеренной степени	Нарушают течение личной/социальной и профессиональной жизни на оптимальном уровне
Тяжелой степени	Отказ от социальной и профессиональной деятельности
Предменструальное усиление	Неполное облегчение психологических и соматических симптомов ПМС после окончания менструации при наличии сопутствующей патологии
Предменструальное дисфорическое расстройство	Критерий, предложенный Американской ассоциацией психиатров

атров, ПМДР также было представлено в качестве отдельной нозологической единицы. ПМДР включает 11 симптомов (10 психоэмоциональных и 1 поведенческий симптом). В 2008 г. эксперты Международного общества по предменструальным расстройствам представили унифицированный вариант классификации и диагностики данного состояния, включающий основные и дополнительные симптомы [10].

Кроме того, в зависимости от преобладания тех или иных симптомов, выделяют следующие клинические формы ПМС:

■ *психовегетативная* (раздражительность, депрессия, плаксивость, обидчивость, агрессивность, сонливость, забывчивость и т. д.);

■ *отечная* (отечность, пастозность различных частей тела при положительном диурезе);

■ *цефалгическая* (головная боль, приступы мигрени);

■ *кризовая* (панические атаки, сопровождающиеся повышением артериального давления, ощущением сдавливания за грудиной, похолоданием и онемением конечностей и т. д.);

■ *атипичная* (гипертермия, офтальмоплегия, гиперсомния, циклическая аллергия и т. д.).

Уровень компенсации определяет в зависимости от прогрессирования симптомов ПМС: компенсация – симптомы ПМС с возрастом не прогрессируют и прекращаются с наступлением менопаузы; субкомпенсация – усугубление тяжести симптомов ПМС с возрастом и прекращение их с наступлением менопаузы; декомпенсация – продолжение симптомов ПМС даже в течение нескольких дней после менструации и постепенное сокращение «светлых» промежутков [9].

В 2016 г. на сайте «Британского медицинского журнала» была опубликована обзорная статья, посвященная основным дифференцированным подходам коррекции ПМС (www.groupe.bmj.com) (табл. 2). В представленном обзоре Nick Panay продемонстрировал широкий взгляд на проблему ПМС с акцентом на недавние попытки глобального консенсуса установить основные дефиниции ПМС. Обзор включил в себя базы данных Королевского колледжа акушерства и гинекологии, Кохрановской библиотеки: систематические обзоры Кохрановской библиотеки, информационные сервисы DARE, EMBASE, TRIP, Medline (1966–2006), Psych INFO (1960–2006), CINAHL (1982–2006) и BMI (1985–2006).

В работе обсуждаются фармакологические и немедикаментозные методы лечения ПМС с точки зрения дока-

зательной медицины (табл. 2). При наблюдении пациенток с предменструальным синдромом необходимо придерживаться индивидуального терапевтического подхода для каждой пациентки и, конечно же, не пренебрегать необходимостью коррекции образа ее жизни. Например, нет сомнений в том, что снижение стрессовых нагрузок на женщину способствует нивелированию симптомов ПМС. Кроме того, соблюдение диеты, ограничение приема алкоголя и кофеина, физические упражнения также благоприятно сказываются на течении ПМС. Женщины, в зависимости от специфичности симптомокомплекса ПМС, нуждаются в многопрофильном подходе к решению данной проблемы. И конечно, каждый специалист должен контролировать эффективность назначенной терапии по анкетам-опросникам или дневникам симптомов [8].

В представленном обзоре автор в клинической практике предлагает использовать алгоритм лечения ПМС (рис.), основанный на доказательной базе эффективности и безо-

Таблица 2. Основные терапевтические подходы

Терапия	Оценка	Примечание
Витамин B6	OTC IS	9 исследований с участием 940 пациенток не представило достаточных доказательств эффективности использования витамина B6 в лечении ПМС
Магний	OTC	Только регулярное использование препаратов магния способствует уменьшению выраженности симптомов ПМС
Препараты кальция и витамина D	OTC	Несколько исследований с небольшой выборкой представили повышенный риск ПМС у пациенток с дефицитом витамина D в крови и недостаточным употреблением кальция в пищу. Требуется крупномасштабные клинические испытания для формирования доказательной базы
Изофлавоны	OTC	Недостаточно доказательных данных
Vitex Agnus castus (авраамово дерево, или прутняк обыкновенный)	OTC	Недостаточно доказательных данных (но имеющиеся исследования перспективны)
Hypericum perforatum (зверобой продырявленный)	OTC	Недостаточно доказательных данных
Evening primrose oil (масло примулы вечерней)	OTC IE	Нет достоверной разницы в сравнении с плацебо
КОК	*	Препараты «первой линии» терапии ПМС с доказанной эффективностью
Трансдермальные эстрогены	*	Трансдермальные эстрогены в сочетании с гестагенами эффективны для коррекции симптомов ПМС в сравнении с плацебо, но не обеспечивают контрацептивного действия
Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона	HS	Рекомендованы для коррекции тяжелой степени ПМС
Прогестерон/прогестагены	IE/IE	Данные относительно эффективности либо отсутствуют, либо противоречивы
Гистерэктомия с придатками	HS	Окончательный метод подавления овуляции, но в связи с большим количеством осложнений в практике применяется достаточно редко
СИОЗС	*	Следует рассматривать как один из вариантов первой линии коррекции ПМС

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; OTC (Over the counter medications) – лекарственное средство, назначаемое без рецепта; IS (Not recommended, insufficient evidence for safety) – не рекомендовано, нет доказательной базы в отношении безопасности; IE (Not recommended, insufficient evidence for efficacy) – не рекомендовано, нет доказательной базы в отношении эффективности; * – достаточно доказательных данных, чтобы использовать в клинической практике; HS (Recommended for hospital specialist use) – рекомендовано для использования клиницистами.

пасности представленных терапевтических схем, фармакологическое влияние которых направлено либо на подавление функции яичников, либо селективное ингибирование обратного захвата серотонина [8]. Назначение последних является прерогативой психоневрологов или психиатров.

Вследствие вовлечения гормональных флуктуаций в патогенез развития ПМС подавление овуляций является терапевтически эффективным обоснованным. На сегодняшний день терапевтический эффект может быть достигнут при назначении даназола, аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона. Однако побочные эффекты на фоне приема данной гормональной терапии могут оказаться тяжелее самого заболевания [10, 11].

Интерес к комбинированным гормональным контрацептивам особенно возрос после синтеза уникального гестагенного компонента дроспиренона (ДРСП), превосходящего по выраженности своего действия прогестерон и спиронолактон. ДРСП сочетает в себе 3 эффекта, свойственные для натурального прогестерона, – прогестагенный, антианδροгенный и антиминералкортикоидный, каждый из которых вносит свой вклад в лечение ПМС. В физиологичном менструальном цикле задержка жидкости, потенцирующаяся эстрогенным компонентом комбинированного орального контрацептива (КОК), эффективно компенсируется антиминералкортикоидным действием ДРСП. Этот эффект чрезвычайно актуален в плане коррекции отеочной формы ПМС, улучшения переносимости КОК. Возможность пролонгированного приема препарата основана на высокой биодоступности и отсутствии кумуляции в организме при многократном приеме [12, 13].

В статье представлен собственный опыт использования ДРСП-содержащих гормональных контрацептивов.

Рисунок. Алгоритм лечения предменструального синдрома в зависимости от степени тяжести, предложенный RCOG в 2007 г.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ:

ДРСП-содержащие КОК
Низкие дозы СИОЗС (непрерывная схема или с 15 по 28 д.м.ц.)



ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ:

Накожный пластырь с эстрадиолом + прогестерон перорально (100 мг) с 17 по 28 д.м.ц. или ЛНГ ВМС
Более высокие дозы СИОЗС (непрерывная схема или с 15 по 28 д.м.ц.)



ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ:

Аналоги ГнРГ + «add back»-гормональная терапия
(непрерывный прием эстрогенов + прогестогены или тиболол)



ЧЕТВЕРТАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ:

Гистерэктомия + билатеральная овариэктомия с последующей МГТ

Примечание. ДРСП – дроспиренон; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ЛНГ ВМС – левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль; Гн-РГ – гонадотропин-рилизинг гормон; «add back» терапия – назначение препаратов, подавляющих побочные эффекты основного вида лечения, в т.ч. и до начала основной терапии.

Клинический случай 1.

На прием обратилась пациентка П., 33 лет, с жалобами:

- на подавленное настроение с компонентом агрессии,
- чувство усиления сердцебиения,
- эмоциональную лабильность, сопровождающуюся чувством обиды,
- прибавку массы тела (со слов, на 1–2 кг) за 4–6 дней до менструации в течение 4 последних лет с заметным прогрессированием к настоящему времени.

Пациентка обратила внимание на то, что вышеуказанные симптомы ухудшают коммуникативные способности и трудоспособность. При установлении клинико-анамнестических данных у пациентки отмечалась вегетососудистая дистония по гипотоническому типу, хронический пиелонефрит в анамнезе. Наследственной патологии не выявлено. Возраст менархе – 13 лет, менструации установились сразу, по 7 дней, через 28–30 дней, умеренные, болезненные. Беременности не было. При ультразвуковом исследовании органов малого таза патологии не обнаружено, признаки произошедшей овуляции.

