

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
медицинского
вмешательства.
Индукция родов**

**Здоровье молодых:
назад в XX век**

**Клинический случай:
криоконсервация ткани
яичника у девочки 15 лет**

**Прогнозирование
преждевременных родов:
текущее состояние
и перспективы**

**Терапия воспалительных
заболеваний женских
половых органов:
возможности
иммуномодуляторов**



№12 (107), 2018

Гинекология





Дайте ребенку
лучшее!

Всего в 1 капсуле объединены
особенно важные компоненты
для здоровья мамы и малыша



Экстрафолат

Extrafolate™ – высокоактивная
форма фолиевой кислоты.



Липосомное железо

Lipofer™ не вызывает
дискомфорта со стороны ЖКТ¹.



Омега-3

В рекомендованной дозировке
для развития головного мозга,
нервной и иммунной систем малыша.



Йод

В достаточном количестве.



12 витаминов и минералов

В1, В2, В3, В5, В6, В12, С, Е, D3, биотин,
селен, цинк.



Импортер/Организация, уполномоченная на принятие претензий в Республике Казахстан: ТОО «Mira Pharm»,
050033, г. Алматы, район Алатауский, микрорайон Акбулак, ул. 1, д. 63, кв. 59, тел.: +7 (727) 319-87-21.



plan-baby.ru

АКВИОН

¹Blanco-Rojo R., Pérez-Granados A.M., Toxqui L. et al. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. // Br J Nutr. – 2011. – Jun; № 105(11). – P.1652-1659. СГР № RU. 77.99.11.003.E.005092.11.17 от 24.11.2017 г. Реклама.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тоғызбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебеннова Гульмира

Журналисты:
Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина
Технический редактор:
Канахина Оксана
Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна
Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.
Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 12 (107), 2018
Гинекология



Уважаемые читатели!

Вы открываете очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы гинекологии. Здоровье женщины, матери, девушки очень важно и значимо. И поэтому от того, какие меры профилактики и способы лечения мы будем предпринимать, зависит здоровье будущего поколения и в целом здоровье нации.

Этот выпуск открывает Клинический протокол медицинского вмешательства: Индукция родов.

Рациональное, сбалансированное, насыщенное всеми необходимыми витаминами и минералами питание беременной женщины составляет основу для зачатия плода, его вынашивания и рождения здорового ребенка. Какова роль магния и цинка в проблеме зачатия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, расскажут материалы этого номера журнала.

Преждевременные роды – очень актуальная тема на сегодняшний день. Поэтому мы публикуем статьи, посвященные этой проблеме, а именно «Прогнозирование преждевременных родов: текущее состояние и перспективы», «Эффективность комбинированного применения сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона в терапии угрозы преждевременных родов», «Особенности течения беременности и состояния плода у рожениц со сверххроническими преждевременными родами».

На страницах журнала также опубликованы статьи, в которых описаны причины нарушения менструального цикла и ранняя менопауза.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол медицинского вмешательства: Индукция родов6

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Здоровье молодых: назад в XX век. *Г.Н. Алимбаева*12

Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов. *И.С. Золотов, В.В. Остроменский*19

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Дефицит магния и цинка в проблеме зачатия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.
Ф.К. Тетелютина, О.В. Шестакова, Л.Т. Аветян, Н.Н. Лагутко25

Поддержка лютеиновой фазы в циклах ВРТ: доказательная база эффективности дидрогестерона31

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мифепристон + мизопропростол = Медабон = гарантия успеха. Опыт применения лекарственного средства Медабон при прерывании беременности в ранних сроках.
К.Э. Бахтибаева36

Клинический случай: криоконсервация ткани яичника у девочки 15 лет.
Н.А. Буралкина, В.Д. Чупрынин, М.Ю. Борисенко, Е.В. Уварова, А.А. Куземин, А.Н. Абубакиров, Л.С. Ежова, А.В. Асатурова40

Воспалительные заболевания органов малого таза: вечно молодой метронидазол.
В.В. Скворцов, И.Е. Затонский, Б.Н. Левитан, Е.М. Скворцова, А.В. Скворцова44

КЛУБ ГИНЕКОЛОГОВ: ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Особенности течения беременности и состояния плодов у рожениц со сверхранными преждевременными родами. *А.В. Лебедева, О.А. Зотова, В.И. Черняева*50

Эффективность комбинированного применения сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона в терапии угрозы преждевременных родов.
О.В. Голяновский, А.М. Рубинштейн, М.А. Бачинская55

Прогнозирование преждевременных родов: текущее состояние и перспективы.
М.А. Мамедова, В.Ф. Беженарь 62

НОВОСТИ66

РОО «Казахстанский альянс медицинских организаций»
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК
при официальной поддержке Министерства здравоохранения РК

II Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Генеральный партнер

 **SANTO**
Member of Polpharma Group

Конгресс-оператор:

КОМПАНИЯ
 **MASTERS
TRADE**

2018

21 ноября
г. Павлодар

Театр филармонии им. И. Байзакова,
ул. Кутузова, 1

28 ноября
г. Актобе

ЗКГМУ, ул. Маресьева, 68

30 ноября
г. Шымкент

Южно-Казахстанский областной
русский драматический театр,
ул. Аль-Фараби, 6

Клинический протокол медицинского вмешательства: Индукция родов

Одобрено
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 27 декабря 2017 года
Протокол №36

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10: нет.

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола:
2016 год (пересмотрен в 2017 г.).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АД	артериальное давление
БПР	бипариетальный размер
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
КТГ	кардиотокография
КТР	копчико-теменной размер
ЧДД	частота дыхательных движений
ВОП	врач общей практики
УД	уровень доказательности
ЧДД	частота дыхательных движений
АВО	группа крови
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЕД	единица
МШБ	модифицированная шкала Бишопа
ДИОВ	дородовое излитие околоплодных вод
ЗВРП	задержка внутриутробного развития плода

1.4 Пользователи протокола: акушеры-гинекологи, ВОП, акушерки.

1.5 Категория пациентов: беременные женщины.

1.6 Определение: Индукция родов – искусственно вызванная родовая деятельность с целью родоразрешения через естественные родовые пути при сроке беременности с 22 недели и более.

1.7 Клиническая классификация: нет.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Цель проведения процедуры/вмешательства:

- профилактика и снижение рисков перинатальных осложнений со стороны матери или плода, когда пролонгирование беременности сопряжено с большей вероятностью неблагоприятных исходов беременности.

2.2 Показания и противопоказания к процедуре/вмешательству:

2.3 Показания к процедуре/вмешательству:

Приоритетные показания:

- преэклампсия ≥ 37 недель;

- серьезные заболевания беременной, не поддающиеся лечению;
- значительное, но контролируемое дородовое кровотечение;
- хориоамнионит;
- подозрение на нарушение состояние плода;
- дородовый разрыв плодных оболочек при доношенном сроке (стрептококк группы В – положительный) [4].

Другие показания:

- срок беременности ($>41 + 0$ недель) или перенашивание ($>42 + 0$ недель);
- неосложненная беременность при двойне ≥ 38 недель;
- сахарный диабет (срочность зависит от уровня глюкозы);
- аллоиммунные (изоиммунные) заболевания в сроке или ближе к сроку родов;
- ЗВРП;
- маловодие;
- гестационная гипертензия при сроке ≥ 38 недель;
- антенатальная гибель плода;
- ДИОВ в сроке или ближе к сроку родов, стрептококк группы В – отрицательный;
- логистические проблемы (стремительные роды, отдаленность стационара);
- антенатальная гибель плода при предшествующей беременности (индукция может быть выполнена для облегчения родительской тревоги, но нет доказательств ее пользы для матери или ребенка) [4].

Неприемлемые показания:

- по желанию пациента и мед. работника без медицинских показаний;
- предполагаемая макросомия плода (предполагаемый вес плода >4000 г) у женщин, не страдающих диабетом [4].

NB! В случае отказа беременной от индукции родов при сроке беременности 41 неделя и более необходимо 2 раза в неделю проводить оценку состояния плода.

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- предлежание плаценты или сосудов, предлежание пуповины;
- аномальное положение или предлежание плода (поперечное положение, ножное предлежание плода);

- предшествующий классический или Т-образный разрез на матке;
- хирургия на матке в анамнезе (миомэктомия через все слои стенки матки);
- корригированные разрывы промежности 3 степени, мочеполовые и кишечно-половые свищи;
- активный генитальный герпес;
- структурные деформации таза;
- инвазивный рак шейки матки;
- разрыв матки в анамнезе.

NB! При тяжелой ЗВРП с подтвержденными риском для плода индукция родов не рекомендуется [5].

Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Перечень основных диагностических мероприятий:

- сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни;
- физикальное обследование (оценка состояния, АД, пульс, ЧДД);
- общий анализ крови;
- группа крови по системе АВО;
- резус-фактор крови;
- коагулограмма (фибриноген, АЧТВ, время свертываемости, МНО).

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- УЗИ матки и плода;
- доплерометрия (кровоток в сосудах пуповины, венозного протока, средней мозговой артерии и др.);
- биофизический профиль плода;
- КТГ плода – при показаниях со стороны плода;
- консультация смежных специалистов по показаниям;
- микроскопия и бак. посев влагалищного содержимого.

2.4 Требования к проведению процедуры/вмешательства:

Условия проведения индукции:

- консультирование пациентки о цели проведения индукции родов, используемых медикаментах, возможных осложнениях;

- получение информированного согласия пациентки;
- оценка шейки матки по модифицированной шкале Бишопа.

Шейка матки считается неблагоприятной, если по МШБ 6 баллов и менее [6].

Оценка:

- 6 баллов и менее – «неблагоприятная», незрелая;
- 7 баллов и более – «благоприятная», зрелая.

При оценке шейки матки по МШБ на 6 баллов и менее рекомендуются методы подготовки шейки матки: механические (баллонные катетеры Фолея) и фармакологические (простагландины E₁ и E₂ по рекомендуемым схемам).

При «зрелой» шейке 7 баллов и более – амниотомия и окситоцин по схемам.

Рекомендуется документальное оформление оценки степени зрелости шейки матки по шкале Бишопа в каждой истории родов (УД – III В) [4, 5].

Оценка срока беременности:

- формула Naegele: от первого дня последней менструации вычитается 3 месяца и прибавляется 7 дней = 40 недель. В случае ВРТ – дата внутриматочного введения спермы или имплантации эмбриона в матку;
- величина матки по данным бимануального исследования в первом триместре беременности при соответствии ее расчетному календарному сроку;
- восприятие беременной шевелений плода (с 18–20 недель первородящие, 16–18 недель повторнородящие);
- высота стояния дна матки (в 20 недель – 20 см);
- ультразвукографические показатели: КТР плода в первом триместре беременности, БПР, окружность головки. Длина бедренной кости во втором триместре. КТР в первом триместре – точность ± 5 дней; фетометрия плода на 18–20 неделе – точность ± 7 дней;
- если имеется разница между сроком беременности по менструации и по УЗИ в первом триместре, следует брать за основу данные УЗИ (УД – I А) [1, 3, 4, 5, 6].

Таблица 1. Модифицированная шкала Бишопа

Факторы	Оценка (балл)			
	0	1	2	3
Раскрытие	<1	1–2	3–4	>4
Длина шейки матки (см)	>3	2	1	<1
Расположение предлежащей части относительно седалищных остей (см)	выше на 3 см и более	выше на 2 см	выше на 1 см или на уровне	ниже на 1 или 2 см
Консистенция шейки матки	плотная	частично размягчена	мягкая	
Положение шейки относительно проводной оси таза	кзади	срединно	кпереди	

Методы подготовки шейки матки:

- механические;
- фармакологические.

Механические методы подготовки шейки матки:

- введение в цервикальный канал баллонных катетеров на 12–18 часов [4, 5].

Баллонные катетеры являются приемлемыми и безопасными при рубце на матке (I B) и в амбулаторных условиях (II 2B). При безуспешности возможно повторное введение баллонного катетера через 24 часа.

Фармакологические методы подготовки шейки матки:

- антигестагены (мифепристон) (УД – III B) [1, 5];
- аналог простагландина E₁ (мизопростол) (УД – I A) [1, 3, 4, 13];
- простагландин E₂ (динопростон – вагинальный гель, пессарии – только вагинально).

Мифепристон при антенатальной гибели плода:

- 200 мг перорально однократно. Оценка шейки матки производится через 24–36 часов.

Мизопростол:

- 25–50 мкг в задний свод влагалища каждые 6 часов (УД – I A) [1, 13];
- 25 мкг перорально каждые 2 часа (200 мкг мизопростола растворить в 200 мл воды, назначать по 25 мл каждые 2 часа) (УД – II B) [1, 13];

Простагландин E₂ – динопростон:

Вагинальный гель: 1 мг в задний свод влагалища.

При необходимости через 6 ч. можно ввести вторую дозу геля – 1–2 мг. 2 мг назначают в случае полного отсутствия эффекта от первого введения, 1 мг применяют для усиления уже достигнутого эффекта. Не превышать суточную дозу в 3 мг (УД – I A).

Если первый метод подготовки шейки матки был безуспешным, то можно использовать другие методы [6].

Хирургический метод:

Амниотомия – искусственное вскрытие плодных оболочек с использованием специального инструмента.

Амниотомия проводится при оценке шейки матки по МШБ 7 баллов и более. Амниотомия в значительной степени ассоциируется с окситоцином (УД – I A) [5].

NB! Изолированная амниотомия не рекомендуется для индукции, поскольку время наступления схваток непредсказуемо, особенно у первородящих [6].

При амниотомии и немедленном введении окситоцина интервал от амниотомии и родоразрешения короче, по сравнению с амниотомией и отсроченным введением окситоцина (через 4 часа после амниотомии) у первородящих и повторнородящих [6].

При проведении амниотомии необходимо:

- выслушать сердцебиение плода до и после в течение одной минуты;
- оценить количество и качество околоплодных вод;
- занести данные в историю родов.

После амниотомии следует немедленно начать введение окситоцина, чтобы установилась адекватная родовая деятельность (III B) [1, 4, 6, 13].

Партограмму можно вести с началом индукции родов и использовать как удобный инструмент для наблюдения за процессом индукции.

Внутривенное введение окситоцина:

- проводить только при вскрытом плодном пузыре;
- проводить только в родильном отделении, при постоянном наблюдении акушерки и/или врача (Приложение 3);
- рекомендуется немедленное начало окситоцина после амниотомии [6];
- инфузию окситоцина после подготовки шейки матки простагландинами ПГЕ₂ начинать не ранее чем через 6 часов [6], а в случаях ПГЕ₁ [4, 5] – не ранее чем через 4 часа [4, 5].

Введение окситоцина предполагает постоянный КТГ-мониторинг, если доза не увеличивается, то возможен перерыв на 30 мин.

Рекомендуется использовать окситоцина для индукции родов по следующим схемам:

- низкодозная схема;
- высокодозная схема [5].

Выбор схемы введения окситоцин должен быть персонализированным с учетом всех клинических данных (рубец на матке, многоплодная беременность, срок беременности, оценка по МШБ и др.).

Схема введения окситоцина:

- 5 ЕД окситоцина развести в 500 мл раствора натрия хлорида;
- увеличивать скорость инфузии каждые 30 минут по схеме до достижения частоты 3–4 схваток за 10 минут, продолжительности 40–60 секунд, с интервалом не менее 60 секунд [1, 2, 4, 5, 6];
- поддерживать дозу окситоцина той концентрации, которая оказалась эффективной;
- осмотр акушера-гинеколога необходим в случаях: 1) при необходимости превышения концентрации 20 мЕД/мин.; 2) при концентрации введения окситоцина 32 мЕД/мин. и отсутствии родовой деятельности; 3) при прекращении или возобновлении инфузии окситоцина [6].
- после установления родовой деятельности и открытия шейки матки на 5 см и более инфузия окситоцина избирательно может быть приостановлена для уменьшения нарушений фетального сердечного ритма и гиперстимуляции матки [6].

В случаях возобновления инфузии окситоцина скорость введения зависит от длительности перерыва: если перерыв составляет не более 30 минут, то нужно возобновить окситоцин со скоростью половина предыдущего введения. Если же перерыв составляет более 30 минут, то рекомендуется возобновление с первоначальной дозы из-за короткого периода полураспада окситоцина [6].

NB! Максимальная доза окситоцина не должна превышать 32 мЕд/минуту.

Схема введения окситоцина при индукции родов:
(5 ЕД в 500 мл изотонического раствора)

Низкодозная схема

Время между началом инфузии (мин.)	Доза окситоцина (мЕД/мин.)	Скорость введения (кап./мин.)
0	2	4
30	4	8
60	6	12
90	8	16
120	10	20
150	12	24
180	14	28
210	16	32
240	18	36
270	20	40
300	22	44
330	24	48
360	26	52
390	28	56
420	30	60
450	32	62

Схема введения окситоцина при индукции родов:
(5 ЕД в 500 мл изотонического раствора)

Высокодозная схема

Время между началом инфузии (мин.)	Доза окситоцина (мЕД/мин.)	Скорость введения (кап./мин.)
0	6	12
30	10	20
60	12	24
90	16	32
120	20	40
150	24	48
180	28	56
210	32	64

Тахисистолия – это наличие более 5 схваток за 10 минут в среднем в течение 30 минут.

Гипертонус – это чрезмерные маточные сокращения с длительностью более 120 секунд без нарушения сердечного ритма плода.

Гиперстимуляции – это чрезмерные маточные сокращения (гипертонус или тахисистолия) с патологическими изменениями сердечного ритма плода.

При гиперстимуляции необходимо немедленно:

- прекратить введение окситоцина;
- уложить женщину на левый бок;
- обеспечить подачу кислорода со скоростью 8 л/мин.;
- провести инфузию изотонического раствора 500 мл за 15 минут;
- провести острый токолиз бета-адреномиметиками (гинипрал 10 мг (2 мл) внутривенно; или тербуталин 250 мкг подкожно; или сальбутамол 100 мкг медленно внутривенно);

- если лечение неэффективно, имеются признаки страдания плода показано экстренное оперативное родоразрешение.

Время введения окситоцина не должно превышать 12 часов.

Неэффективная индукция:

- если нет открытия шейки матки 5 см через 12 часов после амниотомии и инфузии окситоцина;
 - если индукция не удалась, медработники должны обсудить это с пациенткой и оказать ей поддержку.
- Последующие варианты ведения включают в себя:
- дальнейшие попытки индукции зависят от клинической ситуации и пожеланий пациентки;
 - кесарево сечение.

2.5 Индикаторы эффективности процедуры:

- индукция без эффекта простагландинами: % индукций простагландинами без эффекта, закончившиеся операцией кесарева сечения;
- индукция без эффекта «простагландины + окситоцин»: % индукций «простагландин + окситоцин» без эффекта, закончившиеся операцией кесарева сечения.

3. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

3.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Шиканова Светлана Юрьевна – врач акушер-гинеколог высшей категории, доцент кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова».
- 2) Танышева Гульяш Алтынгазиновна – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей».
- 3) Сармудаева Шолпан Куанышбековна – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом неонатологии РГП на ПХВ «Казахский медицинский университет непрерывного образования».
- 4) Ан Зоя Николаевна – врач акушер-гинеколог высшей категории, национальный эксперт по эффективному перинатальному уходу г. Астана.
- 5) Майшина Мадина Шарипбековна – врач акушер-гинеколог высшей категории, КФ «УМС» АО «Национальный научный центр материнства и детства».
- 6) Калиева Шолпан Сабатаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет».

3.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

3.3 Рецензенты: Есенаманова Светлана Мендигалиевна – заместитель руководителя по родовспоможению и детству ГУ «Управление здравоохранения Актыбинской области», кандидат медицинских наук.

3.4 Указание условий пересмотра протокола:

Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

3.5 Список использованной литературы:

- 1) Рекомендации ВОЗ «Индукция родов». – 2015 г.
- 2) Избранные вопросы перинатологии. Университет наук здоровья Литвы. – 2012 г. – 652 с.
- 3) Кокрановское руководство. Беременность и роды / Д.Ю. Хофмейр, З. Альфриевич, Д.П. Нейлсон, и др. / Под общ. ред. Г.Т. Сухих – М., Логосфера, 2010.
- 4) SOGC Clinical Practice Guideline Induction of Labour. No.296, September 2013 (Reviewed March 2015).
- 5) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Induction of labour. Clinical Guideline 70. [Internet]. – 2008 [cited 2016 October 10]. Available from: www.nice.org.uk.
- 6) Queensland Clinical Guidelines. Induction of Labour. – 2017. [cited 2017 March 29]. Available from: http://www.health.qld.gov.au/qcg.
- 7) The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrapartum fetal surveillance clinical guideline-third edition. [Internet]. – 2014 [cited 2016 August 15]. Available from: http://www.ranzcog.edu.au/.
- 8) Queensland Health, Statistical Services Branch. Perinatal statistics Queensland. – 2015.
- 9) Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E., Keeton K., King V.J. Indications for induction of labour: A best-evidence review. BJOG. – 2009; 116: 626–36.
- 10) Boers K.E., van Wyk L., van der Post J.A., Kwee A., van Pampus M.G., Spaanderdam M.E., et al. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. Am J. Obstet Gynecol. – 2012; 206 (4): 344.e1–7.
- 11) Boers K.E., Vijgen S.M., Bijlenga D., van der Post J.A., Bekedam D.J., Kwee A., et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). BMJ. – 2010; 341: c7087.
- 12) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green-top Guideline No.31 (2nd edition). [Internet]. – 2013 (minor revisions 2014) [cited 2016 October 10]. Available from: http://www.rcog.org.uk.
- 13) World Health Organization. WHO recommendations for induction of labour. [Internet]. – 2011 [cited 2016 October 20]. Available from: http://www.who.int.
- 14) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Induction of labour at term in older mothers. Scientific impact paper no.34. – 2013.
- 15) Ramya V., Ghose S., Pallavee P. Membrane sweeping for vaginal birth after caesarean section and its outcome – a comparative study. Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2015; 9 (8): QC01–QC3.

Приложение 1

Информированное согласие

Врач объяснил мне,
(Ф.И.О.) _____

что индукция родов предложена мне по следующей причине _____

Я понимаю, что индукция родов может сопровождаться следующими осложнениями:

- гипертонусом (частые, продолжительные схватки);
- гиперстимуляцией матки (частые, продолжительные схватки и страдание плода);
- выпадением петель пуповины;
- нарушением состояния плода;
- инфекцией;
- преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты;
- разрывом матки;
- послеродовым кровотечением;
- увеличением количества инструментальных и оперативных родов.

Я понимаю, что индукция родов может оказаться неудачной, роды не начнутся и может возникнуть необходимость выполнения кесарева сечения или инструментов (вакуум, щипцы) для рождения моего ребенка; нарушению частоты сердцебиения плода, появлению мекония в водах; незрелости новорожденного при индукции ранее 39 недель беременности.

Я понимаю, что риск увеличивается при курении, избыточном весе, повышенном артериальном давлении, сахарном диабете и других экстрагенитальных заболеваниях.

Я понимаю, что при индукции родов существует риск осложнений, связанных с моими индивидуальными особенностями и обстоятельствами.

Я подтверждаю, что врач информировал меня о методах индукции родов, альтернативных вариантах ведения беременности.

Мне была предоставлена возможность задать все интересующие меня вопросы, и я получила на них исчерпывающие ответы.

Я согласна на выполнение подготовки шейки матки с использованием _____ и родовозбуждения окситоцином.

Подпись пациента _____ дата _____ время _____

Врач (Ф.И.О.) _____

– Я подтверждаю, что я объяснил необходимость индукции родов, методику выполнения процедуры, обсудил возможные риски и осложнения.

– Я предоставил возможность задать вопросы и ответил на них.

Подпись врача _____ дата _____ время _____

Приложение 2

Лист наблюдения при подготовке шейки матки мизопростолом (per os или в задний свод влагалища)

Ф.И.О. _____ № истории родов _____

Дата и время поступления О/п _____ воды _____

№	Дата и время (после каждого приема препаратов)	Наблюдение						Примечание
		АД мм рт. ст.	PS в мин.	t°C	С/Б уд. в мин.	Тонус матки	Выделение из половых путей	

Ф.И.О. акушерки _____

Ф.И.О. врача _____

Приложение 3

ЛИСТ НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ ИНДУКЦИИ РОДОВ

Ф.И.О. _____ Возраст _____

ИР № _____ Дата поступления в род. блок _____ время _____

Дата и время излития околоплодных вод/амниотомии _____

№	Время начала	Реальное время начала	Скорость введения		С/б плода	АД	Пульс	t
			кап./мин.	мл/час				
1.	00:00							
2.	00:30							
3.	01:00							
4.	01:30							
5.	02:00							
6.	02:30							
7.	03:00							
8.	03:30							
9.	04:30							
10.	05:00							

Ф.И.О. акушерки _____

Ф.И.О. акушер-гинеколога _____

Источник: www.rcrz.kz

Здоровье молодых: назад в XX век



Г.Н. Алимбаева

к.м.н., член Европейской и Всемирной Ассоциаций детских гинекологов

Описать проблему здоровья молодых в одной статье, даже самой объемной, невозможно. Более чем 30-летний опыт работы гинекологом детского и подросткового возраста, членство в Европейской и Всемирной Ассоциациях детских гинекологов позволяют мне по-своему взглянуть на ряд проблем, а также на международные и национальные программные документы. Справедливо будет отметить, что вопросами репродуктивного здоровья, планирования семьи и полового воспитания в Казахстане активно начали заниматься в 90-е годы XX века. Катализатором этой работы были исторические решения Международной конференции по народонаселению и развитию (Саго, 1994) [1]. Именно тогда удалось переломить ситуацию «от аборта к контрацепции».

Попробуем рассмотреть отдельные вопросы сегодняшнего дня: Кто такие подростки? Какие проблемы в отношении репродуктивного здоровья им приходится решать? Как мы (взрослые, государство) им помогаем? К чему призывает Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков на 2016–2030 годы [2]?

В отношении возрастных границ подросткового возраста отсутствует единое мнение в обществе. Согласно терминологии Фонда Организации Объединенных Наций в области народонаселения (ЮНФПА), подростки – это лица в возрасте 10–19 лет (ранний подростковый возраст – 10–14 лет; поздний подростковый возраст – 15–19 лет) [1, 3]. Второе десятилетие жизни – время, когда происходят стремительные изменения в физиологии, психологии и социальном статусе человека. В одно и то же время с 15 до 18 лет девочки-подростки – это и дети (до 18 лет) [4] и женщины репродуктивного возраста (15–49 лет) [1, 5]. Несмотря на единый подростковый возраст – это очень разнородная часть населения, для которой необходимы программы и мероприятия, учитывающие возрастные особенности.

По данным ООН, на 2011 г. в мире насчитывалось более миллиарда подростков. Традиционно считается, что подростки – это самая здоровая часть населения, однако, по данным ВОЗ, в 2012 г. умерло 1,3 млн. подростков от предотвратимых причин [2]. Даже в развитых странах уровень смертности в возрасте 15–19 лет выше, чем в возрасте 1–4 года [2].

Традиционно считается, что основными проблемами подростков являются проблемы в сфере сексуального и репродуктивного здоровья. Однако основной причиной заболеваемости и инвалидности подростков является депрессия. Всем известно, что лидирующее положение среди причин смерти девушек 15–19 лет занимает суицид. Казахстан в течение ряда лет лидирует в этом вопросе. В статистике здравоохранения многих стран подросткам отведено удивительно мало места. Особые потребности подростков мало учитываются в системе ПМСП [2, 6].

Джулия Валлезе, Представитель ЮНФПА в Казахстане и Страновой Директор для Кыргызстана и Туркменистана, в День Народонаселения (июль 2018 г.) уточнила пробле-

му «Мы обеспокоены состоянием репродуктивного здоровья молодежи в Казахстане. Уровень рождаемости в подростковом возрасте в 6 раз выше, чем в странах ОЭСР. Из 1000 девочек в возрасте 15–19 лет в 2015 году 36 стали матерями. Тем не менее, многие беременности заканчиваются абортами или выкидышами, поэтому число девушек, которые могли забеременеть, намного выше. Самые высокие показатели инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), во всем мире отмечаются у молодых людей в возрасте от 15 до 24 лет. Меры по планированию семьи, особенно предоставление мужских и женских презервативов, способствуют профилактике этих инфекций. В Казахстане исследование показывает, что около половины молодых людей в возрасте 15–19 лет имели эпизодические или регулярные половые связи. Около половины (41%) сексуально активных мальчиков-подростков имели более одного сексуального партнера и не были обеспокоены практикой промискуитета» [7].

Наиболее полное исследование опубликовано сотрудниками института Гутмачера (США) в 2015 г. [8]. Ниже приводится таблица из статьи [8].

Таблица 1. Частота родов, аборт, беременностей у подростков и процент беременностей, завершившихся аборт у девушек в возрасте 15–19 лет, 2011 год и более ранние предшествующие годы [8]

Страна	Год	Количество беременностей	Частота на 1000 девушек в возрасте 15–19 лет			Беременности, завершившиеся аборт (%)
			Беременностей ^a	Аборт	Родов	
Страны с полными статистическими данными по аборт						
Бельгия	2009	6,800	21	8	10	38
Дания	2011	3,600	21	14	5	67
Англия и Уэльс	2011	81,000	47	20	21	42
Эстония	2011	1,400	43	19	19	43
Финляндия	2011	3,700	23	13	8	55
Франция	2011	47,900	25	15	7	61
Венгрия	2011	11,600	38	16	18	41
Исландия	2011	300	30	15	11	51
Израиль	2011	6,800	23	8	13	32
Нидерланды	2008	6,900	14	7	5	50
Новая Зеландия	2011	7,900	51	18	26	36
Норвегия	2011	3,500	23	13	7	56
Португалия	2011	6,800	25	8	13	33
Шотландия	2011	7,400	46	17	23	37
Сингапур	2011	1,800	14	8	5	54
Словакия	2011	5,900	33	6	22	17
Словения	2009	700	14	7	5	48
Испания	2011	28,000	26	13	10	50
Швеция	2010	9,000	29	20	6	69
Швейцария	2011	1,700	8	5	2	59
США	2010	614,000	57	15	34	26
Страны с неполными статистическими данными по аборт						
Албания	2009	3,400	23	1	18	4
Армения ^b	2011	4,286	37	5	26	13
Азербайджан ^b	2011	29,268	67	4	54	3
Беларусь	2008	13,200	39	12	22	30
Канада	2011	29,900	28	12	13	42
Хорватия	2011	2,100	17	3	12	17
Чешская Республика	2011	5,800	20	7	11	33
Грузия	2011	9,900	62	11	42	17
Германия	2011	24,200	9	2	5	23
Гонконг	2009	2,100	10	5	4	51
Япония	2010	38,500	13	7	4	53
Казахстан ^b	2011	25,915	40	4	29	10
Кыргызстан ^b	2011	16,130	57	6	41	11
Латвия ^b	2011	1,631	28	9	15	33
Литва	2011	2,300	19	4	13	21
Македония ^b	2011	1,816	25	3	18	11
Молдова	2010	6,300	43	9	27	21
Монголия	2008	4,400	29	5	19	17
Черногория ^b	2011	397	19	1	14	6
Румыния	2011	34,700	61	17	35	28
Российская Федерация	2011	197,100	49	16	26	34
Сербия ^b	2011	5,010	26	3	19	11
Украина	2011	72,300	44	9	28	21

^b Частота беременностей рассчитывалась на основании частоты родов, аборт и выкидышей с популяционными расчетами и включает роды и аборт у всех женщин моложе 20 лет.

Уровень подростковой беременности – это многокомпонентный показатель, и оценивать его следует с разных позиций. Однозначно негативным можно считать уровень аборт, в то время как показатель родов у юных уже следует трактовать исходя из следующих положений: в браке ли молодая мама, здоров ли малыш, пошел ли ребенок в семью или мама от него отказалась. Какова дальнейшая судьба самой юной мамы – источник дохода, возможность учиться и т.д.? Как же нам следует трактовать показатели Казахстана? Однозначно лучше, чем в США и Великобритании, но значительно хуже, чем в Нидерландах. Отдельно взятые показатели не характеризуют картину в целом. Более важны временные тренды. Рисунок 1 наглядно демонстрирует успехи отдельных европейских стран по изменению ситуации с подростковой беременностью [8]. Устойчиво низкие показатели Нидерландов впечатляют, однако не менее значимы успехи Эстонии, США и Великобритании по снижению уровня подростковой беременности. График четко демонстрирует успехи каждой страны.

Какую информационную поддержку имеют подростки в Казахстане? По мнению Мажилисмена Надежды Михайловны Петуховой (2013 г.), «Подростки не имеют возможности получать знания по охране репродуктивного здоровья в общеобразовательных учреждениях, а имеющиеся в нашей стране просветительские, информационные программы, мероприятия и услуги, в основном проводимые неправительственными организациями по охране репродуктивного здоровья подростков и молодежи, не доходят до большей части детей и подростков, проживающих в сельской местности, в малых городах и райцентрах, и как следствие в стране **наступает ежегодно более 22 тысяч случаев подростковой беременности**. Отдельно стоит выделить проблему доступа к средствам контрацепции подростков и молодежи. По данным Агентства РК по статистике от 2012 г., лишь

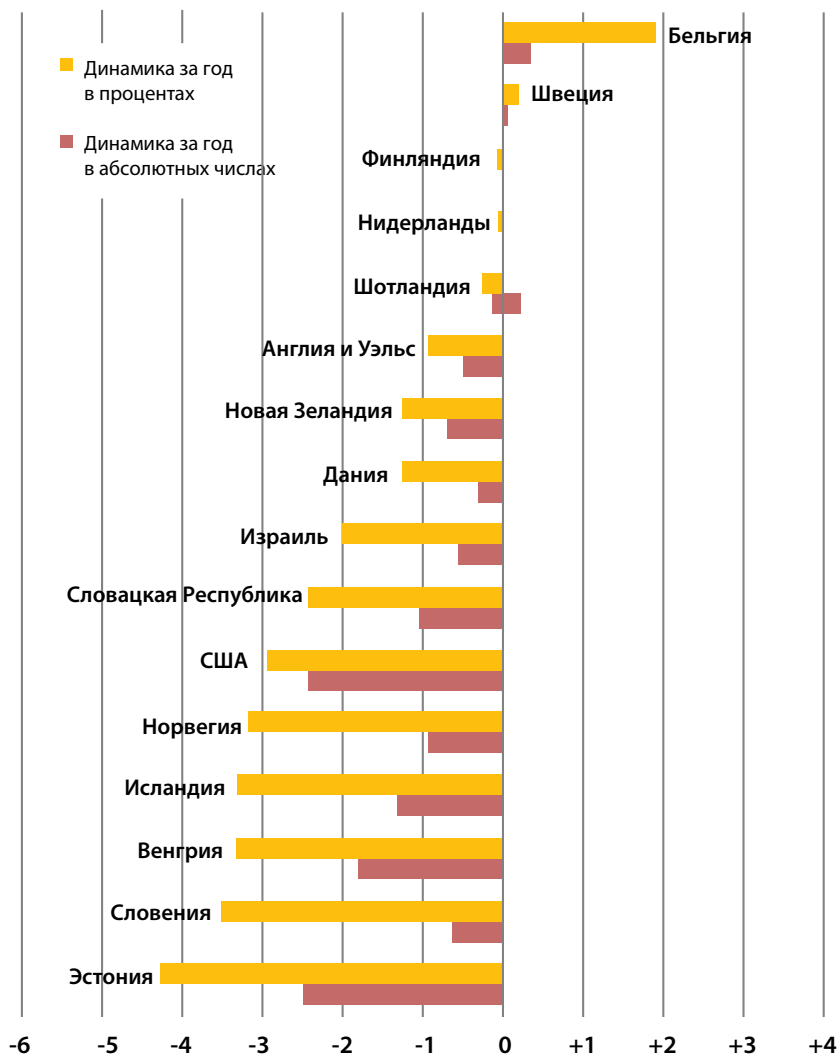


Рисунок 1. Изменения в уровне подростковой беременности за 1995–2011 гг. в европейских странах [8]

19% подростков пользуются контрацептивами, ежегодно 20 из 1000 девушек 15–19 лет делают аборт, широко распространены ИППП, которые не всегда регистрируются. Показатель родов среди подростков с 2000 года не имеет тенденции к снижению, так что в стране ежегодно рождает около 3% девушек-подростков 15–19 лет, что вдвое-втрое выше, чем в странах Западной Европы, Японии, Австралии» [9].

Созданные в поликлиниках молодежные центры здоровья не отвечают требованиям качества и не пользуются успехом у подростков.

По данным анализа доступности противозачаточных средств в Казахстане, проведенного международным экспертом ЮНФПА в 2014 г., были обнаружены значи-

тельные препятствия для доступа большинства населения страны к средствам контрацепции. По данным исследования, люди могут позволить себе только недорогую внутриматочную систему (ВМС), при этом даже состоятельные группы населения ограничены в выборе методов контрацепции. Данная проблема является еще более актуальной для уязвимых групп, таких как подростки: из-за низкой доступности и отсутствия конфиденциальности в оказании услуг планирования семьи, ограничений по возрасту в законодательстве, когда человек имеет право на самостоятельное принятие решений при посещении медицинского учреждения, только после исполнения 18 лет [10, 11].

Полностью искоренить аборт невозможно ни в одной стране. Мы привыкли считать, что в Казахстане созданы все условия профилактики абортов и их число значительно снизилось, в том числе и у подростков. Однако по мнению доктора Жари Кемперсона, PhD, экономиста в сфере здравоохранения, – это далеко не так: «Высокий уровень абортов является одной из ключевых проблем системы здравоохранения в Казахстане. Существует значительная неудовлетворенная потребность в современных методах контрацепции, особенно среди молодежи и уязвимых групп населения» (июль, 2017) [12].

Услуги планирования семьи в Казахстане носят фрагментарный характер, и предоставляются различными организациями и специалистами. Они не гарантируют обеспечение помощи надлежащего качества и полного набора услуг на уровне ПМСП, которые должны включать: 1) консультирование, 2) назначение и обеспечение контрацептивов, 3) выявление групп высокого риска, 4) контроль интервала между беременностями, 5) профилактику небезопасных абортов и оказание помощи после аборта, 6) раннее выявление и лечение инфекций, передающихся половым путем [12].

Данные факты подтверждают положение о том, что подростки относятся к одной из групп населения, которую существующие структуры здравоохранения обслуживают наименее эффективно. Предотвращение беременности в подростковом возрасте, профилактика инфицирования вирусом иммунодефицита человека, лечение, уход и вакцинация против вируса папилломы человека являются важными исходными моментами совершенствования медико-санитарного обслуживания подростков [6].

В соответствии с действующим законодательством, государство гарантирует населению предоставление услуг планирования семьи и не ограничивает права людей в выборе метода контрацепции, но

не несет обязательств по предоставлению средств контрацепции [7, 10, 11, 12]. Контрацептивы не входят в список гарантированного объема бесплатной или льготной помощи. Единственным шансом для бесплатного обеспечения являются средства местных бюджетов при условии наличия ресурсов и обеспечения по остаточному принципу. Данный вид деятельности сложно оценить из-за отсутствия в стране четкого механизма планирования, обеспечения и официального мониторинга использования этих средств [10]. Внедрение новой модели финансового стимулирования работников ПМСП на основе результатов деятельности не включает планирование семьи [10].

Следует отметить, что фармацевтический рынок Казахстана является частным (98%), и в стране отсутствуют государственные механизмы регулирования рыночных цен. При этом цены на контрацептивы в Казахстане являются одними из самых высоких среди стран бывшего Советского Союза и Восточной Европы по данным маркетинговых исследований фармацевтических рынков, проведенной международной коммерческой организацией «SupportinMarketDevelopment» (SMD) (PharmaExpert», 2014) [7, 10, 11].

Материалы Европейского исследования здоровья школьников убедительно говорят о том, что «Плохое здоровье не объясняется лишь инфекциями и наследственностью. Имеют значение обстоятельства жизни подростков; их доступ к медицинскому обслуживанию, школам и возможностям проведения досуга; домашняя среда, в которой они живут, местные сообщества, поселки и города. Здоровье отражает также индивидуальные и культурные характеристики, такие как социальный статус, гендерная, этническая принадлежность, возраст, а также такие аспекты, как ценности и дискриминация. Словом, на здоровье человека и населения в целом серьезное влияние оказывают соци-

альные детерминанты [13].

Как отмечено выше, одной из серьезных проблем подросткового возраста является депрессия. Причины депрессии разнообразны и могут быть связаны как с психологическими, так и социальными причинами. Одной из серьезных причин депрессии у девушек может быть возрастная дермопатия, связанная с физиологическим увеличением выработки мужских половых гормонов, что проявляется появлением угревой сыпи на лице, груди, спине. Эту возрастную проблему переживали многие поколения, однако современные подростки не согласны ждать и надеяться на улучшение в будущем. И, действительно, существуют средства, способные быстро помочь в подобных ситуациях, к которым относятся современные гормональные противозачаточные средства с антиандрогенными свойствами и минимальным содержанием эстрогена. Так, согласно Медицинским критериям приемлемости использования методов контрацепции, современные комбинированные гормональные контрацептивы являются методом выбора (не имеющим ограничений) для контрацепции у девушек-подростков в возрасте до 18 лет [14]. Почему же тогда в закупках по линии ЮПФПА были выбраны старые формулы? Экономические расчеты авторов понятны: «использование ОК позволит предотвратить 1400 абортов и приведет к снижению нежелательных родов на 1000 женщин в возрасте 15–19 лет в 2022 году. Как следствие, ежегодные расходы на аборты, роды, пре- и постнатальное обеспечение, социальные пособия и выплаты уменьшатся в 2022 году на 522 миллиона тенге. Чистая экономия затрат, вычисленная как разница между этой величиной и стоимостью предоставления оральных контрацептивов (ОК) в течение пяти лет составит 1,3 миллиарда тенге. Эти результаты показывают, что предоставление бесплатных ОК для 15–19-летних женщин является экономически эффективным, и каждый вложен-

ный тенге вернется снижением государственных затрат на 6–7 тенге» (рис. 2) [12].

Сами авторы расчетов отмечают, что «представленный анализ имеет некоторые ограничения. Неизвестно, насколько предоставле-

ние бесплатных ОК увеличит их потребление в целевой группе» [12]. Резонно добавить, какой же будет приверженность к применению препарата, если его применение будет сопряжено с побочными эффектами.

Современные контрацептивы, в частности, 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, обладают более высокой контрацептивной эффективностью, по сравнению с другими ОК [15], значительно уменьшают проявления гиперандрогении, проявления дерматитии (акне) [16, 17, 18], что, как было сказано выше, очень важно для девушек-подростков.

Как же следует работать с подростками? Есть ли у нас в стране примеры для подражания? Основным в работе с подростками было и есть – информационная составляющая.

Таким образом, наступило время пожинать плоды работы прошлых лет, усваивать уроки минувших десятилетий, а также наращивать темпы действий по укреплению здоровья подростков.

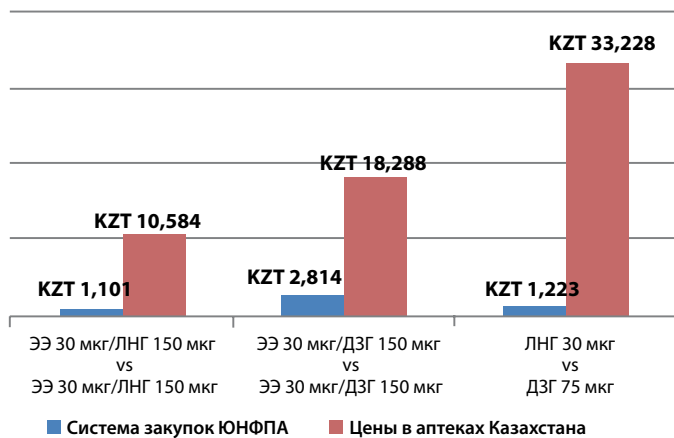


Рисунок 2. Цены на оральные контрацептивы на одну женщину в год.

Таблица 2. Глобальные стандарты по улучшению качества медицинской помощи подросткам [19]

Стандарт 1	Грамотность подростков в вопросах здоровья	Учреждение здравоохранения внедряет системы, обеспечивающие осведомленность подростков о своем здоровье и о том, где и когда они могут получить медицинские услуги
Стандарт 2	Поддержка в местном сообществе	Учреждение здравоохранения внедряет системы для обеспечения признания родителями, опекунами, и другими членами и организациями сообщества ценности предоставления медицинских услуг подросткам и оказания поддержки такому предоставлению и использованию услуг подростками
Стандарт 3	Пакет надлежащих услуг	Учреждение здравоохранения предоставляет пакет услуг по информации, консультированию, диагностике, лечению и помощи, который отвечает потребностям всех подростков. Такие услуги предоставляются в самом учреждении, а также посредством перенаправления пациентов и информационно-разъяснительной работы за пределами учреждения
Стандарт 4	Компетенции провайдеров	Провайдеры услуг здравоохранения демонстрируют техническую компетентность, необходимую для эффективного медобслуживания подростков. Как провайдеры медицинских услуг, так и вспомогательный персонал, защищают и соблюдают права подростков на информацию, приватность, конфиденциальность, отсутствие дискриминации, беспристрастное отношение и уважение
Стандарт 5	Характеристики учреждения	Учреждение здравоохранения устанавливает удобные часы работы, обеспечивает доброжелательную атмосферу, чистоту, приватность и конфиденциальность. Оно имеет оборудование, лекарства, предметы снабжения и технологию, необходимые для обеспечения эффективного оказания услуг подросткам
Стандарт 6	Справедливость и отсутствие дискриминации	Учреждение здравоохранения оказывает качественные услуги всем подросткам, независимо от их платежеспособности, возраста, пола, семейного положения, уровня образования, этнического происхождения, сексуальной ориентации или других характеристик
Стандарт 7	Данные и улучшение качества	Учреждение здравоохранения собирает, анализирует и использует данные об использовании услуг и качестве помощи в разбивке по возрасту и полу для содействия улучшению качества. Сотрудникам учреждения здравоохранения оказывается поддержка для участия в непрерывном улучшении качества
Стандарт 8	Участие подростков	Подростки участвуют в планировании, мониторинге и оценке услуг по охране здоровья и в решениях, касающихся собственного здоровья, а также в некоторых соответствующих аспектах оказания услуг



Джес – комбинированный оральный контрацептив

- обладает антиандрогенным и антиминералокортикоидным свойствами
- при пропуске активной таблетки менее 24 часов контрацептивная защита не снижается

Торговое название: Джес®. **Активные вещества:** этинилэстрадиол 0,02 мг, дроспиренон 3 мг. **Показания к применению:** оральная контрацепция. **Способ применения и дозы:** Таблетки Джес следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время с небольшим количеством воды. Принимают по одной таблетке в сутки непрерывно в течение 28 дней. **Побочные действия:** эмоциональная лабильность; головная боль; тошнота; боль в молочных железах, метроррагия (нерегулярные кровотечения обычно прекращаются при продолжении терапии), аменорея. **Противопоказания:** наличие или риск венозной тромбоэмболии; наличие или риск артериальной тромбоэмболии; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации печеночных тестов); тяжелая почечная недостаточность или острая почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (например, половых органов или молочных желез) или подозрение на них; вагинальное кровотечение неясного генеза; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата

лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lapp-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы. **Лекарственные взаимодействия:** Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими ферменты печени, что может способствовать к возрастанию клиренса половых гормонов и вести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности препарата. Во время приема таких препаратов, женщине следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в дополнение к Джес или выбрать другой метод контрацепции. **Особые указания:** Препарат Джес показан только после наступления менархе. Джес не назначается во время беременности. Прием комбинированных пероральных контрацептивов может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому, их использование в целом не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Байер Фарма АГ, Берлин, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмБХ и Ко. КГ, 99427 Веймар, Германия **PK-ЛС-5№011639** 13.11.2017 г. Без ограничения срока действия.



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукта (товара): ТОО «Байер КАЗ», 050057 Алматы, Республика Казахстан, ул. Тимирязева, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15 тел. +7 727 258 80 40, факс: +7 727 258 80 39, e-mail: kz.claims@bayer.com

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Итоги

1. Казахстан имеет несовершенную систему регистрации подростковой беременности. Опыт профилактики подростковой беременности и полового воспитания, имевший место в стране в 90-е годы, утрачен.
2. Молодежные центры, созданные по принципу «наименьшего сопротивления» при поликлиниках, оказались несостоятельными. В СМИ и среди специалистов активно не обсуждаются проблемы подростковой беременности, статистика не озвучивается. Удалось обнаружить показа-

тели подростковой беременности за 2011 г. лишь в зарубежном издании.