Пациентке было предложено в течение 2 менструальных циклов заполнять менструальный календарь, предложенный NAPS (www.pms.org.uk) [7], все симптомы оценивались по степени тяжести от 0 до 3 баллов. В ходе наблюдения были диагностированы такие дополнительные симптомы ПМС, как нарушение сна, повышенный аппетит, нагрубание молочных желез. При подсчете баллов определена средняя степень тяжести (24 балла), хотя при первичном приеме (без анкетирования) степень тяжести ПМС относилась к легкой категории.

Так как преобладал психологический вариант нарушения, был верифицирован диагноз: ПМС средней степени тяжести. Психовегетативная форма.

Назначена терапия КОК – (ДРСП 3 мг + этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,03 мг) по схеме «21 + 7» на 3 месяца с обязательным ведением менструального календаря и оценкой симптомов ПМС. При повторном приеме через 1 месяц полностью купировалось агрессивное состояние, чувство усиленного сердцебиения, степень тяжести симптомов перешла в легкую, что соответствовало 16 баллам. Пациентка отмечала хорошую переносимость гормонального препарата и полное купирование болезненности во время менструации. Через 3 месяца наблюдения среди вышеперечисленных жалоб женщина отметила периодическое нарушение сна, не нарушающее трудоспособности. В связи с хорошей переносимостью и стойким положительным эффектом пациентке было предложено продолжить прием данного КОК.

Клинический случай 2.

Пациентка Н., 22 лет, с жалобами:

- на головную боль распирающего характера с чувством незначительной пульсации в височной области,
- раздражительность и беспокойство за 2–3 дня до и в течение 2–3 дней во время менструации. Отмеченные жалобы появились 2 года назад, с постепенным усилением симптомов.

Из соматических заболеваний у пациентки диагностирован рассеянный склероз (ремиссия). В возрасте 4 лет пациентка перенесла вирусную инфекцию, осложнившуюся

менингитом. В связи с основным заболеванием пациентку беспокоили нарушение зрения, мышечная слабость, выборочная утомляемость мышц. Состоит на учете у невролога, получает соответствующую терапию. Наследственной патологии не выявлено. Возраст менархе – 14 лет, менструации установились сразу, по 4–5 дней, через 28–30 дней, умеренные, безболезненные. Половой жизнью не живет. При ультразвуковом исследовании органов малого таза патологии не обнаружено. На основании перечисленных жалоб, проведения анкетирования был сформулирован диагноз: ПМС средней степени тяжести (22 балла). Цефалгическая форма. Дисменорея первичная. Рассеянный склероз (ремиссия).

Лечащим неврологом была одобрена схема лечения пациентки ДРСП-содержащими гормональными контрацептивами (ДРСП 3 мг + ЭЭ 0,02 мг).

Через 1 и 3 месяца приема КОК проводилось тестирование, которое позволило диагностировать облегчение симптомов ПМС до 12 и 6 баллов соответственно. Кроме того, у пациентки полностью купировались болевые ощущения во время менструации, отмечалась стойкая ремиссия основного заболевания и заметно улучшилось качество жизни. Пациентка продолжила прием препарата.

Клинический случай 3.

Пациентка П., 36 лет, на приеме отметила:

- выраженную сонливость,
- снижение когнитивной функции за 7–8 дней до менструации, которая полностью купируется на 2-й день менструального цикла.

Пациентка была вынуждена сменить место работы в результате прогрессирования перечисленных симптомов за последние 5 лет. Из соматических заболеваний отмечает лишь хронический гастрит, аппендэктомия в детстве. Менструальная функция не нарушена. В анамнезе 2 своевременных самопроизвольных родов, без особенностей. Наследственность не отягощена. При ультразвуковом исследовании органов малого таза – интерстициальные миоматозные узлы по передней стенке матки 7 и 11 мм. На основании выявления жалоб, проведения тести-

рования и обследования выставлен диагноз: ПМС тяжелой степени (декомпенсация). Гиперсомническая форма. Множественная миома матки небольших размеров. В данной ситуации при проведении тестирования и оценки тяжести симптомов в баллах ПМС относится к умеренной степени (по баллам), но в связи с прогрессированием данное состояние мы отнесли к тяжелой форме. Следует отметить, что по месту жительства врач акушер-гинеколог назначал дидрогестерон в циклическом режиме, что привело к резкому ухудшению состояния.

Нами назначена терапия КОК (ДРСП 3 мг + ЭЭ 0,03 мг) по схеме «21 + 7» на 3 месяца с обязательным ведением менструального календаря с оценкой симптомов ПМС. Пациентка не явилась на прием через 1 месяц. Через 3 месяца при опросе выяснилось, что вышеперечисленные жалобы полностью купировались через 1,5 месяца. Пациентка также продолжила терапию.

Наш опыт позволил определить важность проведения тестирования и оценки симптомов ПМС в баллах. Ретроспективно пациентки, как правило, предоставляют информацию о своих проблемах в меньшем объеме, и клиницист не способен полноценно оценить тяжесть заболевания и эффективность назначенной терапии. Кроме того, с помощью простого тестирования в нашей практике встречались случаи, когда у пациентов были диагностированы сопутствующие заболевания, симптоматику которых пациентки принимали за ПМС, т. к. они просто усиливались в предменструальные дни.

В заключение необходимо отметить, что на сегодняшний день проблема ПМС представлена широко и современные женщины не желают изменять свою активность в связи с их физиологическими особенностями. Ограничение физической активности и снижение качества жизни может быть напрямую ассоциировано с соматовегетативными и обменно-эндокринными проявлениями данного синдрома. Поэтому именно патогенетически обоснованное лечение с использованием ДРСП-содержащих контрацептивов позволяет достичь максимального эффекта и решить медицинскую и социальную задачу.



ЛИТЕРАТУРА

- Сметник В.П., Тумилович Л.П. Неоперативная гинекология. М., 2005, с. 591. / Smetnik V.P., Tumilovich L.P. Non-operative gynecology. M., 2005, p. 591.
- Буданов П.В. Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы. *Трудный пациент*, 2012, 2-3: 18. / Budanov P.V. Premenstrual syndrome therapy: up-to-date ideas and prospects. *Trudny Patsient*, 2012, 2-3:18.
- Сметник В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Коррекция нейроэндокринных нарушений в гинекологии. СПб, 1999. С.99. / Smetnik V.P., Tselev Y.V., Kira E.F. Correction of neuroendocrine disturbances in gynecology. SPb, 1999. P.99.
- Балан В.Е., Ильина Л.М. Предменструальный синдром. *Лечащий врач*, 2008, 3: 55-59. / Balan V.E., Ilyina L.M. Premenstrual syndrome. *Letchaschiy vrach*, 2008, 3: 55-59.
- Reid RI, Case AM. Premenstrual syndrome and menstrual-related disorders. In: Clinical reproductive medicine and surgery. Eds. Facone T., Hurd WW. Philadelphia (PA): Mosby Elsevier, 2007, p.335-51.
- Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Современная терапия предменструального синдрома. *Гинекология*, 2013, 3: 20-25. / Kuznetsova I.V., Konovalov V.A. Modern therapy of premenstrual syndrome. *Gyneekologia*, 2013, 3: 20-25.
- National Association for Premenstrual Syndrome (NAPS). Advice for sufferers and health professionals. www.pms.org.uk.
- Panay N. Management of premenstrual syndrome. Review. May, 2016. Published by group. bmj.com.
- Ткаченко Л.В., Курушина О.В., Атагаджиева М.С. Качество жизни женщин с предменструальным синдромом как критерий медиализации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*, 2010, 2: 14. / Tkachenko L.V., Kurushina O.V., Atagadjieva M.S. Quality of life of women with premenstrual syndrome as a criterion of medicalization. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*, 2010, 2: 14.
- Watts JF, Butt WR, Logan ER. A clinical trial using danazol for the treatment of premenstrual tension. *Br J Obstet Gynaecol*, 1987, 94: 30-34.
- Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, Jones PW, O'Brien PM. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *Br J Obstet Gynaecol*, 2004, 111: 585-593.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Management of Premenstrual Syndrome* (Green-top Guideline. No. 48), Panay N. (ed.). December 2007. <http://www.rcog.org>.
- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception*, 2005, 72: 414-421.

УРОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕССАРИИ:

НАВИГАТОР ДЛЯ НОВИЧКА

Данная статья носит практический аспект и адресована акушерам-гинекологам амбулаторного звена. Урогинекологические пессарии – это первая линия терапии опущения тазовых органов у женщин и сопутствующего ему недержания мочи. Их подбор несложен, и этим навыком должен владеть каждый гинеколог. В статье подробно описывается алгоритм обследования, необходимый для подбора пессария правильной формы и размера, что значительно облегчит работу гинеколога и поможет внедрить этот метод лечения в свою ежедневную практику.

Ключевые слова: урогинекологические пессарии, пролапс тазовых органов, опущение органов малого таза, недержание мочи, консервативное лечение.