3. Завышение стоимости контрацептивов в аптеках страны, по сравнению с другими странами Европейского региона, является нарушением репродуктивных прав человека на получение достижений научного прогресса.
4. В соответствии с Государственной программой развития здравоохранения РК «Денсаулық» на 2016–2019 гг., «приоритетной задачей межсекторального взаимодействия станет реализация комплексных мер по охране

материнства и детства, в том числе ... укрепление ... репродуктивного здоровья детей и молодежи» [20], которая требует разработки мультидисциплинарного подхода, так как многие проблемы здоровья у подростков взаимосвязаны: от насилия и подростковой беременности до ожирения и депрессии.

5. Инвестиции в репродуктивное здоровье подростков сейчас дадут тройную доходность в ближайшем будущем за счет формирования здорового, психологически и социально адаптированного поколения взрослых людей. ■

Список литературы

1. Программа действий международной конференции по народонаселению и развитию (Каир, 1994 г.) <https://xnelaogju.xn-p1ai/schema/28726-programma-deistvii-mezhdunarodnoi-konferencii-po-narodonaseleniyu-i-razvitiyukair-1994-g.html>.
2. Проект Руководства по осуществлению глобальных ускоренных действий по охране здоровья подростков (ААНА!) http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/framework-accelerated-action/ru/index5.html.
3. Canadian Paediatric Society. Age limits and adolescents Paediatr Child Health. – 2003; 8 (9): 577.
4. Конвенция о правах ребенка Принята резолюцией 44/25 Генеральной Ассамблеи ООН от 20 ноября 1989 года. http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/childcon.shtml.
5. Sexual and reproductive health. World Health Organization. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>.
6. Здоровье подростков мира: второй шанс во втором десятилетии. ВОЗ, 2014. HYPERLINK “<http://www.apps.who.int/adolescent/seconddecade>” www.apps.who.int/adolescent/seconddecade.
7. Access to reproductive health information and services is key to create an enabling environment to plan a family in Kazakhstan 14 July 2018. <https://kazakhstan.unfpa.org/en/news/access-reproductive-health-information-and-serviceskey-create-enabling-environment-plan-family>.
8. Sedgh G., Finer L.B., Bankole A. et al. Adolescent Pregnancy, Birth, and Abortion Rates Across Countries: Levels and Recent Trends. Guttmacher Institute, New York, New York J. Adolesc Health. – 2015; 56 (2): 223–230.
9. Петухова Н.М. Доступ к обучению и услугам в области охраны репродуктивного здоровья. Центральная азиатская конференция парламентариев по вопросам молодежной политики, Алматы 6–7 июня 2013 года. <http://www.parlam.kz/ru/blogs/petuhova/Details/4/9699>.
10. Мульти-индикаторное кластерное обследование (МИКО) в Республике Казахстан, 2010–2011. Итоговый отчет. Астана, Казахстан: Агентство по статистике РК и Информационно-вычислительный центр Агентства по статистике.
11. Рамочная программа по совершенствованию службы планирования семьи в Республике Казахстан на 2017–2021 годы. Астана, 2016. – 20 с. <https://kazakhstan.unfpa.org/en/news/unfpa-supports-development-kazakhstan-familyplanning-national-framework-program-0>.
12. Kempers J. Budget Impact of Free Contraceptives. Policy brief for the Ministry of Healthcare of Kazakhstan. UNFPA Kazakhstan Country Office. – 2017. <http://kazakhstan.unfpa.org/en/publications/budget-impact-free-contraceptives-15-19-year-old>.
13. Исследование «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC): международный отчет по результатам обследования 2009/2010 гг.
14. WHO medical eligibility criteria wheel for contraceptive use – 2015 update.
15. Dinger J. Comparative effectiveness of combined oral contraceptives in adolescents. J. Fam Plann Reprod Health Care. 2011; 37 (2): 118.
16. Maloney J.M., Dietze P. Jr, Watson D. et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinylestradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. – 2008 Oct; 112 (4): 773–81. 9.
17. Koltun W., Lucky A.W., Thiboutot D. et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Contraception. – 2008 Apr; 77 (4): 249–56.
18. Koltun W., Maloney J.M., Marr J. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis. Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2011 Apr; 155 (2): 171–5.
19. Применение подхода, основанного на учете стандартов, с целью улучшить качество медицинского обслуживания подростков. ВОЗ, 2015.
20. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016–2019 годы <https://www.enbek.gov.kz/ru/node/332663>.

Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов



И.С. Золотов¹ – ординатор, В.В. Остроменский² – к.м.н., ассистент

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, г. Санкт-Петербург

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Обзор данных о применении препарата Полиоксидоний® в гинекологической практике за 10 лет. Выявлены особенности влияния препарата на местный и системный иммунитет. Подтверждена эффективность использования препарата Полиоксидоний® в комплексной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, вагинит, воспалительные заболевания, иммуномодуляторы, Полиоксидоний.

I.S. Zolotov, V.V. Ostromensky

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg

Pelvic inflammatory diseases treatment. Possibilities of Immune Modulators

A review encompasses a 10-year period of clinical experience with Polyoxidonium® in gynecological practice. Effects of Polyoxidonium® on local and systemic immunity are elucidated. Polyoxidonium efficacy in treatment of pelvic inflammatory diseases has been verified.

Keywords: bacterial vaginosis, vaginitis, inflammatory diseases, immune modulator, Polioxidonium.

Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в акушерстве и гинекологии [1, 2]. Практические гинекологи сталкиваются с рядом трудностей при лечении заболеваний инфекционного генеза. В настоящее время до 80% таких заболеваний проявляются в хронических формах, имеют рецидивирующий характер. Они трудно поддаются лечению антибиотиками и антибактериальными препаратами [3, 4]. До определенного времени любой воспалительный процесс во влагалище, не связанный с гонореей, трихомониазом или кандидозом, относился к неспецифическим вагинитам. В 1955 г. Н. Gardner и С. Dukes описали синдром нару-

шения микрофлоры влагалища у пациенток с так называемым «неспецифическим бактериальным вагинитом». Нарушения микроэкологии влагалища проявлялись в снижении количества молочнокислых бактерий и колонизации влагалища новыми, неизвестными ранее микроорганизмами, которые получили название *Haemophilus vaginalis*. В 1963 г. этот микроорганизм переименовали в *Corinebacterium vaginitis*, а в 1980 г. ему присвоили имя *Gardnerella vaginalis* в честь Н. Gardner, который впервые выделил и описал эти бактерии. Неспецифические вагиниты стали относить к гарднереллезам – заболеваниям, вызванным *Gardnerella vaginalis*. Однако позднее было установлено, что *Gardnerella vaginalis* при-

сутствует не только у пациенток с неспецифическими вагинитами, но и у 40% здоровых женщин и является не единственным возбудителем данного заболевания. В 1984 г. на 1-м Международном симпозиуме по вагинитам (Стокгольм, Швеция) после анализа всех накопленных данных за последнее десятилетие было предложено современное название заболевания – бактериальный вагиноз (БВ), что определило дальнейшее интенсивное изучение различных аспектов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики этой патологии [1, 3–5].

Бактериальный вагиноз

Это патология экосистемы влагалища, вызванная усиле-

ным ростом преимущественно облигатно-анаэробных бактерий. Повышение количества аэробных и анаэробных бактерий с преобладанием последних объясняет название «бактериальный», а отсутствие лейкоцитов (клеток, ответственных за воспаление) – «вагиноз». Резкое снижение кислотности влагалища и концентрации лактобактерий осуществляется не одним патогенным микроорганизмом, а совокупностью нескольких, вследствие чего БВ является полимикробным заболеванием. При этом по данным литературы в структуре воспалительных заболеваний женских половых органов в репродуктивном возрасте частота БВ составляет 40–60% [1, 3, 7]. Главными причинами развития патологического процесса во влагалище следует считать эндокринные расстройства, изменения состояния местного и общего иммунитета (снижение количества иммуноглобулина А – IgA, циркулирующих иммунных комплексов, С3-компонента комплемента), бессистемную антибактериальную терапию (АБТ), перенесенные или сопутствующие воспалительные заболевания женских половых органов, при этом снижение неспецифической резистентности у больных с нарушением микробиоценоза влагалища является одной из причин воспалительного процесса, рецидивирующего его течения, торможения регенерации и восстановления функции пораженных органов [7]. Успешное лечение БВ, как и любого заболевания, зависит от правильной, своевременной постановки диагноза и проведения патогенетически обоснованной, а главное комплексной терапии. Цель лечения БВ – восстановить нормальную микрофлору влагалища, задержать рост микроорганизмов, не свойственных этому микроценозу, создать условия для активизации общего иммунного статуса и местного иммунитета [1, 2, 7].

Проблема коррекции состояния иммунной системы

Одной из главных причин роста числа заболеваний, вызываемых оппортунистическими микробами, является снижение иммунологической резистентности организма, которое позволяет маловирулентным возбудителям проявить свои патогенные свойства. Поэтому без коррекции иммунитета с помощью соответствующих иммуностимулирующих лекарственных средств справиться с ростом инфекционной заболеваемости достаточно сложно. На сегодняшний день имеется достаточный опыт применения иммуномодуляторов, в частности, препарата комплексного действия Полиоксидоний® в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии [3, 7].

Полиоксидоний®

В основе механизма иммуномодулирующего действия препарата Полиоксидоний® лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, а также стимуляция антителообразования. Полиоксидоний® оказывает корригирующее влияние только на исходно измененные параметры иммунитета и не влияет на показатели, находящиеся в пределах средних значений. Препарат не нарушает естественных механизмов торможения иммунных реакций, не истощает резервных возможностей кровяной и иммунной систем [8, 9].

Полиоксидоний® восстанавливает иммунные реакции при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных инфекциями, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, применением цитостатиков, стероидных гормонов, радиационной терапией и др. Наряду с иммуномодулирующим действием, Полиоксидоний® обладает выраженной детоксикационной активностью, которая определяется

высокомолекулярной природой препарата. В длинной полимерной цепи препарата Полиоксидоний® имеется большое количество слабозаряженных групп, которые обеспечивают высокую адсорбционную способность полимера. Каждая его молекула способна образовывать комплекс с множеством малых молекул, в частности, с молекулами токсинов. Антиоксидантное и мембранопротекторное действия, так же, как и детоксицирующее, тесно связаны с особенностями химической структуры препарата Полиоксидоний®, который существенно снижает чувствительность клеток к повреждающему влиянию лекарственных средств, в особенности антибиотиков, противовирусных, гормональных препаратов [8, 10].

Применение в комплексной терапии

Известно, что применение препарата Полиоксидоний® в комплексной терапии урогенитальных инфекций позволяет повысить эффективность этиотропной терапии, в 2 раза сократить сроки лечения, значительно снизить дозу потребляемых антибиотиков, уменьшить их побочные эффекты, снизить частоту отдаленных рецидивов заболеваний [8, 10]. Имеется большое количество работ, посвященных изучению эффективности препарата Полиоксидоний® как в комплексных схемах лечения БВ, воспалительных заболеваний органов малого таза различной этиологии (как острых, так и хронических), так и в монотерапии (профилактика воспалительных заболеваний, послеоперационный период и другие состояния). Так, при проведении исследований на базе кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета под руководством А.З. Хашуковой и соавт. по использованию препарата Полиоксидоний® в лечении БВ и хронических воспалитель-

ных заболеваний внутренних половых органов (ХВЗВПО) стало известно, что препарат в форме вагинальных суппозитория не обладает побочными эффектами, проведение комплексной терапии с включением препарата Полиоксидоний® у пациенток с обострением ХВЗВПО позволяет сократить сроки их пребывания в стационаре на 5,6 дня, тогда как больные, получающие только базисную АБТ, находились в стационаре 12,5 дня. Установлено, что при проведении курса терапии препаратом Полиоксидоний® показатели всех клинико-лабораторных данных у пациенток 1-й группы (n=39), получавших Полиоксидоний® в дозе 12 мг per vaginum №10 (№3 ежедневно, остальные 7 суппозитория вводились 1 раз в 2 дня) в сочетании с базисной АБТ (использовались антибиотики широкого спектра действия офлоксацин по 200 мг 2 раза в сутки №7; метронидазол 250 мг 3 раза в день №7; нистатин по 500 тыс. ЕД. 4 раза в день №7), имели выраженный положительный характер, более того, уже на 6-е сутки привели к исчезновению общих и местных клинических симптомов заболевания (слабость, зуд, жжение, патологические выделения из половых путей, отек и гиперемия половых органов) у 95,1% пациенток, что на 5–7 сут. быстрее в сравнении с пациентками 2-й группы (n=47), получавших только базисную АБТ, что свидетельствует о двукратном увеличении эффективности терапии при включении иммуномодулятора Полиоксидоний® в схемы лечения пациенток с БВ и обострением ХВЗВПО.

Включение иммуномодулятора в комплексную терапию является экономически оправданным, так как позволяет уменьшить применение антибактериальных и противовоспалительных препаратов, а также сократить сроки пребывания пациентов в стационаре. Проведенные исследования показали клиническую эффективность и безопасность

применения препарата Полиоксидоний® в виде свечей при интравагинальном введении больным БВ, с обострением ХВЗВПО на фоне адекватной АБТ. Положительная динамика исследуемых иммунологических, бактериологических, клинических параметров позволила рекомендовать применение препарата Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей по следующей схеме: по 12 мг ежедневно №3 и далее – по 12 мг 1 раз в 2 дня 10 введений в сочетании с базисной АБТ и последующим восстановлением нормального микробиоценоза влагалища [2, 11]. М.Х. Коджаева и соавт. в своей работе «Полиоксидоний® в комплексной терапии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта у женщин» на базе Российской медицинской академии последипломного образования (Москва), целью которой было определить эффективность препарата Полиоксидоний® в терапии рецидивирующих инфекций нижнего отдела урогенитального тракта на основании комплексного клинико-лабораторного исследования, применяли Полиоксидоний® в виде суппозитория в комплексной терапии у 34 женщин в возрасте от 16 до 39 лет с диагнозом «рецидивирующие урогенитальные инфекции». Обследование включало клинико-инструментальные методы: микроскопию мазка из влагалища, цервикального канала и уретры, исследование соскоба методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), микробиологическое исследование содержимого влагалища, расширенную кольпоскопию, рН-метрию вагинального секрета, «аминный» тест с 10% раствором КОН. Обследование проводили до лечения, через 5–7 дней после и спустя 1–1,5 мес. после курса терапии. 1-ю группу составили 16 женщин, получавших АБТ (офлоксацин 200 мг 2 раза в день). Во 2-ю группу вошли 18 больных, получавших, помимо антибиотика, Полиоксидоний®

интравагинально в виде свечей по 12 мг через день №10. Эффективность проводимой терапии оценивали по клиническим и лабораторным данным. В результате при микроскопии вагинальных мазков через 5–7 сут. и 1–1,5 мес. после окончания лечения у всех пациенток 1-й группы были обнаружены низкие титры лакто- и бифидобактерий. В мазках у 9 (50%) пациенток из 2-й группы регистрировали увеличение титра лактобацилл уже на 5-е сутки. По данным микробиологического исследования, элиминация патогенной микрофлоры (*Ureaplasma urealyticum* – 66,6% случаев; *Chlamidia trachomatis* – 30,5%; *Mycoplasma hominis* – 31,6%) произошла у 50% пациенток контрольной группы и у 66,6% основной. Также после курса лечения уменьшение количества выделений из половых путей отмечали 11 (68%) пациенток 1-й группы и 15 (83%) женщин 2-й группы; уменьшение зуда и жжения в области вульвы отмечали соответственно 3 (18%) и 6 (37%) обследованных, дизурические расстройства после лечения не отмечены ни у одной пациентки, у 13 (72%) женщин основной группы и 8 (37%) – контрольной выявлена положительная динамика кольпоскопической картины. Полученные данные свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте препарата Полиоксидоний® [12]. В работе [10], выполненной на клинической базе Курского государственного медицинского университета, целью которой являлось изучение клинико-иммунологической эффективности использования препарата Полиоксидоний® в комплексной терапии больных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) типов 16 и 18 в сочетании с кандидозом, показано, что наиболее часто неблагоприятное течение и исход ПВИ шейки матки отмечается среди женщин с сочетанной вирусно-бактериальной и вирусно-грибковой инфекцией нижнего

отдела генитального тракта. Как показали многочисленные клинические и бактериологические исследования, среди женщин с осложнениями ПВИ шейки матки в сочетании с кандидозом чаще всего регистрируется затяжное течение заболевания с большим числом рецидивов и превращением в неоплазию.

В настоящее время существует единое мнение о развитии ПВИ шейки матки и ее осложнений на фоне сниженного иммунитета. В работе [10] клинические наблюдения выполнены на базе Курского центра планирования семьи у 25 больных с ПВИ в сочетании с кандидозом в возрасте от 18 до 35 лет, средний возраст составлял 25 лет. Все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=12) получала традиционное лечение, включавшее препараты-индукторы интерферона (12,5% раствор Циклоферона по 2 мл внутримышечно через день; на курс 10 инъекций) и ректальные свечи Виферон (по 1 свече с 12-часовым интервалом в течение 14 дней), противогрибковый препарат (флуконазол в дозе 150 мг перорально однократно) и витаминотерапию (аевит по 1 капсуле 2 раза в день в течение 20 дней). После этого проводилась криодеструкция шейки матки с помощью криохирургической системы ТОИТ1 при температуре -80°C, давлении 54 кг/см² и времени криодеструкции 3 мин.; больные 2-й группы (n=13) кроме традиционной терапии получали Полиоксидоний® в форме свечей (6 мг по схеме: первые 5 дней ежедневно, затем через день, на курс – 10 суппозитория). Контрольная группа состояла из 15 здоровых доноров-добровольцев того же возраста [10].

После проведенного лечения общий клинический эффект препарата Полиоксидоний® оценивался следующим образом: значительное клиническое улучшение отмечалось у 70% пациенток, улучшение состояния наблюдалось в 20% случаев, в 10%

случаев заметного клинического эффекта не отмечено. После традиционной терапии значительное клиническое улучшение было отмечено лишь у 55% больных, улучшение симптоматики – у 13,5%, заметного эффекта не отмечено у 31,5% пациенток [10]. Через 3 мес. после лечения при кольпоскопическом исследовании во 2-й группе больных йоднегативные участки выявлены у 2 (15%) женщин, а после традиционного лечения – у 3 (25%), в 1 случае (8%) имела место атипичная зона трансформации. При цитологическом исследовании на фоне применения препарата Полиоксидоний® у 3 (23%) женщин обнаруживалась пролиферация цилиндрического эпителия, у 1 (8%) – лейкоплакия. После традиционного лечения у 2 (17%) пациенток выявлялся койлоцитоз, у 2 (17%) – пролиферация цилиндрического эпителия и у 1 (8%) – лейкоплакия. В обеих группах оказалось по 3 (25% пациенток 1-й группы и 23% пациенток 2-й группы) пациентки, у которых ПЦР на вирус папилломы человека оказалась положительной. Клинический эффект препарата Полиоксидоний® совпал с изменениями показателей иммунного и оксидантного статуса [10].

Проведенная традиционная терапия повышает (но не до уровня здоровых доноров) содержание в крови CD3⁺-лимфоцитов. Традиционная терапия не влияет на показатели нейтрофильного звена антиинфекционной защиты, за исключением процента фагоцитоза. В сыворотке крови из всех изученных показателей традиционная терапия нормализует содержание IgM, IgA и C3-, C4-компонентов комплемента, остальные показатели не отличаются от показателей больных с ПВИ [10].

Таким образом, на фоне традиционной терапии происходит нормализация лишь некоторых изученных показателей, что в целом свидетельствует об отсутствии полноценного корригирующего эффекта от традиционного

лечения и требует обязательного применения иммуномодуляторов комплексного действия. После включения препарата Полиоксидоний® в форме свечей в традиционное лечение больных с ПВИ в сочетании с кандидозом установлено, что в крови происходит нормализация CD4-, CD8- и CD95-клеток, повышаются практически до уровня здоровых доноров все изученные показатели функциональной активности нейтрофилов. В сыворотке крови нормализуется содержание IgA, интерлейкина-4 и продуктов перекисного окисления липидов. На основании проведенных исследований можно говорить о существенном эффекте повышения иммунного статуса организма при использовании препарата Полиоксидоний®, в частности, при лечении ПВИ в сочетании с кандидозом, а также об эффективности иммуностропной терапии препаратом Полиоксидоний® в гинекологической практике при лечении заболеваний, сопровождающимися длительной персистенцией инфекционного агента, плохо поддающихся лечению стандартными методами терапии [10]. В исследовании, проведенном на базе Ростовского государственного медицинского университета Л.П. Сизякиной и соавт. приведены данные обследования и лечения 100 больных, страдающих неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий в возрасте от 18 до 49 лет, которые были разделены на 3 группы [13]. 1-я группа включала 30 больных, получавших стандартную терапию без иммунокоррекции: антимикробную терапию локального действия с применением вагинальных свечей бетадин и, учитывая высокий процент хронического рецидивирующего течения заболевания у пациенток данной группы, максаквин в дозе 0,4 г 1 раз в день №5. Пациенткам 2-й группы (n=35) в комплексе со стандартной терапией дополнительно было проведено лечение препаратом Полиоксидоний® в

виде вагинальных свечей (по одной свече в дозе 12 мг ежедневно в течение 7 дней). В 3-ю группу были включены 35 больных, которым проводилась монотерапия препаратом Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей (по 1 свече в дозе 12 мг ежедневно в течение 7 дней). Продолжительность динамического наблюдения составила 5 мес. Больные обследовались до лечения, после окончания терапии и через 8 нед. после лечения [13]. После проведенного курса лечения у пациенток 1-й группы (без иммунокоррекции) отмечались субъективные улучшения (уменьшение зуда, жжения в области гениталий, выделений) на 5–7-й день; при кольпоскопии гиперемия и отек слизистой влагалища сохранялись у 16,6% больных, гиперемия и отек слизистой шейки матки – у 13,3%. При изучении иммунологических параметров у пациенток этой группы не выявлено существенно значимых изменений клеточного звена иммунитета. Отсутствие существенных сдвигов отмечалось и в гуморальном звене [13]. У пациенток 2-й группы улучшение состояния (уменьшение зуда, жжение в области гениталий, снижение количества выделений) после лечения препаратом Полиоксидоний® в сочетании с традиционной терапией отмечалось уже на 1–2-е сутки от начала лечения. Кольпоскопическая картина нормализовалась к 4–5-му дню лечения. Отмечено сокращение суммарной частоты патологических типов биоценоза влагалища, что способствовало восстановлению колонизационной резистентности. Также у пациенток данной группы отмечается выраженная положительная иммунологическая динамика. Анализ показателей иммунного статуса пациенток выявил, что после проведенной терапии в клеточном звене отмечено увеличение содержания лимфоцитов, выраженная положи-

тельное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD3⁺ (70,1±1,9% при норме 67–76%), с нормализацией их субпопуляционного состава. Увеличение содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD4⁺ (до 34,4±2,1% при норме 38–46%), сопровождается одновременным снижением лимфоцитов, обладающих супрессорно-цитотоксическими эффектами, в результате чего происходит статистически достоверное увеличение иммунорегуляторного индекса. Позитивные сдвиги, наблюдающиеся в количественном отношении Т-лимфоцитов, происходят под действием препарата Полиоксидоний® в плане их функциональной активности. Так, статистически достоверно увеличение количества лимфоцитов, несущих CD25⁺ (12,1±1,5% при норме 10–17%), что верифицирует способность препарата Полиоксидоний® стимулировать как раннюю, так и позднюю активационную способность лимфоцитов [13].

В гуморальном звене иммунной системы также выявлены статистически значимые сдвиги. При этом нормализация содержания CD20-лимфоцитов (8,3±2,4% при норме менее 10%) сопровождается увеличением синтеза IgA и нормализацией уровня IgG. После проведения курса лечения препаратом Полиоксидоний® в качестве монотерапии (3-я группа) значительное улучшение самочувствия отметили 88,6% пациенток. Субъективное улучшение (уменьшение зуда, жжения в области наружных половых органов, отека, снижение количества выделений) пациентки этой группы отмечали уже на 1–2-е сутки от начала лечения. У 11,4% пациенток монотерапия оказалась недостаточно эффективной, больные продолжили курс лечения с использованием лекарственных препаратов по стандартным методикам. Кольпоскопическая картина нормализовалась у 94,3% пациенток группы монотерапии; у 88% отмечалось восстановление микробиоценоза влагалища, что способствовало восстановлению колонизационной резистентно-

сти [13]. Таким образом, применение препарата Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей в лечении неспецифических вагинитов и цервицитов является высокоэффективным. При этом быстрее купируются клинические проявления местной воспалительной реакции влагалища, уменьшается интоксикация, улучшается общее состояние больных. Полиоксидоний® снижает микробную обсемененность и нормализует состав микробиоценоза влагалища в более ранние сроки, способствует восстановлению колонизационной резистентности без дополнительного применения препаратов эубиотического ряда, что позволяет оптимизировать традиционную антимикробную терапию.