I.A. APOLIKHINA, Prof., MD, A.S. CHOCHUEVA, E.A. GORBUNOVA
FSBI Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
UROGYNECOLOGICAL PESSARIES: NAVIGATOR FOR FIRST-TIMER

This article is of practical aspect and is addressed to obstetrician-gynecologists of the outpatient sphere. Urogynecological pessaries is the first line therapy of pelvic organs prolapse in women and the concomitant urinary incontinence. Their choice is not difficult and each gynecologist must be skilled at it. The article describes in detail the algorithm of the examination required for the selection of the pessary of the correct form and size, which considerably simplifies work of the gynecologist and will help to implement this therapeutic method in his/her day-to-day practice.

Keywords: urogynecological pessaries, pelvic organs prolapse, urinary incontinence, conservative therapy.

Урогинекологические пессарии (УП) – это первая линия терапии опущения тазовых органов, а также сопутствующего ему недержания мочи (НМ). Лечебный эффект наступает сразу, не требуется долгое обследование и подготовка, как перед операцией. Подбор УП не сложен, и, бесспорно, этим навыком способен овладеть каждый гинеколог, работающий на поликлиническом приеме, т. к. число пациенток, страдающих пролапсом, с годами возрастает.

В нашей статье мы ответим на вопросы:

- Как выявить пациентку, нуждающуюся в пессарии?
- Как определить степень пролапса тазовых органов?
- Как выбрать модель пессария и точно подобрать его размер?
- О чем проинформировать пациентку, чтобы ношение пессария не вызывало неудобств, а комплаентность была максимальной?

Выявить пациентку, нуждающуюся в УП, помогают типичные жалобы. Симптомы пролапса тазовых органов не всегда соответствуют его тяжести. На ранних стадиях происходит выпячивание стенок влагалища, что вызывает неприятные ощущения и меняет качество сексуальной и социальной жизни. Нередко вместе с передней стенкой влагалища опускается мочевого пузыря, происходит потеря мочи при напряжении (кашле, подъеме тяжестей). Опущение и выпадение задней стенки влагалища вызывает смещение прямой кишки и непроизвольное выделение газов. По типичным жалобам можно заподозрить пролапс тазовых органов еще до осмотра на гинекологическом кресле: ощущение инородного тела или воздуха

во влагалище, тянущие боли внизу живота и наружных половых органах [1]. Для удобства выявления International Urogynecological Association (IUGA) разделила симптомы на 3 группы (табл. 1).

Вопросник **PFDI-20** (Pelvic Floor Distress Inventory Questionnaire) целесообразно использовать для субъективной оценки дисфункции тазового дна [2]. В ответах пациентка указывает симптомы в баллах за последние 3 месяца (табл. 2).

Согласно рекомендациям Международного общества по стандартизации терминологии, подкомитета по пролапсам тазовых органов и дисфункции тазового дна у пациенток при опущении органов малого таза (ОМТ) используют следующие методы диагностики: визуализация, пальпация, функциональные пробы, вспомогательные и аппаратные методы обследования [3].

Первый этап – визуализация. Осмотр пациентки начинается еще до гинекологического кресла, пока она в вертикальном положении: описывается максимальное «выпячивание», наблюдаемое женщиной при повседневной деятельности. Выполняют пробу Вальсавы и кашлевую в положении стоя (рис. 1). При гинекологическом осмотре обращают внимание на зияние половой щели, асимметрию, целостность мышц промежности, наличие рубцовых, истонченных или атрофических изменений. Для определения выраженности пролапса часто используют классификацию по Baden-Walker (Baden WF, Walker TA., 1972), согласно которой выделяют 4 степени:

1 степень – шейка матки опускается не больше чем до 1/2 длины влагалища.

II степень – шейка матки и/или стенки влагалища опускаются до входа во влагалище.

III степень – шейка матки и/или стенки влагалища опускаются за пределы входа во влагалище, а тело матки располагается выше него.

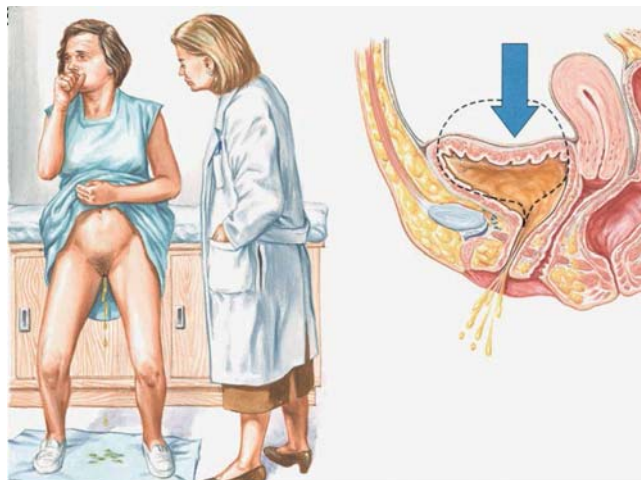
IV степень – вся матка и/или стенки влагалища находятся за пределами входа во влагалище [4].

Современная, рекомендованная урогинекологическими обществами мира классификация пролапса гениталий POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) – это оценка пролапса тазовых органов относительно *hymen*, выраженная в сантиметрах. Позицию шести точек (Aa, Ap, Ba, Bp, C, D) измеряют выше (проксимальнее) *hymen*, при этом получают отрицательное значение в сантиметрах. Плоскость *hymen* соответствует нулю. При расположении точек ниже (дистальнее) *hymen* фиксируют положительное значение. Остальные три параметра (TVL, GH и PB) измеряют в абсолютных величинах (рис. 2).

Стадию пролапса устанавливают по наиболее выпадающей части влагалищной стенки. Может быть опущение передней стенки (точка Ba), апикальной части (точка C) и задней стенки (точка Bp) (табл. 3).

На втором этапе – пальпаторно – оценивается состояние промежности, мышц тазового дна через влагалище и прямую кишку. Обращают внимание на эластичность и упругость задней спайки, входа во влагалище. Степень разведения указательного и среднего пальцев, введенных во влагалище, позволяет выявить дефект ножек *m. levator ani*. При бимануальном исследовании оценивает-

Рисунок 1. Проведение функционального теста (кашлевая проба) в положении стоя



ся сила мышц тазового дна по интенсивности их произвольного сжатия, исключая сокращение ягодиц, бедер, живота. Для более объективной оценки используют шкалу в баллах от 0 до 5 (табл. 4).

На **следующем этапе** проводят функциональные пробы: Вальсальвы (с натуживанием) и кашлевую у женщины с наполненным мочевым пузырем на гинекологическом кресле. При выраженном опущении ОМТ пробы выполняют задней ложкой зеркала по Симпсу. Для пробы Вальсальвы пациентке необходимо сделать глу-

Таблица 1. Симптомы пролапса тазовых органов

Симптомы связаны с:		
Нарушением акта мочеиспускания	Аноректальной дисфункцией	Сексуальной дисфункцией
необходимость принять определенное положение для мочеиспускания	потуживание при дефекации	слабость мышц влагалища: жалобы на чрезмерно широкое влагалище
натуживание перед мочеиспусканием	ощущение неполного опорожнения кишки	диспареуния: жалобы на постоянную или периодическую боль или дискомфорт, связанные с введением полового члена во влагалище
задержка мочеиспускания – жалобы на невозможность опорожнить мочевой пузырь, несмотря на позывы к мочеиспусканию	необходимость пальцевого давления для опорожнения кишечника	затрудненный половой акт: жалобы на невозможность проникновения во влагалище из-за наличия препятствия
вялая струя мочи	запор	жалобы на утрату или снижение сексуального влечения: утрата или снижение либидо
прерывистое мочеиспускание	императивные позывы	
дизурия – ощущение жжения во время мочеиспускания		
непроизвольное подтекание мочи после акта мочеиспускания		
чувство неполного опорожнения мочевого пузыря		
необходимость повторного опорожнения мочевого пузыря		
увеличение частоты мочеиспускания		
императивный позыв к мочеиспусканию		

бокий вдох и потужиться, не выпуская воздух. При этом пролапс визуально станет более выраженным, а при НМ из уретры выделится моча, характер потери которой сопоставляют с силой и временем натуживания. Для кашлевой пробы пациентке надо покашлять 3–4 раза. Нужен полный вдох в промежутках между кашлевыми толчками. При положительной пробе при кашле подте-

кает моча, свидетельствуя о стрессовом НМ (Pves. > Pur.). Этому способствует кратковременное повышение внутрибрюшного давления во время кашля/чихания/смеха/поднятия тяжести (рис. 1). Стрессовое НМ сопровождается слабостью периуретральных и везикоуретральных мышц и изменением уретро-везикального угла, что происходит при опущении ОМТ.