Заключение

На основании представленных данных можно говорить об эффективности иммуностимулирующей терапии препаратом Полиоксидоний® в гинекологической практике при лечении заболеваний, сопровождающихся длительной персистенцией инфекционного агента, дисбиотическими процессами, такими как БВ, неспецифический кольпит, плохо поддающихся лечению стандартными методами терапии. Применение препарата Полиоксидоний® в комплексной терапии позволяет повысить эффективность действия антибактериальных, противогрибковых и противовирусных средств, уменьшить сроки лечения/пробы в стационаре на 6 дней, способствовать восстановлению показателей иммунитета, в 2 раза быстрее купировать клинические проявления заболевания, восстановить нормофлору влагалища у 88% пациенток и добиться элиминации патогенной флоры в 1,3 раза эффективней, чем при использовании только стандартной терапии. А кроме того, его включение в терапевтический процесс позволяет уменьшить общее число используемых лекарственных препаратов, что, в конечном итоге оправдывает выбор данного иммуномодулятора как с клинической, так и с экономической точки зрения. ■

Список литературы

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб.: Нева-Люкс, 2001. – 363 с.
2. Козлов Ю.А. Полиоксидоний в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний. Terra Medica nova. – СПб., 2005; 1.
3. Сафронова М.М., Гренкова Ю.М. Нарушение влагалищного биоценоза: современные методы коррекции. Клин. дерматология и венерология. – 2009; 6: 102–6.
4. Спиридонова Н.В., Махлина Е.А., Буданова М.В., Мелкадзе Е.В. Дифференцированный подход к терапии пациенток с бактериальным вагинозом. Вопр. акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2010; 2 (9): 32–5.
5. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза. Фарматека. – 2005; 2 (98): 20–4.
6. Хайне Х.В. Взгляд на иммунитет с позиций медицинской биологии. Биологическая медицина. – СПб., 2001; 2: 4–14.
7. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. Цитокины и воспаление. – СПб., 2004; 3: 6–11.
8. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. Иммунология. – СПб., 2003; 4: 196–202.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Аспекты применения иммуномодулятора Полиоксидоний. Terra Medica nova. – СПб., 2005; 4.
10. Сергеева С.Л., Конопля А.И., Локтионов А.Л., Быстрова Н.Л. Использование полиоксидония в комплексном лечении больных с папилломавирусной инфекцией и кандидозом. Полиоксидоний в лечении гинекологических заболеваний. – СПб., 2004. – С. 13–6.
11. Хашукоева А.З., Торчинов А.М., Смирнова Л.Е. и др. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Полиоксидоний в лечении гинекологических заболеваний. – СПб., 2004. – С. 6–12.
12. Коджаева М.Х., Подзолкова Н.М., Кулаков А.В. и др. Полиоксидоний в комплексной терапии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта у женщин. Terra Medica nova. – СПб., 2004; 4.
13. Сизякина Л.П., Руденко И.Е., Кузина Т.Н. Клинико-иммунологические особенности течения неспецифических кольпитов и цервицитов и эффективность иммунокорректирующей терапии. Полиоксидоний в лечении гинекологических заболеваний. – СПб., 2004. – С. 17–9.

Дефицит магния и цинка в проблеме зачатия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани



Ф.К. Тетелютина – д.м.н., профессор, О.В. Шестакова, Л.Т. Аветян, Н.Н. Лагутко
ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ, г. Ижевск

Исследованы подходы к оценке качества получаемых эмбрионов у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) при коррекции концентрации магния и цинка в сыворотке крови. В клиническое исследование в группу наблюдения были включены 75 пациентов с бесплодием на фоне НДСТ.

Ключевые слова: актуальная тема, бесплодие, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, программа экстракорпорального оплодотворения.

Magnesium and zinc deficiency in conception problem in women with undifferentiated connective tissue dysplasia

The aim of the study was to evaluate the quality of the embryos in patients with NDCTD the correction of magnesium and zinc concentration in the blood serum. The clinical study included the monitoring group of 75 patients with infertility against the background of NDCTD.

Keywords: *infertility, undifferentiated connective tissue dysplasia, in vitro fertilization program.*

Проблема зачатия в супружеских парах колеблется в широких пределах и не имеет направленности к снижению во всех государствах мира и в том числе в РФ и составляет 8–18% [1]. Бесплодие в супружеской паре может быть обусловлено несколькими причинами, в связи с чем диагностика и лечение бесплодия – непростой и длительный процесс [2]. Особое внимание среди причин, приводящих к бесплодию, как врожденных, так и приобретенных, уделяется соединительной ткани, которая составляет строму всех органов и занимает около 50% массы тела. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) является малоизученным состоянием, имеет два вида, влияющих на репродуктивную функцию. К первой группе относятся заболевания с наследственными болезнями коллагена – коллагенопатиями. Вторую группу составля-

ют недифференцированные ДСТ (НДСТ) – это генетически гетерогенная патология, обусловленная изменениями в геноме вследствие мультифакторных воздействий, которые, в свою очередь, могут приводить к различным хроническим болезням [3, 4]. В основе развития как наследственных нарушений соединительной ткани (синдромных форм), так и несиндромных форм лежат мутации генов, ответственных за синтез/катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах, количественное изменение образования полноценных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, нарушения фибрилlogenеза. ДСТ представляет собой многоуровневый процесс, так как она может проявляться на генном уровне, на уровне дисбаланса ферментативного и белкового обмена, а также

на уровне нарушения гомеостаза отдельных макро- и микроэлементов [4, 5].

Для полноценного формирования коллагена на всех уровнях необходимы магний, цинк. Цинк – базовый элемент в синтезе коллагена. На нем строится вся система соединительной ткани. При недостатке цинка нарушается синтез коллагена в организме, так как цинк принимает участие в более чем 80% ферментативных процессах, играет главную роль в выработке ДНК и делении клеток, способствует стабилизации структуры РНК, ДНК, рибосом. Магний, помимо ощелачивающих свойств, является составной частью ферментов, участвующих в процессе образования коллагена [2, 6]. Эффекты Mg^{2+} на соединительную ткань не ограничиваются коллагеном и коллагеназами. Микрофибриллы и эластин – основные

компоненты гибких волокон. Деградация волокон эластина может значительно возрастая (в 2–3 раза) в присутствии Mg^{2+} . Дефицит Mg^{2+} соответствует более низкой активности эластаз и большей концентрации гибких волокон [4, 7]. Доказано, что наиболее общий эффект воздействия магния на соединительную ткань заключается в том, что ионы Mg^{2+} необходимы для стабилизации некодирующих РНК. Дефицит магния приводит к увеличению числа дисфункциональных молекул транспортных РНК, снижая и замедляя общую скорость белкового синтеза. Таким образом, для структуры соединительной ткани крайне важна роль магния, который является одним из основных биоэлементов, обеспечивающих физиологический метаболизм соединительной ткани. Несмотря на то, что магний широко распространен в природе, его дефицит в человеческой популяции встречается в 16–42% [7, 8].

Целью исследования явилась оценка качества получаемых эмбрионов у пациенток с НДСТ при коррекции концентрации магния и цинка в сыворотке крови.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование в группу наблюдения были включены 75 пациенток с бесплодием на фоне НДСТ с разной степенью выраженности, которые разделены перед программой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на две подгруппы наблюдения: I подгруппа (n=40) не получали лечение по поводу НДСТ, тогда как пациенткам II подгруппы (n=5) проведена коррекция питания с учетом макро- и микроэлементов: магнием в дозе 1500 мг/сутки и цинком 20 мг/сутки в течение 30 дней до программы ЭКО, в программе ЭКО и до 20 недель беременности. Основными показаниями к ЭКО были трубное бесплодие, бесплодие, ассоциированное эндометриозом I, II и III стадии, эндокринное бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, и мужское бесплодие с легкой патологией спермы, не требующей ИКСИ. Группа сравнения представлена 25

практически здоровыми женщинами, у которых нет проблем с зачатием и признаков НДСТ. Пациентки группы наблюдения и сравнения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу ($p>0,05$). Средний возраст пациенток составил $33,8\pm 0,9$ года при колебаниях от 25 до 45, в группе сравнения $27,7\pm 5,2$ года. При анализе морфоантропометрических данных выявлено, что средний рост пациенток с бесплодием $162,5\pm 6,2$ см, не отличался от среднего роста беременных группы сравнения – $162,9\pm 6,1$ см ($p>0,05$). Масса тела пациенток группы наблюдения $63,2\pm 9,0$ кг, не отличалась от группы сравнения – $56,1\pm 2,8$ кг ($p>0,05$).

На каждую пациентку с бесплодием пришлось в среднем 2,2 соматических заболевания, что в 3,7 раза выше практически здоровых женщин. Среди экстрагенитальных заболеваний лидируют заболевания желудочно-кишечного тракта и составляют $75,9\pm 0,6$ на 100 обследуемых, тогда как в группе сравнения – $21,2\pm 5,0$. Второе ранговое место занимали болезни кровообращения – $50,6\pm 0,9$ на 100 обследуемых, в группе сравнения – $3,6\pm 4,2$. Третье – эндокринные заболевания, среди которых лидирует ожирение – $27,8\pm 0,9$ на 100 обследуемых, тогда как в группе сравнения таких женщин нет. Четвертое – болезни мочевыводящей системы – $20,2\pm 0,9$ на 100 обследуемых, в группе сравнения – $7,6\pm 3,3$. Пятое – болезни глаз – $12,6\pm 0,8$ на 100 обследуемых, в группе сравнения – $4,5\pm 2,6$. Шестое – заболевания легких – $1,2\pm 0,7$ на 100 обследуемых, что несколько меньше, чем в группе сравнения – $7,6\pm 3,3$.

Результаты и их обсуждение

Из анамнеза установлено, что у каждой третьей женщины – 21 (28,0%) было вторичное и 54 (72,0%) – первичное бесплодие. Длительность бесплодия в семейной паре колебалось от 2 до 12 лет в среднем – $6,1\pm 0,5$ года. У 48 (64,0%) пациенток диагностирован трубно-перитонеальный фактор бесплодия, у 30 (40,0%) – сниженный

овариальный резерв, у 21 (28,0%) – эндометриоз, у 3 (4,0%) – синдром поликистозных яичников. Следует отметить, что у каждой третьей пациентки установлено сочетание от 2 до 3 факторов женского бесплодия.

По социальному положению большинство женщин – 68 (90,6%) были работающими, что соответствовало группе сравнения – 21 (84,0%) ($p>0,05$). По уровню образования группы были сопоставимы ($p>0,05$). Высшее образование имели 40 (53,3%) пациенток, в группе сравнения – 13 (52,0%); среднее профессиональное – 25 (33,3%) пациенток и 8 (32,0%) женщин в группе сравнения. При анализе семейного положения группы не отличались. В группе наблюдения в зарегистрированном браке 65 (89,3%), в группе сравнения – 18 (72,0%), тогда как в «гражданском браке» соответственно 10 (10,7%) и 7 (28,0%) ($p>0,05$). Пациенты в исследуемых группах в основном были жителями города, где наименее благоприятная экологическая обстановка, негативно влияющая на течение основного заболевания и беременность. Анализируя возраст женщин, следует указать, что только каждая третья – 21 (28%) пациентка находилась в активном репродуктивном возрасте до 30 лет и 33 (44%) в позднем репродуктивном возрасте, что подчеркивает медико-социальную значимость исследования. Анализ репродуктивного анамнеза показал, что средний возраст менархе у женщин группы наблюдения $12,5\pm 0,6$ года, не отличается от группы сравнения – $13,1\pm 1,1$ года. Большинство – 24 (96,0%) женщины группы сравнения и группы наблюдения – 63 (84%) имели регулярный менструальный цикл с начала менархе. С продолжительностью менструального цикла соответственно $28,7\pm 0,4$ и $27,5\pm 0,7$ дня ($p>0,05$). Альтеридисменорея констатирована у 33 (44%) женщин группы наблюдения и 3 (12,0%) – группы сравнения. Не менее важное значение в прогнозе причин бесплодия имеет начало сексуального опыта. Установлено, что в исследуемых группах первый сексуальный опыт был в $16,2\pm 0,5$ года (в группе наблюдения – 52 (69,3%), в группе сравне-

ния – 15 (60,0%). Следует отметить высокую сексуальную активность женщин в группе наблюдения, у каждой женщины выявлено 3,7±1,7 половых партнера до зачатия, что являлось фактором риска бесплодия. Анализ показал, что на одну женщину в группе наблюдения приходится 1,0±0,3 беременности: 0,2±0,1 искусственного аборта, 0,3±0,1 замершей беременности в результате недостаточности лютеиновой фазы, 0,1±0,05 – трубной беременности и 0,1±0,07 родов ($p>0,05$). Искусственные и самопроизвольные аборты среди обследованных пациенток встречались чаще в группе наблюдения, однако достоверной разницы не выявлено. В группе сравнения трубных беременностей нет. На одну обследуемую женщину в группе наблюдения приходилось 3,1 гинекологического заболевания. В анамнезе 66 (88,0%) пациенток указали на хронический эндометрит и хронические воспалительные заболевания органов малого таза, в том числе сальпингофориты – 48 (72,7%), среди них 15 (31,2%) обращает внимание высокая частота проведенной двусторонней тубэктомии по поводу гидросальпинксов лапароскопическим методом. У каждой четвертой выявлен наружный генитальный эндометриоз и проведена лечебно-диагностическая лапароскопия у 18 (24%) пациенток. Из них у 12 (66,6%) проведена резекция яичника по поводу эндометриоидной кисты. Установлена высокая частота поражения при диагностической гистероскопии на 7–12 день менструального цикла. По результатам микроморфологического исследования установлено, что у 27 (36,0%) – пролиферативный эндометрий, у 3 (6,2%) – полип эндометрия, у 12 (25,0%) – активная форма железистой гиперплазии эндометрия, у 45 (93,7%) – хронический эндометрит. Следует указать, что у 48 (64,0%) выявлено сочетание различной патологии эндометрия. Установлена прямая корреляционная зависимость частоты хронических воспалительных заболеваний органов малого таза с перенесенными инфекциями, передаваемыми половым путем, их тесная связь ($r = +0,42$, $p<0,05$). Из анамнеза выяв-

лена высокая частота хламидийной инфекции – 42 (56%), уреоплазменной инфекции – 15 (20,0%), что, по-видимому, обусловлено ранним сексуальным опытом и сексуальной активностью ($r = +0,32$, $p<0,01$). При обследовании на перинатально-значимые инфекции в прегравидарной подготовке выявлено, что женщины достоверно чаще были носителями цитомегаловирусной инфекции – 71,9±3,6 на 100 обследованных и вирусом простого герпеса 2-го типа – 68,7±3,7 на 100 обследованных. Уровень ФСГ в раннюю фолликулярную фазу соответствовал 4–16 МЕ/л. Уровень АМГ варьировал от 0,5 до 15 нг/мл. До включения в исследование индекс массы тела женщин составлял 17,8–35 кг/м². Кроме того, в исследование не включали женщин, которые до этого перенесли пять и более неудачных циклов ЭКО подряд либо имели в анамнезе цикл с длительной (более 20 дней) стимуляцией гонадотропинами, цикл, прерванный вследствие отсутствия ответа на стимуляцию, а также женщины, перенесшие предшествующий цикл ЭКО с неудачей оплодотворения.

С целью выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани изучали фенотипические признаки НДСТ с применением шкалы Т. Милковско-Дмитриевой и А. Каркашева (1985), Т.Ю. Смольниковой (2003), Т.И. Кадуриной (2009). Нами учитывались главные и второстепенные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани [5]. При обследовании пациенток учитывалась степень выраженности фенотипических проявлений и клинической значимости согласно критериям степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани по Т.Ю. Смольниковой (2003), объединившей фенотипические особенности организма женщины и заболевания, свидетельствующие о слабости соединительной ткани, в три группы в зависимости от прогностической значимости признака: при сумме баллов до 9 – дисплазия соединительной ткани легкой степени, от 10 до 16 баллов – средней степени тяжести, от 17 и выше – тяжелой степени. Проводилось определение

степени тяжести дисплазии соединительной ткани в соответствии с разработанными Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009) шкалами значимости клинических маркеров: при сумме баллов до 12 – легкая степень дисплазии соединительной ткани, от 13 до 23 – умеренная степень, от 24 и более – тяжелая степень. Согласно критериям степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани по Т.Ю. Смольниковой (2003), объединившей фенотипические особенности организма, у 57 (76%) пациенток диагностирована НДСТ легкой степени, у 15 (20%) – средней степени, у 3 (4%) – тяжелой степени. Определяли степени тяжести дисплазии соединительной ткани в соответствии с разработанными Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009) шкалами значимости клинических маркеров: 9 (12%) пациенток имели легкую степень, 21 (28%) – умеренную степень, 45 (60%) – выраженную степень НДСТ. У женщин была оценена частота встречаемости признаков НДСТ (табл. 1).

У пациенток с бесплодием выявлены наиболее часто встречающиеся признаки, которые составляют основу диспластического статуса – на первом ранговом месте – варикозное расширение вен нижних конечностей, на втором – деформация позвоночника, на третьем месте – патология стопы и органов зрения, на четвертом – гиперрастяжимость кожи, на пятом – гипермобильность суставов, на шестом – патология зубов, на седьмом – преходящие суставные боли, на восьмом – грыжи различной локализации. У всех пациенток с бесплодием выявлены нарушения опорно-двигательного аппарата. У каждой второй патологии зрения и у каждой третьей патологии сосудистой системы. В группе сравнения диагностирована патология зубов – у 5 (20%), патология зрения – у 3 (12%), у одной женщины (4%) – варикозное расширение вен нижних конечностей.

Таким образом, при сравнении клинической характеристики было выявлено, что каждая третья пациентка с НДСТ находилась в позднем репродуктивном возрасте, тогда как

Таблица 1. Распространенность признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Анализируемый показатель	Группа наблюдения (n=75)			Группа сравнения (n=25)	
	абс.	%	ранг	абс.	%
Деформация позвоночника	57	75	II	–	–
Патология стопы	48	64	III	–	–
Патология органов зрения	48	64	III	3	12
Гиперрастяжимость кожи	27	36	IV	–	–
Варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой	72	96	I	1	4
Преходящие суставные боли	12	16	VII	–	–
Гипермобильность суставов	18	24,0	V	–	–
Грыжи различной локализации	9	12	VIII	–	–
Патология зубов	15	20	VI	5	20

Таблица 2. Диагностика концентрации ионов магния и цинка в сыворотке крови (P±m)

Показатель	Группа наблюдения (n=75)		Группа сравнения (n=25)
	I подгруппа (n=40)	II подгруппа (n=35)	
Уровень магния, ммоль/л	0,82±0,06	0,83±0,02	0,84±0,02
Уровень цинка, мкмоль/л	9,6±0,2	12,9±0,8	12,0±0,6

Таблица 3. Концентрация ионов магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у женщин с бесплодием

Показатель	Сыворотка крови		Фолликулярная жидкость	
	уровень магния, ммоль/л	уровень цинка, мкмоль/л	уровень магния, ммоль/л	уровень цинка, мкмоль/л
I подгруппа (n=40)	0,82±0,06	9,6±0,2	0,83±0,02**	7,2±0,2***
II подгруппа (n=35)	0,83±0,02	12,9±0,8	0,96±0,03***	11,8±0,2***

Примечание. Показатели сравнения концентрации Mg²⁺ и Zn²⁺ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости статистически значимы. ** p<0,01; *** p<0,001.

в группе сравнения большинство пациенток находятся в активном репродуктивном возрасте до 30 лет. По социальному положению, по уровню образования группы были сопоставимы. По характеру и становлению менструальной функции у женщин с НДСТ достоверно чаще выявлены альгодисменорея, хронические воспалительные заболевания органов малого таза. При анализе экстрагенитальной патологии следует отметить, что у пациенток с НДСТ достоверно чаще встречалась патология системы кровообращения и состояния сосудистой стенки, опорно-двигательного аппарата.

Группа наблюдения 75 пациенток с бесплодием на фоне НДСТ с разной степенью выраженности перед программой ЭКО была разделена на две подгруппы наблюдения: I под-

группа (n=40) не получала лечение по поводу НДСТ, тогда как пациенткам II подгруппы (n=35) проведена коррекция питания с учетом макро- и микроэлементов: магнием в дозе 1500 мг/сутки и цинком 20 мг/сутки в течение 30 дней до программы ЭКО, в программе ЭКО и до 20 недель беременности. Оротат магния 500 мг назначался в дозе по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 7 дней, с переходом на 1 таблетку 3 раза в сутки ежедневно. Препарат цинка – по 1 драже (10 мг) 2 раза в день натоцак ежедневно.

В прегравидарный период мы изучили концентрацию магния и цинка в сыворотке крови в группах наблюдения (n=75) и сравнения (n=25) (табл. 2 и 3).

Нами выявлено, что при нормальном от 0,80 до 0,87 ммоль/л

уровне магния и при нормальном от 12,5 до 13,4 мкмоль/л уровне цинка в сыворотке крови беременность наступила и была диагностирована на УЗИ.

Всем пациенткам с бесплодием проводилась контролируемая стимуляция овуляции в протоколе с антагонистами: со второго дня менструального цикла пациентке вводили ЧМГ (Менопур Мультидоза) средняя доза 2000 МЕ, при достижении фолликулами средних размеров 14 мм для предотвращения паразитарного пика ЛГ назначен антагонист ГнРГ (Оргалутран, 0,25 мг) до введения овуляторной дозы ХГЧ. Стимуляция овуляции продолжалась в течение 10,1±0,3 дня. Проводили индивидуальную коррекцию дозы в зависимости от роста фолликулов. При достижении

не менее трех фолликулов диаметром 17 мм, для стимуляции окончательного созревания фолликулов, вводили подкожно хорионический гонадотропин альфа, 250 мкг (Овигон). Трансвагинальная аспирация фолликулов проводилась через 36 часов после введения триггера. В день трансвагинальной пункции фолликулов и забора ооцитов мы проводили биохимические исследования определения уровня ионов магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости; исследовали только ту фолликулярную жидкость, где после просмотра эмбриологом был обнаружен ооциткумулюсный комплекс. Мы оценили влияние ионов магния и цинка на получаемые эмбрионы в программе экстракорпорального оплодотворения путем оценки качества ооцитов у пациенток с бесплодием (заявка на патент: регистрационный №2016152622, 29.12.2016). Во время аспирации яйцеклеток оценивали наличие кумулюсной массы. Яйцеклетки инкубировали по отдельности. Через 3 часа после получения яйцеклеток проводили ЭКО при помощи рутинного инсеминации ооцитов. Оплодотворение оценивали через 20±1 ч., а качество эмбрионов – через 28±1 час (1-й день), 68±1 час (3-й день) и 120±1 час (5 день) после инсеминации. Перенос одного или двух эмбрионов, удовлетворяющих

хотя бы минимальным критериям качества, проводили на пятые сутки после получения яйцеклеток. Для поддержки лютеиновой фазы использовали микронизированный натуральный прогестерон в суточной дозе 600 мг интравагинально, начиная со дня переноса эмбриона до исследования на β-ХГЧ (12–13 сутки после переноса эмбриона). Главным критерием эффективности программы ЭКО служила частота наступления беременности, подтвержденная ультразвуковым исследованием – сердцебиением плода на сроке 6–7 недель.

Качество клеток, оплодотворение и развитие эмбрионов оценивалось под микроскопом в ЭКО-лаборатории. К морфологическим характеристикам ооцитов относятся: внешний вид кумулюса, зрелость ядра, внешний вид первого полярного тельца, наличие мейотического веретена деления, размер ооцита, характеристики цитоплазмы – грануляция, вакуоли [6, 9, 10].

Таким образом, при недостаточности концентрации магния в фолликулярной жидкости и повышении концентрации цинка в фолликулярной жидкости по отношению к таковым в сыворотке крови у женщин с бесплодием в программах ЭКО, по видимому, нарушается стабилизация структуры РНК, ее транспорта и синтеза белковых молекул, что приводит к нарушению деления клеток,

скорости развития эмбриона и его гибели.