Таблица 2. Вопросник PFDI-20

		Если да, как часто это Вас беспокоит?				
1	Вы обычно испытываете чувство давления в нижних отделах живота?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
2	Вы обычно испытываете тяжесть в области таза?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
3	У Вас выпадает что-то из влагалища, что Вы можете почувствовать или увидеть?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
4	Необходимо ли Вам вправить влагалище или часть прямой кишки для полного опорожнения кишечника?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
5	Вы обычно испытываете чувство неполного опорожнения мочевого пузыря?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
6	Вам когда-нибудь требовалось вправлять влагалище для начала мочеиспускания или полного опорожнения мочевого пузыря?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
7	Вы чувствуете необходимость сильного натуживания для опорожнения кишечника?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
8	У Вас бывает чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
9	У Вас бывают эпизоды недержания кала при хорошо оформленном стуле?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
10	У Вас бывают эпизоды недержания кала при жидком стуле?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
11	У Вас бывают эпизоды недержания кала при жидком стуле?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
12	Испытываете ли Вы боль при дефекации?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
13	Испытываете ли Вы нестерпимо сильные позывы к дефекации?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
14	Выпадала ли когда-нибудь у Вас часть прямой кишки через анальное отверстие?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
15	Бывают ли у Вас учащенное мочеиспускание?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
16	Бывает ли у Вас недержание мочи вследствие сильного позыва к мочеиспусканию?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
17	Бывает ли у Вас недержание мочи при кашле, чихании, или смехе?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
18	Теряете ли вы мочу в незначительных количествах (по каплям)?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
19	Испытываете ли Вы затруднение опорожнения мочевого пузыря?	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда
20	Испытываете ли Вы боль или дискомфорт в нижних отделах живота или области половых органов	☐ Нет 0; ☐ Да	☐ 1 Никогда	☐ 2 Редко	☐ 3 Часто	☐ 4 Всегда

Таблица 3. Упрощенная схема классификации POP-Q

Стадия 0	Нет пролапса. Точки Aa, Ap, Ba, Bp – все 3 см; точки C и D имеют значение со знаком минус
Стадия I	Наиболее выпадающая часть стенки влагалища не доходит до hymen на 1 см (значение > -1 см)
Стадия II	Наиболее выпадающая часть стенки влагалища расположена на 1 см проксимальнее или дистальнее hymen
Стадия III	Наиболее выпадающая точка более чем на 1 см дистальнее краев hymen, но при этом общая длина влагалища (TVL) уменьшается не более чем на 2 см
Стадия IV	Полное выпадение. Наиболее дистальная часть пролапса выступает более чем на 1 см от hymen, а общая длина влагалища (TVL) уменьшается более чем на 2 см

В качестве **вспомогательных методов** используют пальцевое ректально-влагалищное исследование и Q-тип тест, при котором оценивают подвижность уретры. При гипермобильности уретры разница в положении дистального конца стерильной ватной палочки, введенной в уретру, в покое и при натуживании > 30°.

Аппаратные методы включают перинеометрию и ультразвуковое исследование (УЗИ). Вагинальный датчик, соединенный с манометром (перинеометр), регистрирует давление на высоте сокращения мышц тазового дна. Существенную помощь в оценке состояния тазового дна оказывает УЗИ. В силу неинвазивности его проведение возможно при любой степени пролапса. Промежностное УЗИ выявляет характерные признаки для НМ: опущение шейки мочевого пузыря > 25 мм, увеличение позадипузырного угла > 120°, воронку внутреннего отверстия уретры при пробе Вальсальвы. Также при УЗИ определяют высоту шейки мочевого пузыря в покое и при напряжении, толщину m. levator ani, дефекты наружного и внутреннего сфинктеров ануса, расстояние от симфиза до леваторов, поперечный размер диафрагмы таза с расчетом ее площади, коррелирующей со степенью тяжести пролапса. Значение эхографии заключается в возможности выявления степени нарушений, что определяет дальнейшую тактику ведения пациентки.

Показаниями к использованию УП являются:

- Пролапс гениталий.
- Пролапс гениталий в сочетании со стрессовым НМ.
- Выявление «скрытого» стрессового НМ перед хирургическим лечением пролапса – положительная «проба с пессарием».

Два механизма действия обеспечивают эффективность УП: поддерживающий и заполняющий внутреннее пространство. Большинство авторов считают использование пессария более подходящим при цистоцеле и опущении матки и менее подходящим при ректоцеле [6]. Задача врача – совместно с пациенткой подобрать УП оптимальной формы и размера в зависимости от вида и степени пролапса. При незначительной или средней степени опущения (1–2-я ст. по классификации Baden-Walker) применяют кольцевые или чашечные пессарии,

Таблица 4. Оксфордская шкала оценки функции поперечнополосатых мышц тазового дна [5]

Сила сокращения (баллы)	Критерий оценки
F0	Нет признаков сокращения
F1	Подергивания без движения
F2	Движение без смещения
F3	Смещение без способности к сопротивлению умеренной силы
F4	Смещение при умеренной силе сопротивления
F5	Смещение при сильном сопротивлении

при более выраженных степенях (3–4-я ст.) – грибовидные и кубические (табл. 4). При НМ применяется поддерживающий УП с леватором, который, оказывая давления на уретро-везикальный угол, обеспечивает запирающий эффект (табл. 5).

Для подбора кольцевого или кубического пессария используют адаптационные кольца (табл. 6) [7], которые обычно нужны в начале работы с УП и с приобретением опыта уже не требуются. Оценивая при влагалищном исследовании степень растяжимости влагалища, определяют размер кольца для тестирования. Выбранное кольцо вводят во влагалище и предлагают пациентке походить, подвигаться, покашлять и присесть. Через 15 минут оценивают жалобы и определяют положение кольца. Если оно не сместилось вниз и женщину не беспокоит дискомфорт, то выбран правильный размер (оптимален наименьший размер кольца, не выпадающий из влагалища и позволяющий достичь терапевтического эффекта) [7]. Размер GH по POP-Q соответствует размеру кубического пессария.

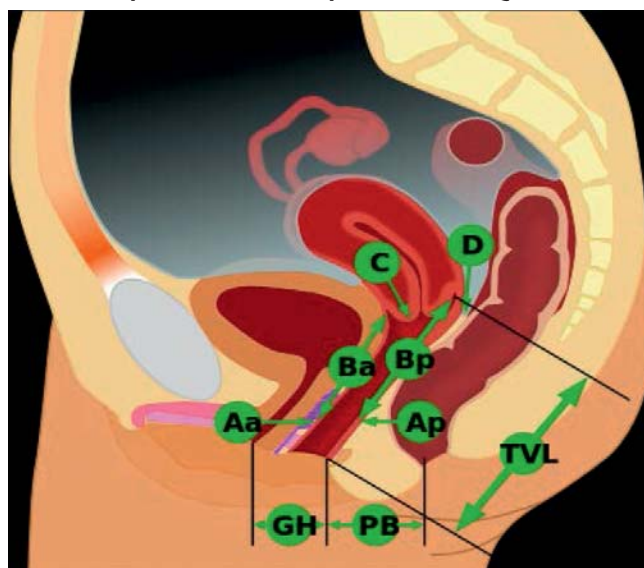
Рисунок 2. Анатомические ориентиры для определения степени пролапса тазовых органов по POP-Q

Таблица 5. Наименования и показания к применению УП

Тип пессария	Механизм действия	Показания
Тонкое кольцо	Поддерживающий	Цистоцеле, небольшой пролапс
Толстое кольцо	Поддерживающий/заполняющий внутреннее пространство	Небольшой и умеренный пролапс
Кубический с кнопкой (перфорированный, без перфорации)	Заполняющий внутреннее пространство, самофиксирующийся	Все виды пролапсов, НМ, после экстирпации матки
Тандемный	Заполняющий внутреннее пространство, самофиксирующийся	3–4-я степень пролабирования матки или влагалищного свода
Грибовидный	Поддерживающий и заполняющий внутреннее пространство	Цистоцеле, пролапс 3–4-й степени
Пессарий Ходжа	Поддерживающий	НМ (при нарушении нормальной анатомии таза, когда другие виды пессариев невозможно использовать)
Чашечно-уретральный (с леватором)	Поддерживающий	Умеренная степень пролапса, НМ
Уретральный (с леватором)	Поддерживающий	НМ, цистоцеле, незначительный пролапс
Чашечный (перфорированный)	Поддерживающий	Пролапс 1–2-й степени

Для облегчения установки УП можно смазать его кремом с эстриолом. Противопоказания к использованию эстриола: кормление грудью и эстрогенозависимые опухоли [7].

Относительные противопоказания для использования УП: воспаление нижних отделов гениталий, декубитальная язва (необходимо одновременно ее лечение), деменция. Снижают возможность подбора УП: короткая длина влагалища (< 6 см) или широкий вход во влагалище (> 4 поперечных пальцев), ожирение.

Желательно обучить пациентку самостоятельному использованию УП. Вводить УП лучше в положении лежа на спине с согнутыми коленями и разведенными ногами, а извлекать – стоя, подняв одну ногу на ступеньку. УП максимально сжимают между пальцами и вводят во влагалище, постепенно продвигая пальцем сначала к заднему, а затем в переднему своду влагалища. Извлекают УП, потягивая за край. Кубический УП извлекают, потягивая за нить. Но сначала необходимо сместить грани куба для устранения присасывающего эффекта, смещая нить или куб в стороны. Для предотвращения выпадения УП при дефекации надо нащупать пессарий и зафиксировать его, зажав половые губы, тем самым закрывая вход во влагалище.

Необходимость регулярного наблюдения за пациентками с УП очевидна. Во время этих визитов оценивают динамику пролапса и НМ, обрабатывают пессарий, иногда с применением орошения влагалища или местного лечения [8]. Симптомы, возникающие в первый месяц

использования УП (дискомфорт или ощущение давления, выпадение УП, сохранение или появление симптомов стрессового НМ или urgentных позывов к мочеиспусканию, затруднение мочеиспускания или дефекации, кровотечение и усиление выделений из влагалища), говорят о необходимости его замены [9]. При успешном подборе УП в среднем через 3 мес. трети женщин требуется замена на меньший размер в связи с уменьшением степени опущения ОМТ и уменьшения размера половой щели.

Самое распространенное осложнение при применении пессария – раздражение слизистой влагалища (чаще при некомпенсированном дефиците эстрогенов) с выделениями, запахом, изъязвлением и кровотечением. Использование УП может вызывать бактериальный вагиноз, иногда актиномикоз [10, 11] или карциномы шейки матки и влагалища (после 18-летнего применения УП [12, 13]). Для предотвращения раздражения и изъязвления слизистой влагалища на фоне УП используют локальную менопаузальную гормональную терапию (МГТ). Наиболее эффективны свечи или крем с эстриолом Овестин и комбинированный препарат, содержащий также прогестерон и лактобактерии, Триожиналь. На фоне кубического пессария из-за значительного пролапса использовать влагалищные свечи и капсулы неудобно, поэтому препаратом выбора становится крем Овестин. Если УП извлекается и обрабатывается 1 раз в 3 недели, риск развития бактериального вагиноза выше, использование аппликатора с кремом неудобно, и поэтому препаратом выбора является Триожиналь. Серьезные осложнения, такие как перфорация кишечника или мочевого пузыря [14], ущемление шейки матки [15], пролапс тонкой кишки [16] и обструкция кишечника или мочеочечника [16–18], единичны. За более чем 50-летний период наблюдений было зарегистрировано всего 39 случаев серьезных осложнений [19], которые произошли из-за отсутствия контроля со стороны женщин или забытого после введения УП.

Залогом успешного применения УП являются подробные рекомендации, по их использованию:

- УП извлекают из влагалища 1 раз в 3 недели (кроме кубического и грибовидного, которые извлекаются ежедневно);
- УП промывают водой после извлечения проточной водой с мылом и хранят в контейнере/пакете при комнат-

Таблица 6. Соответствие размера адаптационного кольца и кубического пессария

Кольцевой пессарий (адаптационное кольцо)	Кубический пессарий
50 mm	размер 0/25 mm
55–60 mm	размер 1/29 mm
60–70 mm	размер 2/32 mm
70–75 mm	размер 3/27 mm
80–85 mm	размер 4/41 mm
>90 mm	размер 5/45 mm

ной температуре. При необходимости обработки применяют хлорсодержащий раствор;

■ в качестве лубриканта используют гель на водной основе или крем Овестин, но не вазелин, разрушающий силикон.

Несмотря на широкое использование хирургических методов лечения пролапса, ни одна из методик не может полноценно восстановить функции тазового дна. Каждой пациентке требуется индивидуальный подход с оценкой состояния соединительной ткани и факторов риска рецидива пролапса гениталий. Таким образом, применение УП является первой линией консервативного лечения опущения ОМТ, с использованием элементов поведенческой терапии.

Резюмируя вышеизложенное, наиболее подходящим практическим алгоритмом при подборе УП является следующий порядок действий:

■ Осмотр, диагностика цистоцеле или ректоцеле, несостоятельности мышц тазового дна, определение степени опущения и растяжимости влагалища.

■ Проведение функциональных проб, определение наличия или отсутствия симптомов потери мочи.

■ Оценка состояния слизистой половых органов: индекс вагинального здоровья, забор мазка на флору и онкоцитологию. При выявлении декубитальной язвы возможно применение УП на фоне лечения антисептическим раствором кавитированным ультразвуком и кремом с эстриолом.

■ Оценка возможности пациентки самостоятельно извлекать и вводить УП, вовлеченности пациентки в интимные отношения.

■ В начале работы для определения размера УП используют набор подборочных колец. Позднее, при подборе кубического пессария, можно оценивать степень растяжения половой щели (ее размер) в поперечных пальцах, разведя в разные стороны указательный и средний палец, или используя размер ГН по POP-Q.

При использовании УП происходят положительные объективные изменения: уменьшение размера половой щели через 3 месяца с 4,8 до 3,9 см, снижение степени опущения у 21% женщин после 1-го года использования (по POP-Q)

■ После постановки УП проводится его функциональная оценка. Пациентка не должна его ощущать при ходьбе, посещении туалета, физической активности.

■ После длительного использования УП может потребоваться его замена на меньший размер в связи с улучшением состояния [20].

■ Явка на контрольный осмотр нужна в среднем через полгода.



ЛИТЕРАТУРА

- Fonti Y, Giordano R, Cacciatore A, Romano M, La Rosa B. Post partum pelvic floor changes. *J Prenat Med.* 2009;3(4):57–59.
- Тюрина С.С. Сакроспинальная фиксация в хирургии генитального пролапса: показания, техника, результаты. Дисс. на соискание степени канд. наук. Москва, 2014./Tyurina S.S. Sacrospinal fixation in surgery of genital prolapse: indications, technique, results. PhD dissertation. Moscow, 2014.
- Bump RC, Mattiasson A, Kari B0, Brubaker LP, DeLancey JOL, Klarskov P, Shull BL, Smith ARB. Produced by the International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology (Anders Mattiasson, chairman), Subcommittee on Pelvic Organ Prolapse and Pelvicfloor Dysfunction (Richard Bump, chairman) in collaboration with the American Urogynecologic Society and the Society of Gynecologic Surgeons. *Am J Obstet Gynec.* 1996;175:10–17.
- Robert M, Mainprize TC. Long-term assessment of the incontinence ring pessary for the treatment of stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2002;13:326.
- Коршунов М.Ю. Пропалс тазовых органов у женщин: персонализированный подход к диагностике, хирургической коррекции и оценке результатов лечения. Дисс. на соискание ученой степени доктора наук. Санкт-Петербург, 2016./Korshunov M.T. Pelvic organs prolapsed in women: personalized approach to diagnostics, surgical correction and evaluation of therapy results. Doctoral dissertation. Saint-Petersburg, 2016.
- Слабость мышц тазового дна: всех ли нужно оперировать? Освещение секционного заседания. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012;5:46–51. /Weakness of the pelvic floor muscles: do we have to operate on everybody? Interpretation of the section sitting. Effective pharmacotherapy. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2012; 5: 46–51.
- Лечебно-профилактическая тактика при опущении и выпадении половых органов у женщин: федеральные клинические рекомендации. Москва, 2014 г./Therapeutic and preventive tactics at pelvic organs prolapse in women: federal clinical recommendations. Moscow, 2014.
- Atnip SD. Pessary use and management for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(3):541–63.
- Hanson LA, Schulz JA, Flood CG et al. Vaginal pessaries in managing women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence: patient characteristics and factors contributing to success. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006;17:155–9.
- Alnaif B, Drutz HP. Bacterial vaginosis increases in pessary users. *Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor Dysfunct.* 2000;11(4):219–222.
- Attalah D, Lizee DS, van den Akker M, Gadonneix P, Tranbaloc P, Villet R. Genital actinomycosis diagnostic and therapeutic difficulties. Report of three cases. *Ann. Chir.* 1999;53(4):291–296.
- Bouma J, Burger MP, Krans M, Hollema H, Pras E. Squamous cell carcinoma of the vagina: a report of 32 cases. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 1994;4(6):389–394.
- Schraub S, Sun XS, Maingon P, Horiot JC, Daly N, Keiling R, Pigneux J, Pourquier H, Rozan R, Vrousos C. Cervical and vaginal cancer associated with pessary use. *Cancer.* 1992;69(10):2505–2509.
- Goldstien I, Wise GJ, Tancer ML. A vesicovaginal fistula and intravesical foreign body a rare case of neglected pessary. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990;163(2):589–591.
- Sivasuriya M. Cervical entrapment of a polyethylene vaginal ring pessary a clinical curiosity. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 1987. 27;2:168–169.
- Ott R, Richte H, Behr J, Scheele J. Small bowel prolapse and incarceration caused by a vaginal ring pessary. *Br. J. Surg.* 1993;80(9):1157.
- Roberge RJ, Keller C, Garfinkel M. Vaginal pessary induced mechanical bowel obstruction. *J. Emerg. Med.* 2001;20(4):367–370.
- Meinhardt W, Schuitemaker NW, Smeets MJ, Venema PL. Bilateral hydronephrosis with urosepsis due to neglected pessary. Case report. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1993;27(3):419–420.
- Culligan PJ. Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2012;119(4):852–60.
- Handa VL, Jones M. Do pessaries prevent the progression of pelvic organ prolapse? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2002;13:349–51.

И.В. ВЫСОЦКАЯ, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Т.И. ДЕПУИ, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва
В.П. ЛЕТАГИН, д.м.н., профессор, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

КАБЕРГОЛИН

В МАММОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Патологическое повышение уровня пролактина – гиперпролактинемия – один из основных показателей дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В результате этого ослабляется влияние дофамина на лактофоры, что приводит к их персистирующей гиперплазии и формированию функционально активных микро- и макроаденом с последующим еще большим повышением уровня пролактина. По статистическим данным, пролактиномы обнаруживаются у 25–30% женщин с патологической гиперпролактинемией.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, тиреоидит, молочная железа, каберголин.