Началом развития эмбриона считается момент оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом, в результате чего образуется зигота. Спустя несколько часов наступает дробление – первый период эмбрионального развития человека. Большинство существующих систем оценки эмбрионов основаны на использовании комбинации скорости развития и нескольких морфологических показателей, например, числа клеток, фрагментации эмбриона и равномерности бластомеров. Общая характеристика эмбрионов была основана на оценке отдельных параметров его качества в разные моменты времени (табл. 4). Эмбрионы относили к высококачественным, если на третьи сутки они состояли из семи или более бластомеров, имеющих одинаковые размеры, на пятые сутки – из 16 и более бластомеров (бластоциста). Эмбрионам присваивали минимальное качество, при котором перенос эмбрионов возможен, если на пятые сутки они состояли из шестнадцати или более бластомеров без блока дробления (т.е. последнее деление должно было произойти в течение предшествующих 24 ч.) и менее чем с 20% фрагментации [7]. В обеих группах переносили эмбрионы в полость матки на 5-й день.

Во время пункции фолликулов от каждой пациентки из первой и

Таблица 4. Раннее дробление и характеристика качества эмбрионов

Показатель	I группа (n=40)	II группа (n=35)	P
Полученные яйцеклетки	3,5±0,6	5,0±1,0	p>0,05
Количество зрелых ооцитов	2,9±0,3	4,8±0,8	p<0,05
Раннее дробление	3,3±0,5	5,2±0,3	p<0,001
Количество аномальных оплодотворений	0,7±0,1	0,6±0,2	p>0,05
Число эмбрионов на третьи сутки	1,7±0,3	5,3±0,2	p<0,001
Высококачественные эмбрионы на пятые сутки	0,5±0,2	4,0±0,2	p<0,001
Эмбрионы минимального качества на пятые сутки	0,3±0,1	0,2±0,08	p>0,05

Таблица 5. Клинические результаты переноса эмбрионов*

Показатель	I группа (n=32)	II группа (n=35)
Частота имплантации (биохимическая беременность), %	25	51,4
частота наступления беременности по данным УЗИ (клиническая беременность), %	12,5	42,8

Примечание. * Проанализированы только результаты с переносом эмбрионов.

второй группах лечения было получено $3,5 \pm 0,6$ и $5,0 \pm 1,0$ яйцеклетки соответственно ($p > 0,05$). Достоверно чаще были получены зрелые ооциты во второй ($4,8 \pm 0,8$) в сравнении с первой ($2,9 \pm 0,3$) группой лечения. В результате оплодотворения раннее дробление зарегистрировано в обеих группах лечения, однако достоверно чаще во второй ($5,2 \pm 0,3$), чем в первой ($3,3 \pm 0,5$) ($p < 0,001$). Раннее дробление эмбриона служит хорошим прогностическим признаком, а считается, что при раннем дроблении эмбрионов частота их имплантации выше, чем при позднем дроблении. А также доказано, что медленное дробление отрицательно сказывается на развитии бластоцисты и ее имплантации. Следует отметить, что число аномальных оплодотворений в обеих группах было примерно одинаковым. Общее число эмбрионов на третьи сутки в I группе лечения составило $1,7 \pm 0,3$, что было значительно меньше, чем во II группе ($5,3 \pm 0,2$). Следует отметить, что в I группе лечения, в период от раннего дробления до третьих суток, развивалось только 50% эмбрионов, тогда как во II группе – 100%. Общее число высококачественных эмбрионов на пятые сутки в I группе лечения составило $0,5 \pm 0,2$, что было значительно меньше, чем во II группе лечения ($4,0 \pm 0,2$). Таким образом, ионы магния и цинка дают

наибольшее количество зрелых ооцитов и частоту раннего дробления, что подтверждается результатами исследований.

Достоверно чаще были перенесены высококачественные эмбрионы только пациенткам ($n=35$) II группы лечения. Тогда как в I группе лечения не было возможности выбора эмбриона: 10% ($n=4$) пациенткам перенесены высококачественные эмбрионы, у 70% ($n=28$) – эмбрионы минимального качества, у 20% ($n=8$) пациенток перенос был отменен, вследствие остановки развития эмбрионов. Клинические результаты перенесенных эмбрионов приведены в табл. 5.

Из табл. 5 видно, что частота имплантации и наступления беременности во II группе лечения была значительно выше, чем в I группе лечения (соответственно 51,4% по сравнению с 25% и 42,8% по сравнению с 12,5%). Таким образом, во II группе лечения всем пациенткам сделан перенос, частота имплантации в 2 раза выше, а также в 3, 4 раза чаще частота наступления беременности, подтвержденная УЗИ, чем у пациенток I группы. Следует отметить, что в I группе только каждая вторая биохимическая беременность прогрессировала и была диагностирована на УЗИ, тогда как во II группе почти каждая биохимическая беременность прогрессировала и была диагностирована на УЗИ.

Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу:

1. В период прегравидарной подготовки необходимо выявлять женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани совместно с терапевтом, путем определения комплекса фенотипических маркеров несостоятельности соединительной ткани.

2. В период прегравидарной подготовки, даже при планировании самостоятельной беременности, необходимо у пациенток с НДСТ изучать концентрацию ионов магния и цинка в сыворотке крови. Проводить профилактическое лечение НДСТ препаратами магния и цинка, что обеспечивает доступность, качество и эффективность медико-профилактических мероприятий у пациенток с НДСТ, а также оказывает существенное влияние на эффективность дородовой подготовки и повышает качество вынашивания беременности.

3. Всем пациенткам с НДСТ, имеющим женский фактор бесплодия, в программе ЭКО следует изучать концентрацию магния и цинка в сыворотке крови и фолликулярной жидкости, при снижении концентрации магния и цинка в фолликулярной жидкости проводить лечение, используя препараты магния и цинка в течение 30 дней до программы ЭКО, в программе ЭКО и до 20 недель беременности. ■

Список литературы

1. Корсак В.С. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов. Спец. изд. мед. книг. – 2015. – 240 с.
2. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Кузнецова И.В. Эндокринное бесплодие. От программируемого зачатия до экстракорпорального оплодотворения. – М.: Изд: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 112 с.
3. Чурилина А.В., Москалюк О.Н., Чалая Л.Ф. и др. Роль магния в дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) // Вопр. совр. пед. – 2009; 4 (26): 44–46.
4. Groenink M., den Hartog A.W., Franken R. et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial // Eur. Heart J. – 2013.
5. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани // Лечащий Врач. – 2010. – Т. 40. – С. 10–16.
6. Ya R., Que E.L., O'Halloran T.V., Woodruff T.K. Zinc as a key meiotic cell-cycle regulator in the mammalian oocyte. In Zinc Signals in Cellular Functions and Disorders. Fukada T., Kambe T., Eds; Springer: Japan. – 2014. – P. 315–343.
7. James M.F.M. Magnesium in obstetrics // Best Pract. & Res. Clin. Obst. & Gyn. – 2010; 3 (24): 327–337.
8. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани // Дисплазия соединит. ткани. – 2008. – №1. – С. 23–32.
9. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. 5-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 288 с.
10. Que E.L., Bleher R., Duncan F.E., Kong B.Y., Gleber S.C., Vogt S., Chen Si, Garwin S.A., Bayer A.R., Dravid V.P., Woodruff T.K., O'Halloran T.V. // Nature Chemistry. – 2015; 7: 130–139.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №4, 2017 г., стр. 64–68.

Поддержка лютеиновой фазы в циклах ВРТ: доказательная база эффективности дидрогестерона

Успешное наступление и развитие беременности в значительной степени зависит от состояния эндометрия. Подготовка эндометрия к имплантации эмбриона начинается в пролиферативной фазе и продолжается в течение лютеиновой фазы менструального цикла. Под влиянием лютеинизирующего гормона специфические клетки гранулезы продуцируют прогестерон, который способствует секреторной трансформации эндометрия, тем самым обеспечивая его готовность к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Кроме того, прогестерон в лютеиновую фазу и на ранних сроках гестации влияет на перистальтику фаллопиевых труб (что облегчает продвижение зиготы в полость матки) и способствует снижению тонуса миометрия.

С самого начала разработок вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) исследователи пришли к выводу, что при использовании любого метода контролируемой стимуляции яичников формируется недостаточность лютеиновой фазы. Следовательно, адекватная поддержка лютеиновой фазы при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) крайне важна для пролонгации беременности.

С этой целью предложены различные схемы применения препаратов – агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, хорионического гонадотропина человека, прогестерона. Согласно результатам опроса (2012), проведенного в 82 странах среди специалистов 481 центра репродуктологии (среднее количество циклов ЭКО составляет приблизительно 700 в год), 77% респондентов для поддержки лютеиновой фазы применяют вагинальную форму прогестерона, 17% – сочетание вагинального прогестерона с внутримышечной или пероральной формой [1]. Вагинальный прогестерон в циклах ВРТ применяется с 90-х годов прошлого века. Однако доста-

точно крупных регистрационных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность именно данной формы прогестерона в поддержке лютеиновой фазы, не проводилось.

Так, изучению аспектов безопасности применения вагинального прогестерона был посвящен эксперимент на животных моделях L.Y. Ying et al. [2]. Авторы сконцентрировали внимание на исследовании влияния вагинального геля (остатки частиц на катетере для переноса эмбрионов) на развитие плода. В результате было обнаружено, что препараты вагинального прогестерона оказывают эмбриотоксический эффект на зародышей мышей, что, по-видимому, связано с усилением апоптоза. Остается неясным, насколько данные экспериментальной работы могут быть экстраполированы на пациенток. Тем не менее с учетом сходства методики трансплантации эмбрионов полученные результаты следует принять к сведению врачам-репродуктологам.

Опыт применения различных форм прогестерона в циклах ВРТ

Дискуссии ученых по поводу оптимального пути введения

препаратов прогестерона для поддержки лютеиновой фазы ведутся более двух десятилетий. В литературных источниках имеются сведения об исследованиях, в которых сравнивали эффективность применения вагинальной и внутримышечной форм прогестерона. Тем не менее убедительных доказательств относительно преимуществ одной из них не получено. Так, в Кокрановском обзоре (Glujovsky D. et al., 2010) [3] были проанализированы результаты рандомизированных исследований эффективности вагинального или внутримышечного введения прогестерона при выполнении подготовки эндометрия к пересадке замороженных или донорских эмбрионов. В результате не было обнаружено статистически значимых различий в отношении частоты живорождения, наступления беременности или выкидыша. Следует отметить, что самое крупное из включенных в этот мета-анализ исследований насчитывало лишь 354 участницы; частота рождения живых детей оценивалась только в одном испытании.

Противоречивые результаты были получены в нескольких ретроспективных исследованиях, в которых сравнивали вагинальный и внутримышечный

прогестерон при переносе криоконсервированных эмбрионов (Haddad G. et al., 2007; Kaser D.J. et al., 2011; Shapiro D.B. et al., 2014). В ходе анализа исходов 194 циклов обнаружена более высокая частота живорождения при введении прогестерона внутримышечно один раз в 3 дня в дополнение к ежедневному вагинальному применению по сравнению с использованием такового в монотерапии [4].

С учетом вышеизложенных фактов представляет интерес проспективное рандомизированное исследование К. Devine et al. (2017) [4]. Ученые задались целью определить, является ли вагинальное введение прогестерона таким же эффективным, как внутримышечное, для поддержки лютеиновой фазы при проведении программы переноса размороженных blastocyst. Пациентки были рандомизированы на три группы:

- I – введение только вагинального прогестерона (200 мг 2 раза в сутки ежедневно);
- II – комбинированное применение вагинального прогестерона (200 мг 2 раза в сутки ежедневно) и внутримышечного прогестерона (50 мг масляного раствора каждый третий день);
- III – только внутримышечное введение прогестерона (50 мг масляного раствора каждый день).

В результате сравнения трех протоколов обнаружена наиболее низкая (31%) частота успешного развития беременности при применении только вагинального прогестерона (уровень доказательности 1b). Случаев потери беременности в этой группе было значительно больше, чем в любой из остальных сравниваемых групп. Это сопровождалось снижением частоты развивающейся беременности более чем на одну треть. Исходя из полученных результатов, авторы не рекомендуют использо-

вание только вагинального прогестерона в циклах ЭКО.

Еще в одном из недавних исследований E. Labarta et al. (2017) [5] оценивали наличие взаимосвязи между сывороточным уровнем прогестерона и толщиной эндометрия в день переноса эмбриона с частотой развивающейся беременности в циклах искусственной подготовки эндометрия. За 5 дней до трансфера эмбрионов все пациентки получали микронизированный прогестерон вагинально в дозе 400 мг каждые 12 ч. Среди 211 пациенток у 53 из них (четвертая часть) концентрация прогестерона в крови на момент переноса эмбриона находилась в нижнем квантиле и составляла <9,2 нг/мл. В этой группе наблюдалась значительно более низкая частота развития беременности. Интересно, что не было отмечено существенной взаимосвязи между частотой развивающейся беременности и толщиной эндометрия в день переноса.

Авторы пришли к выводу, что для оптимального результата искусственного оплодотворения должны быть достигнуты минимальные пороговые значения концентрации прогестерона (в среднем $12,7 \pm 5,4$ нг/мл). Возможно, более высокий сывороточный уровень прогестерона достигается при повышении дозы вагинального препарата. Однако согласно результатам исследования Paulson et al. (2014), при использовании микронизированного прогестерона вагинально не отмечено прямой корреляции между повышением дозы препарата и системной концентрацией гормона в крови.

Таким образом, применение вагинального микронизированного прогестерона обладает рядом недостатков: отсутствие полной абсорбции в системный кровоток; частичное удаление с выделениями; возможность местного раздражения.

Вместе с тем введение прогестерона внутримышечным пу-

тем менее удобно, так как требует помощи медперсонала. Кроме того, применение внутримышечной формы препарата связано с более частым развитием побочных эффектов как системных, так и местных (аллергические реакции, болезненность, уплотнение или воспаление в месте инъекции). Внутримышечное введение прогестерона также менее предпочтительно с точки зрения комплаенса.

Перспективы применения селективного ретропрогестерона для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ

С учетом вышесказанного для улучшения результатов ВРТ был предпринят поиск альтернативных опций для поддержки лютеиновой фазы. Так, в ряде исследований изучали эффективность производного прогестерона – дидрогестерона. Учитывая широкое применение микронизированного прогестерона в циклах ВРТ, особый интерес представляло сравнение эффективности такового с дидрогестероном. В исследовании A. Patki и V.C. Pawar (2007) продемонстрировано, что при применении дидрогестерона (30 мг/сут.) для поддержания лютеиновой фазы при проведении длинного протокола ВРТ достигалась более высокая частота наступления беременности по сравнению с плацебо и микронизированным прогестероном (600 мг/сут.) [6].

Результаты ряда других проспективных рандомизированных исследований (Chakravarty B.N. et al., 2005; Ganesh A., 2011) свидетельствуют о сопоставимой или более высокой эффективности дидрогестерона по сравнению с микронизированным прогестероном для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ.

В исследовании V. Tomic et al., в рамках рандомизированного контролируемого исследо-

вания, наряду со сравнительной оценкой эффективности и переносимости, определяли также и показатель удовлетворенности лечением 853 пациенток с бесплодием, участвующих в программах ЭКО/ИКСИ [7]. Для поддержки лютеиновой фазы использовали 8% вагинальный гель прогестерона или дидрогестерон перорально, начиная со дня извлечения ооцитов до 10-й недели беременности. Согласно полученным результатам, частота развития беременности была сопоставима в обеих группах (28,1% при использовании вагинального геля против 30,3% – дидрогестерона), однако применение дидрогестерона отличалось большей удовлетворенностью пациенток лечением. Терапия содержащим прогестерон гелем в большей степени ассоциировалась с местным раздражением слизистой половых путей, вагинальными выделениями и кровотечением.

Проанализировав результаты исследований, авторы Кокрановского обзора (van der Linden M. et al., 2012) пришли к выводу о преимуществе дидрогестерона по сравнению с микронизированным прогестероном [8]. С целью подтверждения этого вывода и внесения в инструкции показания по применению дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы при выполнении ВРТ инициировано проведение двух регистрационных исследований III фазы – Lotus I (дидрогестерон в сравнении с вагинальным микронизированным прогестероном в капсулах) и Lotus II (дидрогестерон в сравнении с вагинальным гелем, содержащим 8% прогестерона) [9].

Структура молекулы дидрогестерона обуславливает его высокую биодоступность, примерно в 5,6 раза превышающую такую у препаратов прогестерона (Schindler A.E., 2009). По этой причине суточная доза дидрогестерона (Дюфастон), необходимая для коррекции лютеиновой

Таблица. Результаты применения исследуемых препаратов в циклах ЭКО

Параметр	Дидрогестерон (n=497)	Микронизированный вагинальный прогестерон (n=477)	Разница между группами
Частота наступления беременности, % (n)			
4-я неделя	47,1 (234)	45,5 (217)	1,7
8-я неделя	39,6 (197)	35,4 (169)	4,3
12-я неделя	37,6 (187)	33,1 (158)	4,7
Частота рождения живых детей	34,6 (172)	29,8 (142)	4,9

недостаточности, в 20 раз ниже, чем микронизированного вагинального прогестерона. Кроме того, **дидрогестерон и его активные метаболиты обладают высокой селективностью в отношении рецепторов прогестерона при отсутствии связывания с андрогенными, эстрогенными, глюкокортикоидными и минералокортикоидными рецепторами.**

Результаты исследования Lotus I

Международное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование Lotus I было проведено в 38 медицинских центрах с августа 2013 по март 2016 г. [8].

Цель исследования Lotus I состояла в том, чтобы обосновать целесообразность эмпирического применения дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ и продемонстрировать не меньшую его эффективность по сравнению с существующим стандартом терапии (микронизированным вагинальным прогестероном).

В исследование были включены женщины (n=1031) репродуктивного возраста (от 18 до 42 лет) с диагностированным бесплодием, планирующие проведение ЭКО/ИКСИ. Участницы были рандомизированы на две группы:

- первая группа пациенток получала дидрогестерон

(10 мг 3 раза в сутки перорально) и капсулы плацебо вагинально;

- вторая группа – микронизированный вагинальный прогестерон (200 мг 3 раза в сутки в капсулах) и плацебо в таблетках перорально.

Прием препаратов начинали в день пункции яичников и извлечения ооцитов и продолжали до 12 нед. гестации при условии положительного результата теста на беременность через 2 нед. после переноса эмбрионов и при отсутствии выкидыша в дальнейшем.

Первостепенная задача исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать, что дидрогестерон обладает не меньшей эффективностью (non-inferiority) по сравнению с микронизированным вагинальным прогестероном. Основным критерием достижения этой цели являлось наличие сердцебиения плода к 12-й неделе гестации (10-я неделя лечения) по данным трансвагинального УЗИ. Предел сопоставимой (не меньшей) эффективности, равный 10%, был выбран в соответствии с результатами регистрационных исследований препаратов, показанных для поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО.

В соответствии с полученными результатами дидрогестерон по эффективности не уступал микронизированному вагинальному прогестерону.



Рисунок. Сравнение размеров выборки исследований различных препаратов прогестерона

Так, совокупная частота наступления беременности составила 37,6 и 33,1% в группах дидрогестерона и микронизированного прогестерона соответственно. Таким образом, **на фоне приема дидрогестерона отмечена более высокая (на 4,7%) частота развития беременности в сравнении с вагинальным прогестероном** (таблица).

Еще один важнейший показатель успешности ВРТ – **частота живорождения – был также выше в группе приема дидрогестерона на 4,9%** по сравнению с теми, кто получал микронизированный прогестерон (соответственно 34,6 и 29,9%).

Оба исследуемых в этой программе препарата были сопоставимы по профилю безопасности. Прекращение исследования вследствие развития нежелательных явлений имело место в 12,4% случаев в группе дидрогестерона и в 16,0% – в группе вагинального препарата. При определении общей частоты возникновения побочных эффектов в обеих группах также получены сопоставимые результаты: 56,0% в группе дидрогестерона и 54,0% в группе микронизированного прогестерона. Из них 13,1 и 12,9% случаев соответственно развивались в связи с применением препаратов.

Представляют интерес результаты данного исследования относительно состояния ново-

рожденных детей. По результатам физикального обследования, у большинства из них не наблюдалось отклонений от нормы. Частота развития как минимум одного серьезного нежелательного явления у новорожденных также была сопоставимой в обеих группах (4,2% в группе дидрогестерона и 5,7% в группе микронизированного прогестерона). Чаще всего наблюдалась недоношенность: семь случаев зафиксировано в группе дидрогестерона и девять – в группе вагинального препарата.

Основываясь на анализе аспектов безопасности, авторы данного исследования пришли к выводу, что **на популяционном уровне любой вид прогестерона безопасен для матери и плода.**

Таким образом, полученные в исследовании Lotus I результаты дополняют доказательную базу в пользу преимуществ применения дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы в рамках ВРТ. В настоящее время близится к завершению еще одно сравнительное исследование дидрогестерона и прогестерона в форме вагинального геля, публикация результатов которого ожидается в текущем году. Следует отметить, что **регистрационные исследования касательно эффективности дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ являются наиболее масштабными по сравнению**

с испытаниями других препаратов, показанных в данной ситуации (рисунок).

Выводы

Таким образом, результаты целого ряда исследований, в т.ч. масштабной регистрационной программы Lotus I, свидетельствуют об эффективности перорального применения дидрогестерона (Дюфастон®) для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ. При определении профиля безопасности сравниваемых препаратов получены доказательства сопоставимого соотношения польза/риск для микронизированного прогестерона и дидрогестерона.

В целом результаты исследований продемонстрировали преимущества эффективности перорального применения препаратов прогестерона над вагинальным. На основании полученных сведений могут быть пересмотрены стандартные подходы к поддержке лютеиновой фазы при проведении ВРТ, в котором нуждаются примерно 1,5 млн. женщин во всем мире. Дидрогестерон представляет достойную альтернативу микронизированному вагинальному прогестерону благодаря более удобному пути применения (перорально), достаточной эффективности и хорошей переносимости. ■

Список литературы находится в редакции

Дюфастон®

10 МГ Дидрогестерон

Краткая информация
о препарате Дюфастон®

Международное непатентованное название. Дидрогестерон

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

Состав. Одна таблетка содержит активное вещество – дидрогестерон 10 мг; вспомогательные вещества – лактозы моногидрат, титана диоксид (E-171) и др.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны. Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены. Производные прегнадиена. Дидрогестерон.

Код АТХ: G03DB01.

Показания к применению. Нарушение менструального цикла; эндометриоз; дисменорея; бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности; поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); угрожающий выкидыш по причине недостаточности прогестерона; привычный выкидыш по причине недостаточности прогестерона; предменструальный синдром. При терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой может быть использован в циклическом режиме при следующих состояниях: для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы; дисфункциональные маточные кровотечения; вторичная аменорея.

Способ применения и дозы. Предлагаемые режимы приема можно корректировать в зависимости от тяжести состояния и индивидуального ответа на лечение.

Нерегулярные менструации – по 1 таблетке (10 мг) в день с 11-го по 25-й день. Возможно достижение регулярного 28-дневного цикла. **Эндометриоз** – по 1-3 таблетки (10-30 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Дозу свыше 1 таблетки в день разделить на несколько приемов в течение дня. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. **Дисменорея** – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла. Дозу свыше 1 таблетки в день разделить на несколько приемов в течение дня. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. Лечение продолжать на протяжении 6 месяцев непрерывно. **Бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности** – по 1 таблетке (10 мг) в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение продолжать непрерывно, в течение минимум 6 последовательных циклов. При наступлении беременности лечение рекомендуется продолжать в течение первых месяцев по схеме, рекомендованной при привычном abortе. Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). 1 таблетка Дюфастона 3 раза в день (30 мг в сутки). Лечение начинают с дня забора ооцитов и продолжают в течение 10 недель, в случае подтвержденной беременности. **Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Угрожающий выкидыш по причине недостаточности прогестерона** – начальная доза: 4 таблетки (40 мг) однократно, затем по 1 таблетке (10 мг) через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. При продолжении или рецидиве симптомов во время лечения дозу следует повышать на 1 таблетку (10 мг) каждые 8 часов. Лечение продолжать в эффективной дозе в течение 1 недели после исчезновения симптомов; затем постепенно снижать. При последующем рецидиве симптомов лечение продолжить приемом эффективной дозы, достигнутой ранее. **Привычный выкидыш по причине недостаточности прогестерона** – по 1 таблетке (10 мг) в день до 20-й недели беременности; затем дозу можно постепенно снизить. Лечение следует начать до зачатия. При возникновении симптомов угрожающего abortа лечение продолжить соответственно данному показанию. **Дисфункциональные маточные кровотечения. Для прекращения кровотечения** – по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день в течение 5-7 дней. Кровотечение значительно снижается в течение нескольких дней. Через несколько дней после прекращения лечение возможно интенсивное кровотечение отмены. Пациентка должна быть предупреждена об этом. Последующее интенсивное кровотечение можно предупредить посредством назначения с профилактической целью 1 таблетки (10 мг) в день с 11-го по 25-й дни цикла, при необходимости в комбинации с эстрогенами, на протяжении 2-3 циклов. После этого лечение можно прекратить, чтобы убедиться в восстановлении регулярности циклов. **Вторичная аменорея** – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день с 11-го по 25-й день цикла для достижения секреторной трансформации эндометрия в результате адекватной стимуляции эндогенными или экзогенными эстрогенами. **Для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы** – в комбинации с непрерывным приемом эстрогенов – по 1-2 таблетки (10-20 мг)

в день в течение 14 последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. **Предменструальный синдром** – по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла. Для перорального применения. При назначении более высоких доз таблетки следует принимать в несколько приемов в течение дня.

Дети и подростки младше 18 лет: безопасность и эффективность дидрогестерона у подростков в возрасте 12-18 лет не установлена.

Побочные действия. Нежелательные побочные реакции, о которых сообщалось наиболее часто во время клинических испытаний у пациенток при использовании дидрогестерона по показаниям без применения эстрогена, были следующими: метроррагия, болезненность/чувствительность молочных желез, мигрень/головная боль. *Смотри список побочных реакций с другой частотой в полной Инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Дюфастон®.

Противопоказания. Следует учитывать противопоказания для эстрогенов, когда они используются в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон; лечение с целью поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует прекратить, если диагностирован abort / выкидыш; вагинальные кровотечения неустановленной этиологии; серьезные нарушения функции печени в настоящий момент или в анамнезе до нормализации печеночных тестов; гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата; диагностированные или подозреваемые прогестаген- или эстрогензависимые злокачественные новообразования (например менингиома).

Лекарственные взаимодействия. Данные исследований *in vitro* указывают на то, что основной путь метаболизма приводит к образованию основного фармакологически активного метаболита – 20-альфа-дигидродидрогестерона (ДГД), который катализируется альдо-кето редуктазой 1С (AKR 1С) в цитозоле человека. Следующее метаболическое превращение осуществляется с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYPs), практически исключительно изоферментом CYP3A4, приводя к образованию различных незначительных метаболитов. Главный активный метаболит ДГД является субстратом для метаболической трансформации изоферментом CYP3A4. Поэтому метаболизм дидрогестерона и ДГД может повышаться при одновременном приеме препаратов, которые повышают синтез ферментов системы цитохрома, например, антиконвульсантов (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), некоторых туберкулостатиков и противовирусных (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз), а также растительных препаратов, содержащих экстракты травы зверобоя (*Hypericum perforatum*), шалфей или гинкго билоба. Ритонавир и нелфинавир, известные как мощные ингибиторы ферментов цитохрома, наоборот, проявляют свойства индукторов ферментов при одновременном приеме со стероидами.

Клиническое значение повышения метаболизма дидрогестерона заключается в снижении эффективности. Исследования *in vitro* показали, что дидрогестерон и ДГД в терапевтических концентрациях не подавляют и не индуцируют ферменты цитохрома.

Особые указания. Перед началом приема Дюфастона для лечения маточного кровотечения необходимо исключить органическую причину его возникновения. **Состояния, требующие прекращения лечения:** исключительно сильная головная боль, мигрень или симптомы, указывающие на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; признаки венозной тромбоземболии. При угрожающем abortе или привычном невынашивании беременности следует контролировать прогрессирование беременности и жизнеспособность эмбриона или плода. Беременность и лактация. Подсчитано, что около 9 миллионов женщин принимали Дюфастон® во время беременности. На сегодняшний день не существует указаний на то, что использование Дюфастона во время беременности имеет вредные последствия. Дюфастон® можно назначать во время беременности при наличии четких показаний. Неизвестно, выделяется ли дидрогестерон с материнским молоком. Риск для грудного ребенка неизвестен. Поэтому прием Дюфастона во время грудного вскармливания не рекомендуется. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.

Производитель. «Эбботт Байолоджикалз Б.В.», Нидерланды.

Владелец регистрационного удостоверения. «Эбботт Хелсека Продактс Б.В.», Нидерланды.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон®, утвержденную приказом МЗ РК №N011385 от 24.10.2017 г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей:

ТОО «Абботт Казахстан», Республика Казахстан, 050059, г. Алматы, проспект Достык 117/6, Бизнес Центр «Хан-Тенгри-2». Тел.: +7 727 2447544, факс: +7 727 2447644.



Регистрационное удостоверение МЗ Республики Казахстан РК-ЛС-5N014248 от 16.01.2014, действительно до 16.01.2019 г.

Мифепристон + мизопростол = Медабон = гарантия успеха. Опыт применения лекарственного средства Медабон при прерывании беременности в ранних сроках



К.З. Бахтибаева

магистр, врач акушер-гинеколог, директор клиники «Жастар Мед», г. Алматы

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире производится от 46 до 50 млн. аборт в год. Примерно 50% из них производят в странах, где прерывание беременности запрещено законом. 20% из всех зарегистрированных беременностей в мире заканчивается аборт. Кроме того, аборт занимает значительное место в структуре материнской смертности. Примерно 8% всех материнских смертей в мире происходит после осложнений, вызванных абортами. В мире каждые 2 секунды выполняют три аборта. И это только зарегистрированные случаи прерывания беременности. При этом по данным ВОЗ, во всем мире 40% искусственных прерываний беременности выполняют по желанию женщины, 25% – при абсолютных противопоказаниях к пролонгированию беременности, 23% – по социальным показаниям, 12% – по медицинским показаниям со стороны плода, хромосомным и генетическим аномалиям. Только зная и вдумываясь в эти цифры, понимаешь, насколько важно правильно выбрать самый безопасный метод прерывания беременности для каждой отдельно взятой женщины, учитывая ее возраст, состояние здоровья организма и дальнейшие репродуктивные планы.

Ключевые слова: медикаментозный аборт, мифепристон, мизопростол, Медабон.

Историческая справка

Проблема нежеланной беременности существует с самого начала эры человечества. Женщины всегда искали самые эффективные и безопасные способы прерывания беременности. В древние времена – в Греции, в Риме – к прерыванию беременности относились очень лояльно. Жизнь эмбриона и плода зависела от желания самой женщины, потому что считали, что если эмбрион и плод живет в утробе матери, то только сама она решает, что ей делать рожать или не рожать будущего ребенка. Ответственность за судьбу своего отпрыска лежала только на женщине, которая его вынашивала. Многие ученые древности считали, что ребенок в утробе матери не имеет души и сердца,

поэтому прерывание беременности вне зависимости от срока не преследовалось законом.

Однако после зарождения новых мировых религий христианства и ислама аборт стал приравниваться к убийству и был запрещен во многих странах мира. Под влиянием католической и православной церкви прерывание беременности на любом сроке беременности считалось тяжким грехом, наказания за такой проступок были самыми тяжкими вплоть до смертной казни.

Несмотря на эти запреты, количество аборт никогда не уменьшалось, все прерывания беременности делались тайно и зачастую на больших сроках, и, следовательно, это в конечном счете приводило к массе осложнений вплоть до смерти жен-

щины. Причем с самого зарождения человечества использовались разные и необычные способы прерывания беременности.

Женщины парились до изнеможения в очень горячей воде, принимали горчичные ванны, пили литрами различные лекарственные снадобья. Повитухи, самоучки засовывали в матку самые разнообразные предметы – спицы, железные крючки, палочки, вплоть до лука. Луковое прерывание беременности было распространено в бывшем СССР. Все эти методы были крайне опасными для жизни женщины и зачастую приводили к смерти.

Человечество всегда находилось в поисках самых лучших и безопасных методов прерывания беременности.

Волшебная таблетка!

В 1977 г. группа ученых Всемирной организации здравоохранения сделала доклад, в котором было озвучено желание врачей всего мира найти самый безопасный нехирургический и доступный метод прерывания беременности в ранних сроках.

Революцией в этом направлении стало изобретение французскими химиками вещества RU 38486 в лаборатории Roussel-Uclaf, возглавляемой врачом и ученым Эмилем Этин Болеу в апреле 1980 г. Потом это вещество было названо RU 468 и получило название французской таблетки. Однако до внедрения в практику французская таблетка долго не использовалась, так как проводились клинические испытания, и она не могла помогать женщинам прерывать беременность. Основными методами прерывания беременности на ранних сроках был метод вакуум-аспирации и хирургический аборт, оба эти метода являются инвазивными и даже при правильном использовании квалифицированным врачом акушер-гинекологом могут приводить к массе ранних и поздних осложнений, которые в свою очередь приводят к необратимым нарушениям в репродуктивной системе женщины и снижению ее фертильности. Кроме того, оба эти метода оказывают очень сильное влияние на психоэмоциональный статус каждой женщины независимо от ее возраста, интеллекта и социального статуса.

После открытия французской таблетки еще долгие 7 лет проводились клинические испытания в лаборатории Roussel-Uclaf и впервые прошли апробацию во Франции только в 1988 г. И это был научный прорыв, благодаря которому врачи всего мира получили доступ к самому безопасному неинвазивному методу прерывания беременности.

Французская таблетка – Мифепристон – синтетическое стероидное антипрогестагенное средство, не обладающее гестагенной активностью. Под воздействием мифепристона происходит блокада прогестероновых рецепторов, повышается сократительная способность миометрия. Мифепристон стимулирует высво-

бождение интерлейкина-8, повышая чувствительность миометрия к простагландинам. Это и способствует изгнанию плодного яйца из полости матки.

Под успешным медикаментозным абортом понимается полное прерывание беременности без хирургического вмешательства. Показатели эффективности применения мифепристона–мизопростола для медикаментозного прерывания беременности в начале первого триместра очень высоки, как правило, порядка 95%, а по данным некоторых служб здравоохранения, эти показатели еще выше (98,5% – согласно Американской федерации по планированию семьи). Под неудачным абортом понимается прерывание беременности, при котором возникает необходимость в хирургическом вмешательстве. Причиной этого может быть продолжающаяся беременность, неполное изгнание продуктов зачатия, сильное кровотечение, решение врача/медработника о том, что медикаментозный аборт должен быть завершен хирургическим путем или желание женщины. Менее чем у 5% женщин изгнание продуктов зачатия происходит после приема мифепристона, но до приема мизопростола. У большинства женщин изгнание происходит в течение 24 часов после приема мизопростола, но иногда для полного завершения процесса требуется до 2-х недель.

Факторы, которые могут повлиять на эффективность метода:

■ Срок беременности: Эффективность медикаментозного аборта снижается по мере увеличения срока беременности. Метод высокоэффективен (при буккальном, сублингвальном и вагинальном применении мизопростола) при сроке беременности не более 9 недель от НПМ. Мизопростол, применяемый перорально, также весьма эффективен при сроке беременности не более 8 недель от НПМ, но его эффективность несколько снижается при более поздних сроках беременности. Метод эффективен и в конце первого триместра и многие другие схемы могут быть в равной степени использованы.

■ Схемы применения мифепристона–мизопростола для медикаментозного прерывания беременности варьируются в зависимости от доз мизопростола, интервала времени между приемом препаратов, способа применения мизопростола. При сроках беременности менее 8 недель выбор схемы, по всей видимости, практически не влияет на эффективность метода, но имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что при сроках беременности более 8 недель от НПМ схема лечения может отразиться на эффективности метода. Хотя опыт врача, наверное, имеет даже большее значение, чем то, какая именно схема выбрана.

■ Врач/медработник: Показатели эффективности метода у врачей/медработников, использующих один и тот же метод, зачастую значительно отличаются. Врач/медработник может принять решение о завершении аборта хирургическим способом для собственного удобства, а не по медицинским показаниям, или может ошибочно заключить, что полного аборта не было и осуществить хирургическое вмешательство. Факторы, которые могут привести к ненужному вмешательству, включают неправильную клиническую оценку, поспешность врача/медработника или отсутствие опыта использования данного метода. По мере того как врачи/медработники осваивают данный метод, они достигают более высоких показателей эффективности, так как они готовы дольше ждать полного завершения медикаментозного аборта. Кроме того, по мере накопления медицинским персоналом уверенности и опыта, они могут лучше поддерживать и проконсультировать женщину, которая, в противном случае, может настоять на хирургическом вмешательстве, несмотря на первоначальное желание прервать беременность без операции.

■ График посещения клиники: Протоколы, предусматривающие больший интервал времени между приемом препаратов и посещением клиники для контрольного обследования и/или несколькими посещениями, обеспечат лучшие показатели

эффективности метода, поскольку у некоторых женщин аборт завершается лишь через несколько дней и даже недель после приема препаратов. Многие женщины как можно раньше хотят знать, произошел ли аборт, поэтому назначение ранних консультаций позволит повысить уровень удовлетворенности пациенток. С другой стороны, очень частые визиты могут привести к ненужным вмешательствам, и увеличению числа неудачных аборт.

Безопасный дуэт

На данном этапе самым безопасным и доступным методом прерывания беременности во всем цивилизованном мире является медикаментозный аборт с использованием лекарственных средств в следующей комбинации мифепристон + мизопроустол.

Медикаментозный аборт с помощью мифепристона и мизопроустола является весьма безопасным методом прерывания беременности на ранних сроках. Современные методы прерывания беременности, в том числе медикаментозный аборт, при правильном выполнении ассоциируются с меньшим риском, чем продолжение беременности. Миллионы женщин по всему миру успешно и без риска для здоровья использовали мифепристон для медикаментозного прерывания беременности на ранних сроках. Ни один из препаратов не имеет отдаленных последствий для здоровья женщин.

Наиболее часто упоминаемые проблемы, связанные с безопасностью метода:

- Обильное кровотечение: Кровотечение легче перенести, если женщина проинформирована относительно того, чего ей следует ожидать и когда обратиться за помощью, в случае сильного или длительного кровотечения. Случаи сильного кровотечения, когда может потребоваться переливание крови, крайне редки – наблюдаются менее чем у одной из 2000 женщин, прибегнувших к медикаментозному аборту.

- Внематочная беременность: Мифепристон не осложняет течения внематочной беременности, но и не прерывает ее. Тщательное обследо-

вание до аборта и тщательное наблюдение на появление симптомов после аборта, помогут диагностировать внематочную беременность и направить пациентку на соответствующее лечение.

- Тератогенное действие: Лишь у очень небольшого процента женщин беременность продолжает развиваться после применения мифепристона–мизопроустола. В таких случаях, если женщина меняет свое решение относительно аборта, или врач не диагностирует продолжающуюся беременность во время контрольных посещений, что бывает крайне редко, беременность может развиваться до полного созревания плода. Не исключено, что оба препарата могут иметь тератогенное действие, но нет фактов, указывающих на то, что мифепристон вызывает пороки развития. По имеющейся информации, у матерей, принимавших мизопроустол, отмечались случаи рождения детей с дефектами конечностей и синдромом Мебиуса, но данные перспективного анализа не указывают на связь препарата с врожденными пороками развития. В целом, данные по применению мизопроустола позволяют предположить наличие связи между врожденными пороками развития и воздействием мизопроустола на плод на очень коротком промежутке времени – на самой ранней стадии беременности, когда плод особенно чувствителен к воздействию вредных факторов. В то время как относительный риск развития врожденных пороков, по всей видимости, абсолютный риск, согласно данным эпидемиологических исследований, достаточно низок (менее 10 случаев врожденных пороков развития на 1000 живорожденных детей, подвергшихся воздействию мизопроустола в матке). Во время консультаций очень важно разъяснить пациентке необходимость контрольного обследования и прерывания беременности в случае продолжающейся беременности. Все женщины должны быть проинформированы о вероятности рождения ребенка с врожденными пороками развития, в случае, если

они решат сохранить беременность после применения мизопроустола.

- Инфекция: Серьезные инфекционные осложнения после медикаментозного аборта (при которых требуются внутривенное введение антибиотиков и госпитализация) наблюдаются редко. В Соединенных Штатах, где система учета неблагоприятных последствий медикаментозного аборта на ранних сроках беременности хорошо налажена, было зарегистрировано 2 случая инфекции на 1000 аборт. Были зарегистрированы случаи смертельного исхода в связи с инфицированием *C. sordellii* и *C. perfringens*, но они наблюдаются крайне редко, менее чем в 0,5 случаях на 100 тыс. аборт. В большинстве случаев инфекционные осложнения, наблюдаемые после медикаментозного аборта, не являются серьезными и проходят после однократного курса пероральных антибиотиков в амбулаторных условиях.

- Репродуктивная функция: Медикаментозный аборт с применением мифепристона и мизопроустола никак не сказывается на репродуктивной функции женщины.

Медабон лекарственное средство в своем составе содержит: активное вещество Мифепристон 200 мг (одна таблетка), активное вещество Мизопроустол – гипромеллозы 1% взвеси 20,00 мг (эквивалентно мизопроустолу 200,0 мкг) (4 таблетки). Производитель Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия.

В нашей клинике проведено клиническое испытание оценки эффективности препарата Медабон для прерывания беременности ранних сроков с задержкой месячных до 63-х дней аменореи.

В исследовании принимали участие 100 женщин, жительницы г. Алматы, в возрасте от 18 до 44 лет.

Критерии отбора:

1. Задержка месячных до 63-х дней аменореи.
2. Отсутствие противопоказаний к процедуре медикаментозного аборта.
3. Согласие женщины на прерывание беременности медикаментозным способом.

Женщины, которым проводи-

лось медикаментозное прерывание беременности препаратом Медабон, были разделены на три группы:

1. С прогрессирующей беременностью и задержкой месячных до 56 дней аменореи (n=91), при этом 9 из них прерывали беременность в период лактации.
2. Беременные женщины, у которых имелся рубец на матке после оперативного родоразрешения (n=6), при этом у двоих из шести было два эпизода кесарева сечения в анамнезе. Этой группе пациенток проводилось тщательное УЗИ-обследование для оценки состоятельности рубца на матке, прежде чем рекомендовать им процедуру медикаментозного аборта.
3. Беременные женщины с диагнозом: Неразвивающаяся беременность с задержкой месячных до 63-х дней аменореи (n=3). Диагноз «Неразвивающаяся беременность» выставлялся в соответствии с критериями Международного общества радиологов (ISR, 2013 г.), беременность считается замершей, если при трансвагинальном УЗИ: 1) копчик-теменной размер эмбриона составляет 7 мм и более и отсутствует сердечная деятельность; 2) средний диаметр плодного яйца 25 мм и более и отсутствуют эмбриональные структуры.

Со всеми пациентками, включенными в наше исследование, проводилось тщательное доабортное консультирование с детальным объяснением всех рисков процедуры медикаментозного аборта и возможности дальнейшего пролонгирования беременности несмотря на прием данных препаратов.

Перед процедурой медикаментозного аборта все пациенты обследо-

вались согласно протоколу № 36 Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27 декабря 2017 г.

Перечень основных диагностических мероприятий для проведения процедуры медикаментозного аборта:

- общий анализ крови развернутый,
- группа крови и резус-фактор,
- ультразвуковое исследование органов малого таза.

Использовались следующие схемы прерывания беременности медикаментозным способом.

Доза мизопростола зависела от срока беременности, при задержке месячных до 56 дней аменореи – Мифепристон 200 мг перорально через 24 часа, Мизопростол 400 мг в условиях дневного стационара.

При задержке месячных до 63-х дней аменореи тщательное – Мифепристон 200 мг перорально через 24 часа, Мизопростол 800 мг в условиях дневного стационара.

Оценка эффективности медикаментозного аборта, инициированного препаратом Медабон, проводилась на основании общеклинического и ультразвукового исследования.

Медикаментозный аборт считался завершенным, если у пациентки отсутствовали жалобы на боли внизу живота, оценивалось состояние внутренних половых органов, размеры матки, отсутствие обильных кровянистых выделений из половых путей. Всем пациенткам на 7–10-е сутки после начала процедуры медикаментозного аборта проводилось УЗИ-обследование.

Эффективность медикаментозного аборта оценивалась на основании следующих УЗИ-критериев:

1. Отсутствие плодного яйца в матке.
2. Отсутствие плодных оболочек в матке.
3. Толщина эндометрия менее 15 мм.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате премиум-класса E-Cube 9 DIAMOND.

В первой группе все женщины при третьем визите на 7–10 день отмечали жалобы на кровянистые выделения в умеренном количестве, при ультразвуковом исследовании в 100% случаев выявлено отсутствие плодного яйца и его элементов в матке.

Во второй группе у пациенток, у которых в анамнезе были оперативные вмешательства на матке во время третьего визита, также отмечали жалобы на умеренные кровянистые выделения из половых путей, полное опорожнение матки было у 5 из 6 исследуемых.

В одном случае, при ультразвуковом исследовании были выявлены остатки плодного яйца, и М-эхо эндометрия составляло более 2,0 см. При этом пациентка предъявляла жалобы на боли внизу живота тянущего характера и умеренные кровянистые выделения из половых путей.

Учитывая наличие в анамнезе женщины эпизода оперативного родоразрешения и данные ультразвукового исследования, было принято решение завершить процедуру медикаментозного аборта хирургическим способом.

В третьей группе у пациенток с неразвивающейся беременностью – у одной пациентки после приема мизопростола через 6 часов начались очень обильные кровянистые выделения, что было оценено как кровотечение и пациентка была госпитализирована в стационар для завершения медикаментозного аборта хирургическим способом.

Таким образом, лекарственное средство Медабон в данном исследовании показало свою высокую эффективность и безопасность для прерывания беременности в ранних сроках при задержке месячных до 63-х дней аменореи. ■

Список литературы

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – Москва, 2017 г.
2. Ультразвуковой мониторинг медикаментозного аборта в ранние сроки беременности. Методическое пособие. – Алматы, 2008 г.
3. Клинический протокол диагностики и лечения МЗ РК № 36 от 27.12.2017 г. Медицинский аборт.
4. Инструкция по применению лекарственного средства Медабон.

DOI: 10.26442/2079-5696_19.4.47-49

Клинический случай: криоконсервация ткани яичника у девочки 15 лет



Н.А. Буралкина – д.м.н., ст. науч. сотр., В.Д. Чупрынин – к.м.н., зав. отделением, М.Ю. Борисенко – аспирант, Е.В. Уварова – зав. отделением, А.А. Куземин – к.м.н., рук. стационара, А.Н. Абубакиров – к.м.н., зав. отделением, Л.С. Ежова – к.м.н., ст. науч. сотр., А.В. Асатурова – к.м.н., ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова», г. Москва

В статье представлен клинический случай криоконсервации ткани яичника у пациентки 15 лет с объемным образованием единственного яичника, выполненной на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Ключевые слова: криоконсервация ткани яичника, лапароскопия, овариальный резерв, аутотрансплантация.

N.A. Buralkina, V.D. Chuprynin, M.Yu. Borisenko, E.V. Uvarova, A.A. Kuzemin, A.N. Abubakirov, L.S. Ezhova, A.V. Asaturova V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Clinical case: cryopreservation of ovarian tissue from girl 15 years

The article presents a clinical case of cryopreservation of ovarian tissue in a patient 15 years with the bulk formation of a single ovary, is made on the basis of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Keywords: cryopreservation of ovarian tissue, laparoscopy, ovarian reserve, autotransplantation.

Актуальность проблемы

Для отсроченной реализации репродуктивной функции в настоящее время интенсивно развивается такой метод сохранения ткани яичника, как криоконсервация. За последние годы значительно улучшились результаты лечения данной категории больных, но используемая при этом химио- или лучевая терапия может привести к снижению или потере функции яичников, что явилось предпосылкой для развития данного метода.

Наиболее популярным способом в настоящее время является криоконсервация ооцитов и эмбрионов, что требует стимуляции функции яичников [1]. Однако проведение процедуры стимуляции яичников невозможно в детском возрасте и, кроме того, противопоказано при наличии эстроген-чувствительных опухолей, что послужило толчком к поиску альтернативных путей сохранения репродуктивной функции. В качестве перспективного метода

стала рассматриваться криоконсервация ткани яичника (КТЯ), которая имеет ряд существенных преимуществ:

- отсутствие необходимости в предварительной гормональной стимуляции;
- возможность забора различных слоев ткани в любое время;
- достаточный фолликулярный запас в кортикальном слое яичника (от 15 до 100 примордиальных фолликулов на 1 мм³), который необходим для криоконсервирования;
- примордиальные фолликулы в ткани яичников более устойчивы к криоконсервации, чем ооциты [2];
- метод не требует гормональной терапии, а также применения иммунодепрессантов в процессе аутологической трансплантации.