I.V. VYSOTSKAYA, MD, Prof., First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
T.I. DEPUIS, MD, Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education, MH RF, Moscow
V.P. LETYAGIN, MD, Prof., N. N. Blokhin Cancer Research Center, MH RF, Moscow
CABERGOLINE IN PRACTICAL MAMMOLOGY

Abnormal increase in prolactin - hyperprolactinemia - is one of the main signs of hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction. Consequently, the effect of dopamine on lactophores is attenuated resulting in their persistent hyperplasia and formation of functionally active micro- and macro-adenomas followed by an even greater prolactin level increase. According to statistics, prolactinomas are found in 25-30% of women with pathological hyperprolactinemia.

Keywords: hyperprolactinemia, thyroiditis, breast, cabergoline.

Среди генитальной патологии патологически повышенный уровень пролактина регистрируется в 0,5–4% клинических случаев, из которых у 80% пациенток отмечается аменорея или задержка месячных на фоне ановуляции. В 90% случаев гиперпролактинемия сочетается с галактореей, гипоплазией матки и атрофией влагалища.

Гиперпролактинемия может стать следствием физического или психологического стресса, а также ряда соматических заболеваний: гипотиреоз, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), тяжелая функциональная недостаточность печени и почек. Ряд лекарственных препаратов: нейролептики, антидепрессанты, некоторые антиаритмические могут провоцировать повышение уровня пролактина [1–3]. Гиперпролактинемии, по современным представлениям, отводится большая роль в патогенезе развития предменструального синдрома (ПМС). По данным статистики, ПМС в той или иной форме отмечается у 70–90% женщин, из которых до 35% обращаются к специалистам из-за тяжести симптоматики [4, 5]. В последние годы в объяснении патогенеза ПМС значительное внимание уделяется пептидам промежуточной доли гипофиза – эндорфинам, которые могут обнаруживаться не только в коре головного мозга и гипофизе, но и в надпочечниках, поджелудочной железе и желудочно-кишечном тракте. Они способны ингибировать секрецию лютеинизирующего гормона и стимулировать выброс пролактина путем уменьшения дофаминовой активности. Нагрубание молочных желез, задержка жидкости, запоры и вздутие кишечника – результат вызванного эндорфинами увеличения уровня пролактина, вазопрессина и их ингибирующего влияния на PGE1 в кишечнике [5–7].

Являясь модулятором действия многих гормонов, пролактин способствует натрий-задерживающему эффекту альдостерона и антидиуретическому влиянию вазопрессина. При этом большое значение имеет ритмичность его выработки. Описан феномен «латентной» (стрессорной) гиперпролактинемии, когда уровень пролактина повышается после стрессовых ситуаций, приема пищи или во сне, а в остальное время находится в пределах нормы. В генезе большинства симптомов лежит увеличение уровня пролактина во второй фазе менструального цикла (МЦ). Циклическая гиперпролактинемия является одной из частых причин развития недостаточности лютеиновой фазы, что связано с отрицательным влиянием повышенного уровня пролактина на процесс овуляции, а также функцию желтого тела.

Небольшой исторический экскурс свидетельствует о том, что состояние, называемое «гиперпролактинемией», известно медицине с древних времен. Гиппократ, наблюдая гиперпролактинемию, писал: «Если небеременная женщина лактирует, у нее прекращаются менструации». Во второй половине XIX в. вышли две работы J. Chiari et al. (1855) и R. Frommel (1882), в которых были описаны клинические наблюдения пациенток, на протяжении многих лет после родов страдавших от обильного выделения молозива, отсутствия менструации, снижения массы тела, депрессии и атрофии внутренних половых органов. Это состояние получило название «молочная сухотка» («синдром Киари – Фроммеля»).

Первыми, кто предположил, что у больных с галактореей вырабатывается избыток определенного гипофизарного гормона, подавляющего секрецию гонадотропинов, были J. Argonz и E. del Castillo (1953). Позднее

A. Forbes и F. Albright (1954) показали связь синдрома аменореи-галактореи с наличием аденомы гипофиза.

С открытием пролактина на рубеже 1970–1980 гг. были сформулированы современные концепции патофизиологических процессов, связанных с его секрецией [2, 6, 8–10].

Разнообразное биологическое действие пролактина особенно ярко проявляется при гиперпролактинемических состояниях, т. к. наряду с гипофункцией яичников могут возникать множественные изменения функций различных органов и систем и некоторых метаболических процессов. Таким образом, это междисциплинарная проблема, в решении которой принимают участие разные специалисты.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМия И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Современная статистика свидетельствует об увеличении частоты встречаемости патологий щитовидной железы. Наиболее частой причиной гипотиреоза являются аутоиммунный тиреоидит, состояния после хирургического или лучевого воздействия на щитовидную железу.

Аутоиммунный тиреоидит – наиболее распространенная форма заболеваний щитовидной железы. В основе его лежит дефект Т-супрессоров, приводящий к аутоагрессии и образованию аутоантител с последующей инфильтрацией ткани железы лимфоцитами и плазматическими клетками. Следствием данного процесса является уменьшение функциональной активности тиреоцитов. Снижение уровня гормонов трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) приводит к снижению продукции глобулина, связывающего половые стероиды, увеличивается уровень свободных фракций андрогенов, следовательно, увеличивается концентрация 5 α -дегидротестостерона, снижается секреция эстрадиола, повышается выработка лютеинизирующего гормона (ЛГ), нарушается соотношение ЛГ/ФСГ (фолликулостимулирующего гормона), развивается ановуляция и СПКЯ.

Гипотиреоз является частой причиной вторичной гиперпролактинемии. Сочетание первичного гипотиреоза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом известно в литературе под названием синдрома Ван-Вика – Грамбаха – Росса [8]. Классическое объяснение феномена гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе заключается в том, что сниженный уровень тиреоидных гормонов вызывает избыточную выработку тиролиберина, что приводит к повышению секреции не только тиреотропного гормона, но и пролактина. Послеродовый вариант данного синдрома, или синдром Росса – Генесса, связан с усилением патологической галактореи, вызванной скрытым гипотиреозом, манифестирующим периоде лактации. В условиях декомпенсированного первичного гипотиреоза (синдром Ван-Вика – Грамбаха) у девочек-подростков развивается картина макромастии, галактореи, преждевременные месячные и метроррагии. Развитие подобного симптомокомплекса связано с возникающей при стимуляции тиролиберинем гиперпролактинемии при возможном нарушении дофаминергической регуляции выработки пролактина [8, 9]. При сочетании гипотиреоза и гиперпролактинемии атерогенный потенциал крови повышается, отмечается увеличение содержания липопротеинов низ-

кой плотности, триглицеридов и снижение уровня липопротеинов высокой плотности, незначительное повышение уровня общего холестерина, что приводит к развитию ожирения, метаболического синдрома.

Следует, однако, отметить, что далеко не во всех случаях первичного гипотиреоза отмечается повышенный уровень пролактина в крови. С другой стороны, имеются данные об отсутствии четкой корреляции между уровнями тиреоидных гормонов и пролактина [8, 11].

Терапевтические подходы в коррекции гиперпролактинемии и гипотиреоза не совсем однозначны. По мнению многих специалистов, адекватное восполнение дефицита тиреоидных гормонов у пациентов с субклиническим или манифестным гипотиреозом приводит к нормализации вторичной гиперпролактинемии. Однако имеются и несколько противоположные мнения. В ряде работ высказана мысль о том, что далеко не всегда достижение эутиреоидного состояния – решение проблемы гиперпролактинемии, и этим больным необходимы препараты, дополнительно подавляющие секрецию пролактина. Существует мнение, что отсутствие снижения уровня пролактина в процессе терапии тиреоидными препаратами – косвенный признак наличия пролактин-секретирующей аденомы, что, в свою очередь, является показанием для более глубокого исследования гипофизарной дисфункции и, возможно, применения антидофаминергических препаратов.

Таким образом, данный процесс следует рассматривать в многофакторной плоскости, а проявления гиперпролактинемии требуют назначения комплексного лечения.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМия И МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Молочные железы женщины называют «зеркалом эндокринной системы». Подобный термин оправдан, т. к. на протяжении жизни ткани молочных желез подвергаются влиянию различных гормонов. На эпителий молочных желез оказывают влияние эстрогены и прогестерон, а также гонадотропные гормоны передней доли гипофиза – ФСГ и пролактин.

Эффекты пролактина на молочную железу заключаются в действии на рост железы, инициации и стимуляции начавшейся секреции молока [10, 12–14]. Под влиянием пролактина происходит развитие протоков из первичной протоковой системы. Начало развития молочных желез и пики секреции пролактина у девочек отмечаются в 4–7 и 9–11 лет. В пубертатном периоде секреция пролактина вновь усиливается, протоки молочной железы удлиняются и становятся ветвистыми, образуются железистые дольки. Во время беременности под действием пролактина растет число альвеол, долек, протоков, увеличиваются размеры желез, и они достигают полной морфологической зрелости [12].