По данным литературы, первый опыт КТЯ человека был осу-

ществлен в 1996 г. в Бельгии. Затем процедуру забора ткани яичника с последующей удачной трансплантацией выполнил бельгийский профессор Донэ. В 2004 г. родился первый ребенок после аутотрансплантации КТЯ – Тамара Туйрат. На сегодняшний день в зарубежной литературе имеются данные о случаях успешной трансплантации КТЯ [3]. Сообщается о рождении 7 здоровых детей после аутотрансплантации КТЯ [4–6]. Данные о проведении этой манипуляции детям в России отсутствуют.

В последнее время в литературе [7] появились публикации, посвященные расширению показаний к КТЯ как экспериментальному методу сохранения репродуктивного потенциала. Предлагается использовать этот метод у пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями, требующими резекции яичников или овариэктомии, преждевременным истощением функции яичников, с аутоиммунными заболеваниями,

требующими лечения цитостатическими препаратами [2, 6, 8].

В настоящей статье представлен клинический случай пациентки Л. 15 лет, которая обратилась в НМИЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова в марте 2014 г. с жалобами на длительные менструации (до 12 дней). Из анамнеза было установлено, что в 2,5 года после травмы живота была произведена операция по поводу ущемленной паховой грыжи. Содержимым грыжевого мешка явились ущемленные правые придатки, вследствие чего была выполнена правосторонняя аднексэктомия с последующей пластикой правого пахового канала. В дальнейшем девочка находилась под динамическим наблюдением гинеколога по месту жительства. При очередном осмотре в марте 2013 г. по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза в левом яичнике диагностировано образование с плотной капсулой размером 60×38 мм. С 11 лет пациентка страдает криптогенной эпилепсией, в связи с чем наблюдается у невролога по месту жительства.

Для оперативного лечения была госпитализирована в отделение гинекологии детского и юношеского возраста НМИЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова с предварительным диагнозом «тератома левого яичника».

Объективно: рост – 145 см, масса тела – 46 кг, индекс массы тела – 21,8 кг/м². Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление – 110/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений – 80 уд./мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Стул, диурез не нарушены.

При гинекологическом осмотре наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. Клитор не увеличен. Слизистая вульвы обычной окраски. Слизистая влагалища не гиперемирована, розового цвета, чистая. Отделяемое из влагалища светлое, слизистое. При бимануальном исследовании тело матки расположено по центру малого таза, подвижное, безболезненное, размером 3,0×3,5 см. В области левых придатков определяется образование до 7,0×6,0 см в диаметре.

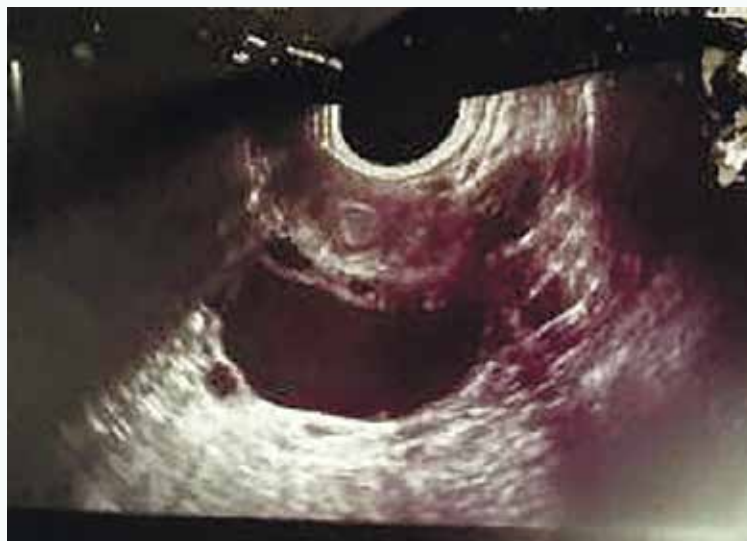


Рисунок 1. УЗИ органов малого таза. Заключение: папиллярная цистаденома левого яичника

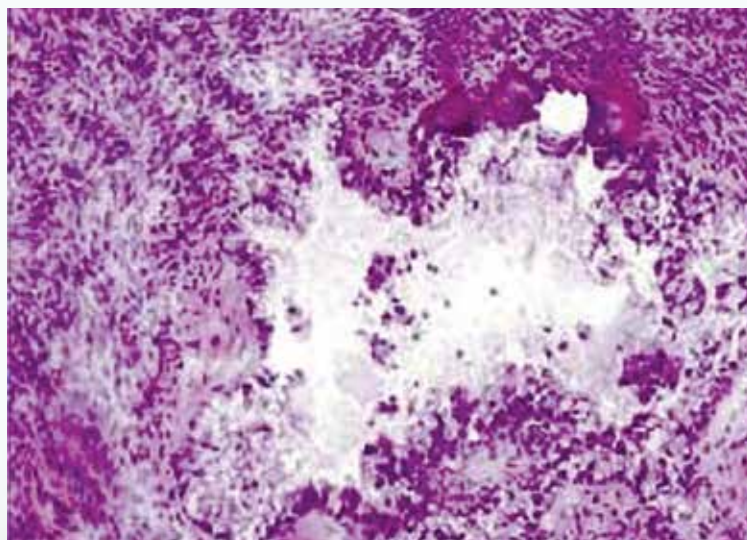


Рисунок 2. Железистая структура, выстланная муцинозным эпителием с очагом обызвествления, ×20

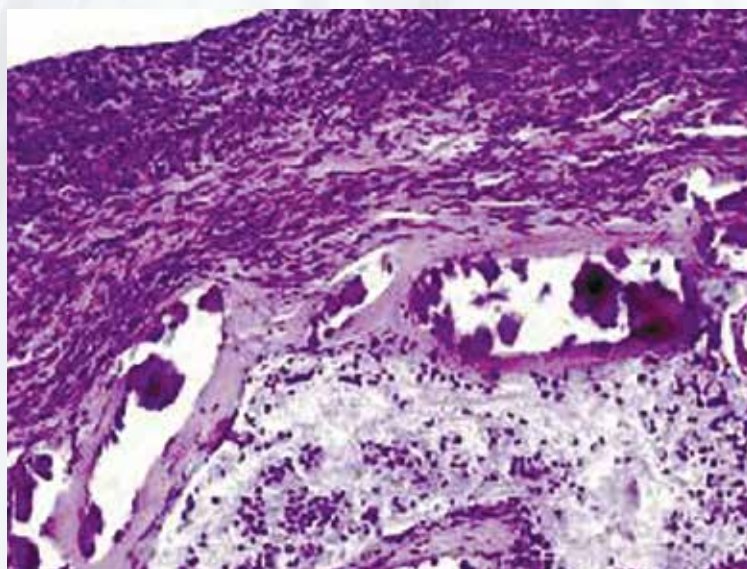


Рисунок 3. Инклюзионные кисты, ×20

После осмотра больной взята венозная кровь для стандартного предоперационного обследования и запланировано УЗИ органов малого таза. По УЗИ органов малого таза матка грушевидной формы, отклонена кпереди. Размер матки – 4,0×2,1×3,5 см. Миометрий обычной эхоструктуры, 0,5 см. Шейка матки обычной эхоструктуры. Полость матки не расширена. Правый яичник не визуализируется. Левый яичник содержит округлое образование с наличием мелкодисперсной взвеси, множественными перегородками и папиллярными разрастаниями размером 6,3×2,9×5,5 см. В позаматочном пространстве свободная жидкость не определяется.

Заключение: папиллярная цистаденома левого яичника (рис. 1).

Полученные результаты лабораторных исследований венозной крови показали снижение уровня гемоглобина до 106 г/л. Другие показатели крови находились в референсных пределах. Результаты анализа крови на онкомаркеры были в зоне нормативных уровней (лактатдегидрогеназа – 221 Е/л (207–414), хорионический гонадотропин б – 0,0 МЕ/л (0–10), а-фетопротеин – 1,3 МЕ/мл (до 10 МЕ/мл), раковый антиген (СА) 19–9 – 8,3 Ед/мл (0–37), СА 125 – 15,8 Ед/мл (0–35), раково-эмбриональный антиген – 1,1 нг/мл).

Пациентка осмотрена невро-

логом, поставлен диагноз «криптогенная эпилепсия». Выполнена компьютерная электроэнцефалография, по данным отмечены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Зарегистрированные разряды комплексов острая-медленная волна, исходящих из правой теменной области с распространением на центральные области обоих полушарий, клинически не сопровождались какими-либо проявлениями. Противопоказаний к оперативному лечению девочки со стороны педиатра, невролога, анестезиолога не было.

Учитывая наличие у пациентки папиллярной цистаденомы единственного яичника, больной показано оперативное лечение в объеме: лапароскопия, резекция левого яичника. По настоятельному желанию девочки и ее мамы принято решение о проведении криоконсервации кортикальной ткани яичника с предварительной консультацией врачом-репродуктологом, эмбриологом отделения сохранения и восстановления репродуктивной функции (1-е гинекологическое отделение).

24.03.2014 была произведена операция: лапароскопия; резекция левого яичника; забор ткани яичника для криоконсервации.

Интраоперационно: левый яичник увеличен за счет кистозного образования размером 9,0×8,0×5,5 см с белесоватого цве-

та капсулой. Левая маточная труба спаяна с яичником и маткой. Фимбриии не визуализируются. Матка отклонена влево, плотно спаяна с ректосигмальным отделом толстой кишки. Правые придатки не визуализируются. Свободной жидкости в полости малого таза нет. С помощью механических ножниц ткань яичника над образованием рассечена по периметру на 2/3 окружности. Прилежит капсула кистомы белесоватой окраски. Образование без затруднения вылучено из ткани яичника с помощью мягкого зажима и механических ножниц и удалено из брюшной полости в пластиковом контейнере. Отправлено на срочное гистологическое исследование, учитывая папиллярные разрастания в капсуле кистомы по данным УЗИ. С помощью механических ножниц из здоровой ткани яичника высечен фрагмент кортикального слоя яичника размером 1,0×1,5 см и сразу отправлен на криоконсервацию. С помощью биполярного коагулятора выполнен прецизионный гемостаз. При срочном гистологическом исследовании обнаружен мягкий фрагмент ткани левого яичника с единичными железистыми структурами, высланными муцинозным эпителием и очагами обызвествления. Общая кровопотеря составила 50 мл. Продолжительность операции – 1 ч. 22 мин. Макропрепарат: ткань кистозного образования левого яичника.

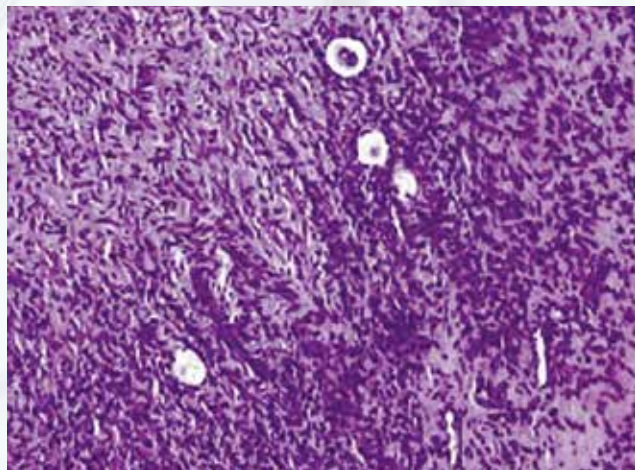


Рисунок 4. Ткань яичника с первичными и примордиальными фолликулами, ×20

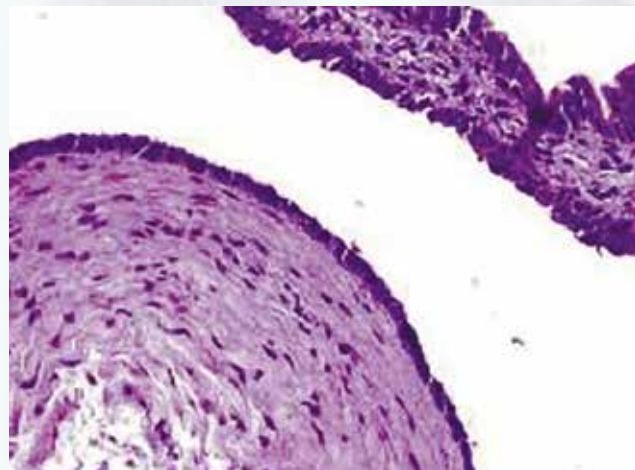


Рисунок 5. Стенка парамезонефральной кисты, ×40

Результаты окончательного гистологического исследования. Обнаружен мелкий фрагмент левого яичника с единичными железистыми структурами, высланными муцинозным эпителием и очагами обызвествления. Стенки парамезонефральной кисты. Киста, лишенная выстилающего эпителия, инклюзионные кисты с очагами обызвествления, ткань левого яичника с неутолщенной белочной оболочкой, множественными примордиальными фолликулами, единичными зреющими фолликулами (рис. 2–5).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Швы

сняты на 7-е сутки. Заживление первичным натяжением. Через 1 нед. после операции девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение детского гинеколога по месту жительства. Спустя 3, 6, 12 и 18 мес. наблюдения у девочки менструации регулярные, по 4–5 дней, умеренные, протекают безболезненно. При гинекологическом осмотре и по УЗИ органов малого таза – без патологических особенностей.

Заключение

В данной работе нами показана возможность сохранения генетического материала у юной паци-

ентки с доброкачественным образованием единственного яичника. Настойчивое желание девочки и ее родственников сделать забор овариальной ткани свидетельствует о том, что будут расширены горизонты показаний в данном аспекте. По данным I. Demeestere и соавт. [5], доля таких пациенток в структуре желающих сохранить генетический материал достигает 20%. Данный метод может дать шанс на реализацию репродуктивной функции пациентке любого возраста.

При написании данного клинического случая конфликт интересов отсутствует. ■

Список литературы

1. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril.* – 2005; 83: 1622–8.
2. Oktay K., Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril.* – 2008.
3. Bedaiwy M.A., Shahin A.Y., Falcone T. Reproductive organ transplantation: advances and controversies. *Fertil Steril.* – 2008; 90: 2031–55.
4. Donnez J., Dolmans M.M. Cryopreservation of ovarian tissue: an overview. *Minerva Med.* – 2009; 100: 401–13.
5. Demeestere I., Simon P., Emiliani S. et al. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod.* – 2009; 15: 649–65.
6. Huang L., Mo Y., Wang W. et al. Cryopreservation of human ovarian tissue by solid-surface vitrification. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2008; 139: 193–8.
7. Dondorp W.J., De Wert G.M. Fertility preservation for healthy women: ethical aspects. *Hum Reprod.* – 2009; 24: 1779–85.
8. Gidoni Y., Holzer H., Tulandi T. et al. Fertility preservation in patients with non-oncological conditions. *Reprod Biomed Online.* – 2008; 16: 792–800.
9. Meirou D., Levron J., Eldar-Geva T. et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N. Engl J. Med.* – 2005; 353: 318–21.
10. Ronn R., Holzer H.E.G. Oncofertility in Canada: cryopreservation and alternative options for future parenthood. *Current Oncology.* – 2014; 21: 137–46.

Впервые опубликовано в журнале «Гинекология», №4, 2017 г., стр. 47–49.

УДК 618.13

Воспалительные заболевания органов малого таза: вечно молодой метронидазол



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, И.Е. Затонский, Б.Н. Левитан – д.м.н., профессор, Е.М. Скворцова, А.В. Скворцова
ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ РФ, г. Волгоград

Воспалительные заболевания органов малого таза – это весь спектр воспалительных процессов нижних и (или) верхних отделов репродуктивных органов женщины, отдельные нозологические формы в любой возможной комбинации. В данной статье говорится об основных опорных пунктах патологии для врачей общей практики и, в частности, терапии заболевания метронидазолом.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, женщины, гинекология, боль в малом тазу, метронидазол, Трихопол®.

V.V. Skvortsov, I.E. Zatonskiy, B.N. Levitan, E.M. Skvortsova, A.V. Skvortsova
VSMU, Volgograd

Inflammatory diseases of the pelvic organs: eternally young metronidazole

Inflammatory diseases of the pelvic organs are the entire spectrum of inflammatory processes in the lower and (or) upper parts of the female reproductive organs, individual nosological forms in any possible combination. This article is describe about the main points of pathology for general practitioners, in particular, the treatment of disease with metronidazole.

Keywords: inflammatory diseases of the pelvic organs, women, gynecology, pain in the pelvis, metronidazole, Trichopol®.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – часто обсуждаемая проблема современной гинекологии. Связано это прежде всего со стабильно высокой частотой данной группы заболеваний от общего числа гинекологических нозологий. Мы живем во времена сексуальной революции, частая смена половых партнеров, отказ от барьерных методов контрацепции рассматривается как одна из причин возникновения ВЗОМТ [4, 5].

Этиология

Заболевание развивается вследствие проникновения в половые пути возбудителя и при наличии благоприятных условий для его развития и размножения. В воз-

никновении патологии играют роль различные микроорганизмы. Спектр возбудителей, вызывающих воспаление женских половых органов, достаточно широкий и включает как бактерии, которые обычно колонизируют влагалище и нижний отдел цервикального канала (эндогенную флору), так и возбудителей, передающихся половым путем. Не потеряли своего значения такие возбудители, как стрептококк, стафилококк, кишечная палочка, протей, гонококк и прочие. Доказана роль анаэробной инфекции. В большинстве случаев воспалительные процессы носят полимикробный, смешанный характер. В результате заболевание теряет нозологическую специфичность [1].

Эпидемиология

Масштабы распространенности ВЗОМТ можно проиллюстрировать материалами ВОЗ (2004 г.), согласно которым риск заболевания в возрасте 15–19 лет составляет 1 из 8 [11]. В США воспалительные заболевания органов малого таза ежегодно являются причиной 2,5 млн. визитов к врачу, 200 тыс. госпитализаций и 100 тыс. хирургических вмешательств [8]. Столь широкое распространение и постоянный рост воспалительных заболеваний органов малого таза происходят по той причине, что остаются неизлеченными больные с острым и особенно подострым воспалительными процессами внутренних гениталий из-за поздней обращаемости больных, не-

своевременной госпитализации, недостаточной эффективности проводимой терапии. Этому способствуют также первично возникающие хронические процессы [6].

Патогенез

Одним из ключевых звеньев патогенеза ВЗОМТ является вторичное иммунодефицитное состояние, которое способствует развитию вялотекущих воспалительных процессов в репродуктивном тракте. Резко повышается рост и размножение смешанных анаэробно-аэробных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры влагалища, что приводит к возникновению дисбиотических состояний, в частности бактериального вагиноза. Это повышает риск восходящего инфицирования внутренних гениталий [1].

Значительная роль в патогенезе хронических ВЗОМТ принадлежит аутоиммунным процессам. Антитела, образовавшиеся в ответ на стимулирующее влияние антигенов собственных тканей, оказывают отрицательное влияние на внутриклеточный обмен и функции соответствующих органов и тканей. Данный иммунопатологический процесс снижает клинический эффект лечения и обуславливает прогрессирование и рецидивы заболевания [3].

На современном этапе в патогенезе широкого спектра заболеваний, включая инфекционно-воспалительные, особая роль отводится изменению состояния свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ). Так, недостаточная генерация активных форм кислорода (АФК), представляющих микробицидный потенциал фагоцитов, может привести к хронизации воспалительного процесса, а избыточная их продукция при недостаточности антиоксидантной системы (АОС) инициирует перекисное окисление липидов (ПОЛ), способству-

ет формированию синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) и оказывает повреждающее влияние на окружающие ткани, изменяет проницаемость клеточных мембран [5].

Пути проникновения инфекции:

- 1) половой путь (99% случаев);
- 2) лимфогенный путь (прежде всего из кишечника);
- 3) гематогенный путь (очаг инфекции в гениталиях является вторичным очагом, первичный же очаг расположен экстрагенитально);
- 4) по протяжению (например, из воспаленного аппендикулярного отростка, при колитах, при патологии кишки);
- 5) интраканаликулярный путь при специфической инфекции (гонококк) [4].

Механизм реализации переноса инфекции:

- сперматозоиды как переносчики инфекции; они обладают отрицательным зарядом, который «притягивает» микроорганизм – таким образом, они являются транспортом микроорганизмов;
- жгутики – являются активным транспортом;
- пассивный путь [4].

Факторы, способствующие распространению инфекции:

- внутриматочные вмешательства: аборт, диагностические выскабливания, гистеросальпингография, все инвазивные процедуры, роды и выкидыши;
- переохлаждение;
- ослабление организма в результате хронической инфекции экстрагенитального характера [4].

Клиника

Клиническая картина ВЗОМТ крайне вариабельна, при этом даже острый воспалительный процесс может вызывать определенные трудности диагностики в связи с большим количеством возможных симптомов. Разви-

ваются симптомы эндометрита, сальпингита, параметрита, оофорита, тубоовариальных абсцессов и пельвиоперитонита [1]. Большая доля пациенток имеют стертое или субклиническое течение заболевания. При этом отсроченная диагностика и лечение способствуют распространению воспалительного процесса в верхние отделы полового тракта.

Преобладающей нозологической формой ВЗОМТ является хронический сальпингоофорит (ХСО), который находится на первом месте по частоте и занимает третью позицию в структуре гинекологической патологии с временной утратой трудоспособности. У женщин старшего репродуктивного возраста увеличивается частота отдаленных осложнений ХСО в виде гнойных воспалительных заболеваний придатков матки (пиосальпинкс, пиовар, тубоовариальный абсцесс и др.) [10].

Как правило, женщины будут жаловаться на некоторую болезненность в нижней части живота или таза, хотя она может быть незначительной. Другие симптомы могут включать в себя новые или аномальные выделения из влагалища, лихорадку или озноб, спазмы, дизурию и аномальное или посткоитальное кровотечение. У некоторых женщин также могут быть боль в пояснице, тошнота и рвота. К достоверным симптомам ВЗОМТ относятся: чаще билатеральная болезненность в нижних отделах живота, при бимануальном исследовании – чувствительность в области придатков матки, болезненная тракция за шейку матки, повышение температуры тела до 38°C [5].

Среди дополнительных диагностических критериев могут встречаться: наличие обильного количества лейкоцитов на микроскопии мазка, повышенная скорость оседания эритроцитов, повышенный уровень С-реактивного белка. Отсутствие лейкоцитоза во влагалищном отделе свидетельствует об от-

сутствии ВЗОМТ с отрицательной прогностической ценностью (negative predictive value – NPV) до 95%, в то же время присутствие лейкоцитоза неспецифично – положительная прогностическая ценность составляет только 17% [4].

Важно выявление групп риска:

1. Наличие в анамнезе ИППП и предшествующих эпизодов ВЗОМТ.
2. Оперативные вмешательства на органах малого таза, особенно внутриматочные манипуляции.
3. Наличие в анамнезе осложненных беременностей и родов.
4. Длительное использование внутриматочных средств (ВМС).
5. Частая смена половых партнеров и отсутствие барьерных методов контрацепции [11].

Диагностика

Помимо анамнестического и клинического метода исследования, а также бимануального исследования в диагностике ВЗОМТ применяют специфические методы: биопсия и гистологическое исследование эндометрия, трансвагинальная сонография, доплерометрия сосудов малого таза, магнитно-резонансная томография, лапароскопия. Активно обсуждается вопрос об использовании онкомаркера СА-125 в диагностике и мониторинге больных ВЗОМТ [6]. Использование дополнительных диагностических методов оправдано для точной локализации, оценки степени распространенности и характера воспалительного процесса, а также прогнозирования и профилактики осложнений. Важным этапом диагностики является микробиологическое исследование и детекция ИППП в половом тракте.

Лечение

Основные принципы:

1. Противомикробная терапия, направленная на

подавление анаэробной микрофлоры, местно или системно.

2. Создание оптимальных физиологических условий среды влагалища.
3. Восстановление нормального или максимально приближенного к норме микробиоценоза влагалища; коррекция микробиоценоза кишечника.
4. Применение десенсибилизирующих средств.
5. Проведение иммунокоррегирующей терапии [2].