В нормальной ситуации в тканях молочных желез смена процессов пролиферации и инволюции хорошо скоординированы, особенно в зависимости от фаз МЦ и отсутствии патологии в других звеньях эндокринной системы. В случаях возникновения патологии – снижения или неадекватного повышения уровней циркулирующих гормонов при нарушении нормального функционирования

гипоталамо-гипофизарной системы на любом ее уровне – происходит раскоординация физиологических преобразований в тканях и развиваются очаги патологической пролиферации эпителия. Это провоцирует развитие диффузных дисгормональных состояний молочных желез, что является фактором риска развития такого грозного заболевания, как рак молочной железы [15]. Вне беременности и лактации патологическое повышение пролактина может явиться причиной дискомфорта в молочных железах, связанного с мастодинией, масталгией и галактореей. При этом галакторея является частым (до 78% пациенток), но необязательным симптомом. Выраженность галактореи при гиперпролактинемии может варьировать от обильного спонтанного выделения молозива до периодического появления единичных капель.

Более чем у 97% женщин репродуктивного возраста с нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями выявлена патологическая перестройка молочных желез. При вторичной аменорее патология молочных желез встречается у 43,6% пациенток, среди пациенток с СПКЯ – в 25% случаев [5, 12, 16]. У женщин с нерегулярным МЦ по типу олигоменореи (80% больных) поражение молочных желез отмечается в 64,5%. При генитальной патологии, сопровождающейся дисфункциональными маточными кровотечениями, сопутствующее поражение молочной железы обнаруживается в 57,6% случаев. Частота и выраженность патологических изменений молочных желез коррелирует с частотой и длительностью гинекологических заболеваний.

Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости адекватной коррекции гиперпролактинемии, и безусловным лидером в этом вопросе является лекарственная терапия.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

История вопроса свидетельствует о разнонаправленных попытках влияния на повышенный уровень пролактина. Гиперпролактинемии подавляли с помощью гонадотропинов, восполняя их дефицит, антиэстрогенов – для торможения положительной обратной связи эстрогенов и пролактина, тиреоидина, регулируя тиреотропин-рилизинг гормон [16–18]. Но только с описанием основного фактора, ингибирующего синтез пролактина – дофамина, начался период «расцвета» медикаментозной терапии гиперпролактинемических состояний [18–22].

Препараты первых поколений (бромокриптин и др.) долгие годы демонстрировали свою эффективность в коррекции повышенного уровня пролактина. Их дозы зависят от выраженности гиперпролактинемии, постепенно снижаются под контролем уровня пролактина с последующим длительным использованием минимальной поддерживающей дозировки. На этом фоне у больных восстанавливаются овуляторные циклы, прекращается галакторея, улучшается общее самочувствие, претерпевают обратное развитие пролактиномы.

Но у большинства пациенток на фоне приема больших доз (3–7 таблеток в день) отмечаются такие побоч-

ные эффекты, как слабость, головокружение, головные боли, боли в эпигастриальной области, диспептические расстройства, ортостатическая гипотензия. Это значительно снижает качество жизни пациентов и в большинстве случаев приводит к редукции дозы с последующим снижением лечебного эффекта. Кроме того, существует так называемая парлодел-резистентная форма гиперпролактинемии, когда применение больших доз традиционных препаратов не приводит к нормализации уровня пролактина [6, 18, 23, 24].

В 1982 г. появился селективный блокатор D2 рецепторов каберголин, обладающий высоким сродством к последним, длительным периодом полувыведения и выраженной пролактин-ингибирующей активностью при кратности приема препарата 1–2 р/сут и средней терапевтической дозе 0,5–1,0 мг/сут [6, 17, 19, 21]. В России лекарственное средство зарегистрировано в 1997 г. Препарат обладает приемлемым профилем токсичности: обычно побочные эффекты при использовании каберголина умеренно или слабо выражены, появляются в течение первых 2 нед. приема и в дальнейшем проходят самостоятельно. Побочные эффекты препарата дозозависимы. В случае развития выраженных или непрекращающихся побочных эффектов необходимо временное снижение дозы с последующим постепенным ее повышением (например, на 0,25 мг/нед в течение 2 нед.). При отмене каберголина нежелательные реакции исчезают в течение нескольких дней. Резистентность к каберголину составляет 10–15%. В связи с более высокой эффективностью и лучшей переносимостью по сравнению с бромокриптин-ом каберголин является препаратом выбора при гиперпролактинемии и необходимости подавления лактации [23]. Эффективность каберголина в терапии гиперпролактинемических состояний различного генеза уже доказана в значительном количестве исследований [6, 21, 24, 25].

В маммологической практике препарат с успехом применяется для купирования синдрома масталгии, мастодинии на фоне гиперпролактинемии. Ниже мы приводим несколько достаточно показательных исследований.

Проанализированы результаты лечения каберголином 137 пациенток в возрасте 18–55 лет с доброкачественными заболеваниями молочных желез и гиперпролактинемией разной степени выраженности. Основными жалобами больных были масталгия и лакторея. У 105 больных отмечена выраженная гиперпролактинемия (1-я группа), у 32 – уровень пролактина соответствовал верхней границе нормы (2-я группа). Каберголин назначали по 0,25 и 0,5 мг 1 р/нед в течение 8–16 или 24 нед. У всех пациенток в динамике лечения проводили мониторинг уровня пролактина. Длительность наблюдения составила 12–24 мес.

В результате проведенного исследования выявлено, что у 99 (94%) больных 1-й группы достигнута стабильная нормализация уровня пролактина, у всех больных 2-й группы – снижение уровня пролактина до средних значений показателей нормы. У всех пациенток после лечения отмечено клиническое улучшение состояния ткани молочных желез и отсутствие болевого синдрома (Пустовойченко М.Н. и соавт., 2002).

При обследовании 120 женщин в возрасте 20–50 лет, предъявляющих жалобы на дискомфорт в молочных железах, нагрубание, болезненность и патологическую секрецию, был поставлен клинко-рентгенологический диагноз диффузной дисгормональной дисплазии. В зависимости от использованных методов коррекции пациентки разделены на 3 группы (по 40 человек). Первая группа получала базисное лечение препаратами: ременс 20 капель 2 р/сут, 3 мес.; витамин Е + ретинол 1 капс. 3 р/сут, с 15-го дня цикла, 10 дней, 3 цикла индометацин 1 таблетка 3 р/сут, с 15-го дня цикла 10 дней (рофекоксиб 25 мг/сут или диклофенак 0,25, 4 р/сут), 3 цикла. Во второй группе проводилась базисная терапия и назначался бромокриптин 0,75, 1,25 мг/сут, с 15-го дня цикла, 10 дней, 3 цикла. Терапия в третьей группе состояла из аналогичной предыдущим базисной схемы на фоне приема каберголина 0,25 мг/сут на 18-й и 24-й день цикла, 3 цикла.

Результаты исследования: в 1-й группе больных отмечалось субъективное улучшение – уменьшение болей в молочных железах, нагрубания молочных желез, как правило, только в 3-м цикле лечения. Во 2-й группе субъективное улучшение состояния отмечалось на 2, 3-м циклах лечения. Часто были побочные эффекты бромокриптина. Наибольший эффект достигнут при лечении каберголином на фоне базисной терапии, притом субъективный эффект проявлялся после 1-го цикла лечения, отказов от терапии из-за побочных эффектов не отмечалось. По данным объективного обследования (УЗИ молочных желез или маммография): в 1-й группе больных картина не изменилась в 12% случаев, улучшилась в 62% случаев,

исчезновение признаков заболевания – в 26% случаев. Во 2-й группе больных нет изменений в 8% случаев, улучшение – в 64%, исчезновение признаков заболевания – в 28% случаев. В 3-й группе больных без динамики – 5%, улучшение – 63% случаев, исчезновение признаков заболевания – у 32% пациенток.

Таким образом, наибольшая эффективность и приемлемый профиль токсичности, а также удобство использования делают препарат каберголин более привлекательной терапевтической опцией в лечении мастопатии на фоне гиперпролактинемии.

Нельзя не отметить, что в определенных клинических случаях применение классических лекарственных форм невозможно. Существует ли альтернатива? В маммологической практике – несомненно. В этом отношении небезыntenесны фитопрепараты. Экзотическое растение *Agnus castus* обладает дофаминергическим действием, а его использование при гиперпролактинемии приводит к снижению продукции гормона. В ряде исследований показана клиническая эффективность фитопрепаратов на основе *Agnus castus* у женщин с умеренной гиперпролактинемией неопухолевого генеза, развившейся на фоне приема гормональных контрацептивов, с ПМС, мастопатией, психозомоциональными расстройствами [26–31].

Резюмируя вышесказанное, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что на сегодняшний день существуют реальные персонализированные методы медикаментозной коррекции гиперпролактинемических состояний, а залог правильного выбора лечебного алгоритма – взаимодействие профессионалов разных специальностей.



ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Мельниченко Г.М., Романцова Т.И. и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы. *Вестник репродуктивного здоровья*, 2009, 2 (июнь): 6–12. / Dedov I.I., Melnichenko G.M., Romantsova T.I. et al. Hyperprolactinemia. Contemporary approaches and old problems. *Vestnik Reproktivnogo Zdorov'ya*, 2009, 2 (June): 6–12.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.М., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М.: Триада-Х, 2004. 304 с. / Dedov I.I., Melnichenko G.M., Romantseva T.I. Hyperprolactinemia syndrome. M.: Triada-H, 2004. 304 p.
- Дзеранова Л.К., Иловайская И.А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов. *Эффективная фармакотерапия*, 2012, 1: 2–7. / Dzeranova L.K., Ilovaiskaya I.A. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: clinical guidelines of the International Society of Endocrinology and view of the Russian experts. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2012, 1: 2–7.
- Линде В.А., Татарова Н.А. Предменструальный синдром. С-Пб.: Гиппократ 2005, 216 с. / Linde V.A., Tatarova N.A. Premenstrual syndrome. S-Pb.: Gippokrat, 2005, 216 p.
- Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Предменструальный синдром. *Гинекология*, 2005, 7(4): 210–214. / Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A. Premenstrual syndrome. *Ginekologiya*, 2005, 7(4): 210–214.
- Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. М.: Практическая медицина, 2014. 208 с. / Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. Reference Guide of Gynecologist-Endocrinologist. M.: Prakticheskaya Meditsina, 2014. 208 p.
- Duvan CI, Cumaoglu A, Turhan NO et al. Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2010 Jan. 19.
- Попова С.С. Гиперпролактинемия: от теории к практике. *Здоровья України*, 2013, 10/1. / Popova S.S. Hyperprolactinemia: from theory to practice. *Zdoroviya Ukrainy*, 2013, 10/1.
- Субхангулов З.М. Клинико-патогенетическое значение пролактина в крови в зависимости от массы щитовидной железы больных с узловым эутиреоидным зобом. *Здравоохранение Башкортостана*, 2005, 5: 62–64. / Subkhangulov Z.M. Clinical-pathogenetic value of prolactin in blood depending on the thyroid gland weight in patients with nodular euthyroid goiter. *Zdravookhraneniye Bashkortostana*, 2005, 5: 62–64.
- Сергеева Н.И., Дзеранова Л.К., Меских Е.В. и др. Участие пролактина в формировании фиброзно-кистозной мастопатии. Пролактин и нормопролактинемическая галакторея. *Акушерство и гинекология*, 2005, 2: 13–15. / Sergeeva N.I., Dzeranova L.K., Mesikh E.V. et al. The role of prolactin in the formation of fibrocystic breasts. Prolactin and normoprolactinemic galactorrhea. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2005, 2: 13–15.
- Максимова А.В., Пинигина Ю.И., Строев Ю.И. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотиреоз, пролактин и женская репродуктивная система. *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2011, 2(24): 122–130. / Maksimova A.V., Pinigina Y.I., Stroyev Y.I. Autoimmune Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, prolactin and female reproductive system. *Aktualnye Problemy Transportnoy Meditsiny*, 2011, 2(24): 122–130.
- Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология. *Гинекология*, 2012, 14(6): 12–16. / Andreeva E.N., Khamoshina M.B., Rudneva O.D. Prolactin and mammary glands: health and disease. *Ginekologiya*, 2012, 14(6): 12–16.
- Балан В.Е. Коррекция различных состояний, обусловленных гиперпролактинемией, растительными препаратами. *Consilium medicum*, 2007, 9(6): 80–84. / Balan V.E. Managing various conditions associated with hyperprolactinemia with herbal medicines. *Consilium medicum*, 2007, 9(6): 80–84.
- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Бондаренко А.А. Влияние пролактина на состояние молочных желез. *Медицинские аспекты здоровья женщины*, 2011, 3/1(43): 29–37. / Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Bondarenko A.A. Effect of prolactin on breast condition. *Meditsinskiye Aspekty Zdorov'ya Zhenshchiny*, 2011, 3/1(43): 29–37.
- Тагиева Т.Т. Факторы риска развития заболеваний молочных желез. *Вестн. Рос. онкологич. науч. центра имени Н.Н. Блохина РАМН*, 2007, 18(3): 68–73. / Tagiyeva T.T. Risk factors for breast diseases. *Vestnik Ros. onkol. nauch. tsentra imeni N.N. Blokhina RAMN*, 2007, 18(3): 68–73.
- Прилепская В.Н. Современные подходы к лечению фиброзно-кистозной мастопатии. *Гинекология*, 2007, Экстравыпуск: 9–14. /

- Prilepskaya V.N. Current approaches to the treatment of fibrocystic breasts. *Ginekologiya*, 2007, Extra issue: 9-14.
17. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемия: тридцатилетняя история изучения синдрома. *Здоровья Украины*, 2007, 10/1. / Melnichenko G.A. Hyperprolactinemia: thirty-year history of the study of the syndrome. *Zdoroviya Ukrainy*, 2007, 10/1.
 18. Мокрышева Н.Г., Марова Е.И. Перспективы медикаментозного лечения гиперпролактинемии: обзор литературы. *Пробл. Репродукции*, 2003, 9(2): 33-41. / Mokrysheva N.G., Marova E.I. Prospects for pharmacological treatment of hyperprolactinemia: a review of literature. *Probl. Reproduktsii*, 2003, 9(2): 33-41.
 19. Болдырева Н.В., Уварова Е.В., Мелешко И.К. Сравнительная оценка результатов применения агонистов дофамина при гиперпролактинемии неопухолевого генеза. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2006, 6: 36-43. / Boldyreva N.V., Uvarova E.V., Meleshko I.K. Comparative evaluation of the results of use of dopamine agonists in non-neoplastic hyperprolactinemia. *Reproduktivnoe Zdravie Detey i Podrostkov*, 2006, 6: 36-43.
 20. Прилепская В.Н. Гиперпролактинемия аменорея. Эффективность лечения бромокриптином. *Гинекология*, 2000, 2(5): 145-146. / Prilepskaya V.N. Hyperprolactinemic amenorrhea. The effectiveness of treatment with bromocriptine. *Ginekologiya*, 2000, 2(5): 145-146.
 21. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. *Пробл. Эндокринологии*, 2013, 6: 19-26. / Dedov I.I., Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A. et al. Federal guidelines for hyperprolactinemia: clinical pattern, diagnosis, differential diagnosis and treatment methods. *Probl. Endokrinologii*, 2013, 6: 19-26.
 22. Daniele C, Thompson CJ, Pittler MN. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf*, 2005, 28: 319-332.
 23. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Бармина И.И. и др. Резистентность к терапии агонистами дофамина у пациентов с гиперпролактинемией. *Вестник репродуктивного здоровья*, 2007, 1: 33-41. / Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Barmina I.I. et al. Resistance to dopamine agonist therapy in patients with hyperprolactinemia. *Vestnik Reprodukivnogo Zdorovya*, 2007, 1: 33-41.
 24. Шилин Д.Е., Адамьян Л.В. Каберголин: 25 лет в терапии патологической гиперпролактинемии. *Гинекология*, 2010, 12(1): 34-39. / Shilin D.E., Adamyan L.V. Cabergoline: 25 years in the treatment of pathological hyperprolactinemia. *Ginekologiya*, 2010, 12(1): 34-39.
 25. Дзеранова Л.К., Воронникова С.Ю. Каберголин: 30-летнее единство опыта и доверия. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2013, 13(6): 45-49. / Dzeranova L.K., Voronnikova S.Y. Cabergoline: 30-year unity of experience and trust. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2013, 13(6): 45-49.
 26. Артымук Н.В., Устинова Т.А., Власова В.В. Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2011, 2: 65-68. / Artyumuk N.V., Ustinova T.A., Vlasova V.V. Experience with Vitex Agnus-Castus in multimodal treatment of patients with polycystic ovary syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2011, 2: 65-68.
 27. Вуттке В., Ярри Г., Зайдлова-Вуттке Д. Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (Vitex Agnus castus) в гинекологической практике. *Пробл. Репродукции*, 2009, 4: 53-57. / Wuttke W., Jarry H., Seidlova-Wuttke D. Therapeutic prospects for extracts from chaste tree (Vitex agnus-castus) in gynecological practice. *Problemy Reproduktsii*, 2009, 4: 53-57.
 28. Мрочек Л.Н. Возможности применения препарата «Циклодинон» в лечении психоэмоциональных расстройств у женщин в климактерическом периоде. *Медицинские новости*, 2008, 12: 81-82. / Mrochek L.N. Prospects for the use of Cyclo-dynon in the treatment of psycho-emotional disorders in menopausal women. *Meditsinskie Novosti*, 2008, 12: 81-82.
 29. Сметник В.П., Бутарева А.Б. Опыт применения фитопрепарата агнукастон у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией. *Пробл. репродукции*, 2005, 11(5): 50-54. / Smetnik V.P., Butareva A.B. Experience with Agnucaston phytopreparation in patients with corpus luteum failure and hyperprolactinemia. *Problemy Reproduktsii*, 2005, 11(5): 50-54.
 30. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Влияние бромокриптина и циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина с гиперпролактинемией репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2010, 9(2): 41-43. / Suturina L.V., Popova L.N. The effects of bromocriptine and Cyclo-dynon on clinical symptoms and prolactin levels with hyperprolactinemia of the reproductive age. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2010, 9(2): 41-43.
 31. Castillo E, Garibay M, Mirabent F. Effect of alpha dihydroergocryptine in patients with fibrocystic breast disease. *Gynecol Obstet Mex*, 2006, 74: 580-584.



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



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

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

www.remedium.ru