Многочисленные работы последних лет свидетельствуют о том, что препаратом выбора в настоящее время считается Трихопол® (метронидазол), который эффективен против анаэробной микрофлоры [9]. В Российской Федерации Трихопол® используется для лечения различных инфекционно-воспалительных заболеваний более 40 лет, его эффективность и безопасность подтверждены большим количеством исследований [7].

Несомненно, актуальным лекарственным средством – как для врача, так и для пациента – является то, которое позволяет справиться сразу с несколькими проблемами. Именно таким препаратом является Трихопол®.

Препарат относится к группе антибактериальных препаратов, содержащих имидазольное кольцо. Метронидазол в его составе – производное 5-нитроимидазола, которое оказывает как антипротозойное, так и антибактериальное действие. Нитрогруппа молекулы, являющаяся акцептором электронов, встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробов, конкурируя с электронтранспортирующими белками (флавопротеинами и др.), что нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток. Кроме того, у некоторых видов анаэробов метронидазол обладает способностью подавлять синтез ДНК и вызывать ее деградацию.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba*

histolytica, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lamblia intestinalis*; анаэробных грамотрицательных микроорганизмов: *Bacteroides spp.* (в т.ч. *B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium spp.*; анаэробных грамположительных палочек: *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*; анаэробных грамположительных кокков: *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* [9]. Трихомонацидное действие (гибель 99% приведенных выше простейших) наблюдается при концентрации препарата 2,5 мкг/мл в течение 24 ч.

Об актуальности этого препарата в борьбе с таким простейшим, как трихомонада (*Trichomonas vaginalis*), свидетельствуют рекомендации Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), согласно которым метронидазол является средством первого выбора при лечении трихомониаза, а также бактериального вагиноза. Согласно результатам исследований нечувствительность *T. vaginalis* (возбудителя трихомониаза) к метронидазолу была зарегистрирована всего в 2–5% случаях этого заболевания в США (CDC, 2006) [11]. Это особенно важно, учитывая высокую распространенность трихомониаза во всем мире, а также взаимосвязь этого заболевания с другими инфекциями, передающимися половым путем (Smith D.S. et al., 2010). В частности, согласно современным представлениям трихомонадная инфекция повышает восприимчивость к вирусам герпеса, папилломавирусной инфекции и ВИЧ (Foma F. et al., 2003; Smith D.S. et al., 2010) [9].

В настоящее время Трихопол® – единственный в России препарат с действующим веществом метронидазол, имеющий 3 формы выпуска: таблетки 250 мг для приема внутрь, вагинальные таблетки 500 мг и раствор для внутривенного введения 0,5% – 100 мл [2].

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Трихопол

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
№ РК-ЛС-5Н/010644 от 07.12.2016 г.

Торговое название

Трихопол

Международное непатентованное название

Метронидазол

Лекарственная форма

Таблетки вагинальные 500 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – метронидазол 500 мг,
вспомогательные вещества: целлюлоза микро-
кристаллическая, повидон, кросповидон, крем-
ния диоксид коллоидный, стеариновая кислота.

Описание

Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой поверхностью, белого или светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний. Производные имидазола.
Код АТС G01AF01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Метронидазол хорошо всасывается при интравагинальном введении в виде таблеток. Метронидазол распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма. Проникает также сквозь плацентарный барьер и в молоко матери. Биологический период полураспада у взрослых с нормальной функцией почек и печени, составляет 6–8 ч. У пациентов с нарушениями функции печени период полураспада метронидазола может увеличиваться. Метронидазол метаболизируется в печени. Метронидазол и его метаболиты выводятся главным образом с мочой. Выделяется на 40–70% (около 20% в неизменной форме) через почки. Препарат можно удалить из организма путем гемодиализа.

Фармакодинамика

Трихопол – противомикробный препарат, относится к нитро-5-имидазолам и является ДНК-тропным препаратом с бактерицидным типом действия.

Механизм действия метронидазола заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели микроорганизмов. Метронидазол является противомикробным и противопротозойным средством широкого спектра действия. Препарат проявляет высокую активность в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambia intestinalis*, *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, *Helicobacter pylori*; в отношении облигатных анаэробов и (споро- и неспорообразующих) – *Bacteroides spp.* (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. distasonis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, чувствительные штаммы *Eubacterium*).

Метронидазол активен в отношении факультативной анаэробной бактерии *Gardnerella vaginalis*.

Показания к применению

- трихомонадный и неспецифический вагинит
- бактериальный вагиноз
- в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза (эндометрит, пельвиоперитонит, сальпингит, тубоовариальный абсцесс) в составе комплексной терапии

Способ применения и дозы

Одна вагинальная таблетка в сутки в течение 7–10 дней.

Лечение метронидазолом не должно продолжаться более 10 дней и повторяться чаще, чем 2–3 раза в год. Предварительно освободив таблетку от контурной упаковки при помощи ножниц (разрезать пленку по контуру таблетки), можно смочить таблетку прокипяченной охлажденной водой и ввести ее глубоко во влагалище.

Побочные действия

- зуд, жжение, боль и раздражение во влагалище; густые, белые, слизистые выделения из влагалища (без запаха или со слабым запахом), учащенное мочеиспускание, после отмены препарата – развитие кандидоза влагалища
 - ощущение жжения или раздражения полового члена у полового партнера
 - тошнота, изменение вкусовых ощущений, металлический привкус во рту, сухость во рту, снижение аппетита, спастические боли в брюшной полости, тошнота, рвота, запор или диарея
 - аллергические реакции: сыпь, зуд кожных покровов
 - головная боль, головокружение
 - лейкопения или лейкоцитоз
- Редко*
- окрашивание мочи в красно-коричневый цвет, вследствие присутствия водородородного пигмента, образующегося в результате метаболизма метронидазола

Противопоказания

- повышенная чувствительность к метронидазолу или к другим нитроимидазольным производным
- заболевания крови, лейкопения (в том числе в анамнезе)
- нарушение координации движений, органические поражения ЦНС (в том числе эпилепсия)
- печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз)
- 1 триместр беременности

Лекарственные взаимодействия

Совместим с сульфаниламидами и антибиотиками. При лечении метронидазолом следует избегать приема алкоголя (аналогично дисульфираму вызывает непереносимость алкоголя). Не следует комбинировать метронидазол с дисульфирамом, поскольку при взаимодействии этих препаратов возможно угнетение сознания, развитие психических расстройств.

При одновременном применении с варфарином и другими непрямными антикоагулянтами метронидазол усиливает их действие, что ведет к увеличению протромбинового времени. Не рекомендуется сочетать с недеполяризирующими миорелаксантами (векуроний).

Под влиянием барбитуратов возможно снижение эффекта метронидазола, так как ускоряется его инактивация в печени.

Циметидин угнетает метаболизм метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных реакций.

При одновременном приеме с препаратами лития, может повышаться концентрация последнего в плазме.

Особые указания

В случае трихомониаза рекомендуется одновременное лечение полового партнера препаратом, не зависимо от того, имеются ли у него проявления заболевания.

В период лечения препаратом рекомендуется воздерживаться от половых контактов.

Лечение метронидазолом не должно продолжаться более 10 дней и повторяться чаще, чем 2–3 раза в год.

При указаниях в анамнезе на изменения в составе периферической крови, а также при использовании препарата в высоких дозах и/или при его длительном применении необходим контроль общего анализа крови.

Метронидазол может иммобилизовать трепонемы, что приводит к ложноположительному ТР1 тесту (тесту Нельсона).

Беременность и лактация

Препарат применяют с осторожностью со II триместра беременности.

Метронидазол проникает в грудное молоко. Грудное вскармливание в период приема препарата должно быть отменено. Возобновлять грудное вскармливание следует не ранее, чем через 48 ч. после окончания приема препарата.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию движущихся механизмов

Препарат может вызвать головные боли и головокружения, что может оказать отрицательное влияние на вождение транспортного средства и обслуживание движущихся механизмов.

Передозировка

Симптомы – усиление симптомов побочных эффектов

Лечение – симптоматическое

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Фармацевтический завод «Польфарма» АО
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

Владелец регистрационного удостоверения

«Химфарм» АО, Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):
АО «Химфарм», г. Шымкент, РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН,

ул. Рашидова, б/н, т./ф.: 56-08-82

Номер телефона: +7 (7252) 56-13-42

Номер факса: +7 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: standart@santo.kz

Метронидазол быстро и почти полностью всасывается из пищеварительного тракта при приеме внутрь и распределяется во многих тканях и органах, а также биологических жидкостях (желчь, спинномозговая жидкость, слюна, семенная жидкость, вагинальный секрет, грудное молоко). Метронидазол и его метаболиты выводятся преимущественно почками (60–80%) и частично – с калом [2]. Важно помнить, что при трихомониазе курс лечения проводится одновременно обоим сексуальным партнерам, причём на время лече-

ния необходимо отказаться от половой жизни. Длительность курса лечения составляет 5–10 дней. При необходимости лечение вышеназванных протозойных инфекций Трихополом® можно повторить через 4–6 нед.

Важным преимуществом Трихопола® является также его эффективность (сильное бактерицидное действие) в отношении анаэробных бактерий. Еще одна грань применения препарата – его включение в схемы антихеликобактерной терапии при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной

кишки (в сочетании с амоксициллином – подавляет развитие резистентности к метронидазолу) [11]. При назначении людям, страдающим хроническим алкоголизмом, формирует у них отвращение к алкоголю (вызывает антабусподобный синдром).

Среди противопоказаний к применению Трихопола® – гиперчувствительность к метронидазолу, лейкопения (в т.ч. в анамнезе), органические поражения ЦНС, печёночная недостаточность, I триместр беременности и период кормления грудью. ■

Список литературы

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. – М.: Медицинская книга, 1999. – 414 с.
2. Безбах И.В. Применение структурно-резонансной терапии в восстановительном лечении больных хроническим сальпингоофоритом / И.В. Безбах // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2006. – №3. – С. 26–28.
3. Воспалительные заболевания матки и придатков / Б.И. Медведев (и др.). – Челябинск, 2001. – 278 с.
4. Генитальные инфекции / А.Н. Стрижаков (и др.). – М.: Изд. дом «Династия», 2003. – 134 с.
5. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: патогенез, диагностика и лечебная тактика / В.И. Краснопольский (и др.) // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, №1. – С. 63–68.
6. ДеЧерни А.Х., Натан Л. Акушерство и гинекология: уч. пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 216–217.
7. Саулева Т. Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение бактериального вагиноза как заболевания, передаваемого половым путем // Вісник морької медицини. – 2000. – №3. – С. 28–32.
8. Chesson H.W., Collins D., Koski K. Formulas for estimating the costs averted by sexually transmitted infection (STI) prevention programs in the United States. *Cost Eff Resour Alloc.* – 2008; 6: 10.
9. Leppälüoto P.A. Bacterial vaginosis: what is physiological in vaginal bacteriology? An update and opinion // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2011. – Vol. 90. – №12. – P. 1302–1306.
10. Simms I., Stephenson J.M., Mallinson H., et al. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect.* – 2006; 82 (6): 452–457.
11. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2011; 60 (1): 18]. *MMWR Recomm Rep.* – 2010; 59 (RR-12): 1–110.



X МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС **КАРМ-2018**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ.
ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

23-24 НОЯБРЯ АЛМАТЫ

ОТЕЛЬ RIXOS ALMATY



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА:

- Бесплодие. Современные принципы диагностики и лечения
- Организационные аспекты развития вспомогательных репродуктивных технологий. Государственная поддержка
- Беременность и роды. Состояние детей после ВРТ. Безопасное материнство
- Андрология. Диагностика и лечение мужского бесплодия, роль ВРТ
- Преимплантационная генетическая диагностика
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала.
Донорство гамет и эмбрионов. Суррогатное материнство
- Репродуктивная эндокринология. Подготовка к программам ВРТ
- Эндовидеохирургия в репродуктологии

Организатор:



Конгресс-оператор:



Партнер:



Платиновый спонсор:



Золотой спонсор:



Серебряный спонсор:



DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-27-33

Особенности течения беременности и состояния плодов у рожениц со сверххранными преждевременными родами



А.В. Лебедева¹ – врач акушер-гинеколог,

О.А. Зотова² – к.м.н., ассистент, В.И. Черняева² – к.м.н., доцент

¹ ГБУЗ КО «Кемеровский Клинический Консультативно-Диагностический Центр», Поликлиника №2, г. Кемерово

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Цель. Изучить особенности течения беременности и исходы сверххранных преждевременных родов. **Материалы и методы.** Дизайн исследования: ретроспективное типа «случай–контроль». В исследование включены 100 женщин, родоразрешенных в ГБУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л.А. Решетовой» за 2014–2015 гг. и их 100 новорожденных. I группу (наблюдения) составили 50 пациенток со сверххранными преждевременными родами (ПР) и 50 их новорожденных, II группу (сравнения) составили 50 женщин со срочными родами и 50 их новорожденных. Средний возраст пациенток I группы составил $30,66 \pm 1,90$ лет, во II группе – $29,59 \pm 1,40$ лет ($p=0,07$).

Результаты. Особенности течения беременности у женщин со сверххранными ПР являлись высокая частота угрожающего выкидыша в ранних сроках беременности (56%); дородового излития околоплодных вод (42%); предлежания плаценты (36%); многоводия (22%), бактериального вагиноза (22%); преэклампсии (8%). Особенности ведения этих пациенток являлись высокая частота применения глюкокортикоидов для профилактики РДС плода (72%); гестагенов (28%); токолитиков (8%), разгрузочного акушерского pessaria (8%). Новорожденные с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) имели закономерно меньшие антропометрические показатели, большую частоту асфиксии и, как правило, нуждались в респираторной поддержке продолжительностью в среднем 12 суток. 68% новорожденных с ЭНМТ имели врожденные пороки развития, среди которых в половине случаев регистрировались пороки сердца.

Заключение. Особенности течения беременности у женщин со сверххранными преждевременными родами являются высокая частота акушерских осложнений, а также назначения медикаментозной терапии и длительного пребывания в стационаре. Новорожденные с ЭНМТ характеризуются высокой частотой асфиксии, пороков развития и потребности в респираторной поддержке.

Ключевые слова: экстремально низкая масса тела новорожденного, врожденные пороки развития, сверххранные преждевременные роды.

A.V. Lebedeva¹ – MD, Obstetrician and Gynecologist, O.A. Zotova² – MD, PhD, Assistant Professor, V.I. Chernyaeva² – MD, PhD, Associate Professor

¹ Kemerovo Clinical Diagnostic Centre, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Pregnancy course and fetal conditions in women with extremely premature birth

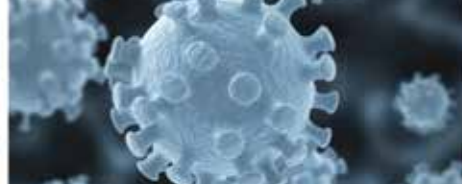
Aim. To study the course of pregnancy in women having an extremely premature labor.

Materials and Methods. We recruited 100 women who delivered in Kemerovo Regional Perinatal Centre during 2014–2015 following stratification into two equal groups ($n=50$): with extremely premature labor and with urgent delivery.

Results. Women with extremely premature labor had a high prevalence of threatened miscarriage (56%), preterm premature rupture of membranes (42%), placenta previa (36%), polyhydramnios (22%), bacterial vaginosis (22%), and preeclampsia (8%). These patients were prescribed to glucocorticoids (72%), progestogens (28%), tocolytics (8%), and cervical pessary (8%). Newborns with extremely low birth weight (ELBW) had higher prevalence of asphyxia and required a respiratory support on average of 12 days. A majority (68%) of newborns with ELBW had congenital malformations, particularly congenital heart disease (34% of newborns with ELBW).

Conclusion. Women with extremely premature labor are characterized by a high prevalence of pregnancy complications. Newborns with ELBW frequently have asphyxia, congenital malformations, and demand a longer respiratory support.

Keywords: extremely low birth weight, congenital malformations, extremely premature birth.



Введение

За последние 40 лет в мире не прослеживается тенденция к снижению числа преждевременных родов. Частота невынашивания возрастает, особенно в связи с неразвивающейся беременностью [1]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно происходит 14 870 000 преждевременных родов, около 15 миллионов детей рождаются преждевременно [1–3]. Как минимум каждый десятый ребенок (11,1%) рождается раньше положенного срока [4]. Ведущими причинами преждевременных родов являются: инфекционный процесс – 30–40%, аномалия расположения плаценты – 30,8–62,1%, преждевременное излитие околоплодных вод – 19,8%, истмико-цервикальная недостаточность с последующим пролабированием и инфицированием оболочек плодного пузыря – 14–65,3% случаев [1, 2].

На долю недоношенных детей приходится до 70% ранней неонатальной смертности и до 65–75% детской смертности [5, 6]. Перинатальная смертность при преждевременных родах составляет около 10 случаев на 1000 родившихся, а 70% потерь приходится именно на новорожденных с массой тела в диапазоне от 500 до 1000 г [7]. Мертворождаемость при преждевременных родах в 8–13 раз выше, чем при родах в срок. В структуре причин перинатальной смертности значимую долю (19–24%) составляют врожденные аномалии [7]. В европейских странах только 2% новорожденных имеют те или иные врожденные пороки развития (ВПР).

В мире, согласно данным ВОЗ, около 3% или один ребенок из 33 имеет ВПР.

В России статистика не отличается от общемировой: частота ВПР составляет примерно 3%. За 13 лет, начиная с 2000 года, частота ВПР и хромосомных аномалий в России выросла почти вдвое –

на 75,5%. Наиболее тяжелыми ВПР для ребенка, его семьи и общества считают дефекты развития нервной трубки, синдром Дауна и пороки сердца. Самыми распространенными в мире ВПР являются пороки сердца [8].

Несмотря на все усилия научного и практического акушерства, частота преждевременных родов за последнее десятилетие не снижается. При этом следует учитывать тот факт, что в последние годы увеличилось количество женщин, входящих в группу риска по развитию преждевременных родов, к которым относятся пациентки с рубцом на матке, экстрагенитальной патологией. Значительная роль в отсутствии тенденции к снижению количества преждевременных родов принадлежит широкому внедрению вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку, Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ИКСИ), стимуляция овуляции), в связи с чем выросло количество многоплодных беременностей, являющихся фактором риска преждевременного прерывания беременности. При этом заболеваемость и смертность у недоношенных детей при многоплодии в 4–11 раз выше, чем при развитии преждевременных родов одним плодом [1, 2]. Также следует отметить ухудшение экологии, увеличение количества мигрантов, что способствует повышению количества преждевременных родов.

Преждевременные роды – многофакторный процесс. Этиология и патогенез преждевременных родов до конца не изучены. Преждевременные роды в 22–27 недель беременности (масса плода от 500 до 1000 г) чаще всего обусловлены истмико-цервикальной недостаточностью, инфицированием нижнего полюса плодного пузыря и преждевременным его разрывом. Пре-

ждевременные роды при сроке гестации 28–33 недель (масса плода 1000–1800 г) и преждевременные роды при сроке гестации 34–37 недель (масса плода 1900–2500 г и более) обусловлены разнообразными причинами: возрастом женщины (до 20 лет и старше 35 лет), преэклампсией, многоплодной беременностью и др. Наибольшая частота прерывания беременности приходится на сроки 34–37 недель беременности, тогда как в сроки беременности 22–27 недель этот показатель в 12 раз ниже. Высокая заболеваемость и смертность недоношенных новорожденных отмечается в ранних сроках – 22–33 недель гестации [9].

Беременность и сами преждевременные роды сопровождаются значительным числом осложнений, а исходы для матери и плода – повышенным уровнем репродуктивных потерь. Именно преждевременные роды определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Проблема преждевременных родов приобретает огромную социальную значимость, учитывая высокую стоимость выхаживания детей низкой массы [9].

Социальный аспект проблемы преждевременных родов, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек, в настоящее время широко обсуждается, так как выхаживание глубоко недоношенных новорожденных связано с большими экономическими затратами, а также высокой долей таких детей среди инвалидов детства [10].

Проведен анализ исходов беременностей, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–36 недель в зависимости от длительности безводного периода. Выявлено, что женщины с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности и безводным периодом более 7 суток чаще страдают анемией и острыми респираторными вирусными инфекциями

Таблица 1. Особенности течения беременности у женщин со сверхранными преждевременными родами

Показатель	I группа n=50	II группа n=50	p
Профилактика РДС плода, %	72%	0%	<0,0001
Преэклампсия, %	8%	2%	0,359
Угрожающий выкидыш, %	56%	12%	<0,0001
Дородовое излитие околоплодных вод (ДИОВ), %	42%	8%	0,0002
Безводный период, мин.	572,96±315,72	324,0±90,95	0,133
Назначение токолитиков, %	8%	0%	0,126
Применение разгрузочного акушерского пессария, %	8%	2%	0,3594
Бактериальный вагиноз, %	22%	6%	0,0437
Многоводие, %	22%	0%	0,0014
Терапия гестагенами, %	28%	12%	0,0802
Предлежание плаценты, %	36%	10%	0,0044

(ОРВИ) во время настоящей беременности. Пациентки с безводным периодом более 7 суток относительно женщин с меньшей продолжительностью безводного периода характеризовались более высокой частотой оперативных родов, потребностью в респираторной поддержке новорожденных, реализацией внутриутробной инфекции в виде конъюнктивита и энцефалита. Длительность госпитализации и респираторной поддержки, а также частота врожденной пневмонии не зависели от продолжительности безводного периода. Новорожденные от женщин в группе с безводным периодом менее 2 суток относительно более продолжительного безводного периода нуждались в более продолжительной респираторной поддержке. Таким образом, подход к выбору продолжительности пролонгирования беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности должен быть индивидуальным, однако его увеличение более 7 суток должно быть строго обоснованным и проводиться под четким контролем [11].

Частота преждевременных родов в мире колеблется от 5 до 10%. Вместе с тем, в 40–50% случаев причину преждевременных родов установить не удается. Известно, что женщины с преждевременными родами составляют группу риска высоких репродуктивных потерь [9]. В последнее время осо-

бый интерес представляет поиск предикторов преждевременных родов, для того чтобы выявить группы риска по развитию этого осложнения и предупредить его развитие, что является фундаментом для данного исследования.

Цель исследования

Изучить особенности течения беременности и исходы сверхранных преждевременных родов.

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное типа «случай–контроль». В исследовании выявлено 100 женщин, родоразрешенных в ГБУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л.А. Решетовой» за 2014–2015 гг., и 100 новорожденных.

I группу (группу наблюдения) составили 50 пациенток со сверхранными ПР, II (группу сравнения) – 50 женщин, родоразрешенных в срок.

Критерии включения в I группу: сверхранные ПР (срок беременности от 22 до 28 недель), масса тела новорожденного от 500 до 1000 г; критерии исключения из I группы: срочные роды, масса тела новорожденного более 2500 граммов.

Критерии включения во II группу: срочные роды, масса тела новорожденного более 2500 граммов; критерии исключения из II группы: масса тела новорожденного менее 2500 граммов, ПР.

Исследование осуществлялось согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России №266 от 19.06.2003 г. с обязательным информированным согласием исследуемых.

Изучены данные анамнеза, особенности течения беременности, исходы родов и состояние здоровья новорожденных детей.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11), а также Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от вида распределения применялись различные алгоритмы статистического анализа. Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). По каждому признаку в сравниваемых группах определили среднюю арифметическую величину (M), ошибку (m). Проверку гипотезы о равенстве



Таблица 2. Исходы для новорожденных при сверхранных преждевременных родах

Показатель	I группа n=50	II группа n=50	p
Оценка по шкале Апгар, M±m			
На первой минуте	5,20±0,28	7,76±0,40	<0,0001
На пятой минуте	6,54±0,23	8,98±0,15	<0,0001
Частота асфиксии, %			
Тяжелая, %	42%	0%	<0,0001
Умеренная, %	58%	2%	<0,0001
Частота ВПР, %	68%	0%	<0,0001
Средний вес (г), M±m	879,5±31,11	3465,8±161,03	<0,0001
Средний рост (см), M±m	32,58±0,66	52,22±0,79	<0,0001
ИВЛ, %	76%	0%	<0,0001
Продолжительность ИВЛ, дни, M±m	12,13±5,27	0	<0,0001
Длительность лечения в отделении реанимации новорожденных, дни, M±m	27,14±7,71	0	<0,0001
Среднее пребывание в КОПЦ, дни, M±m	61,34±7,71	5,16±0,48	<0,0001

генеральных средних в двух сравниваемых группах проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Сравнение полученных результатов между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента, анализа таблиц сопряженности (χ). Нулевую гипотезу отвергли при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Особенности течения беременности у женщин со сверхранными преждевременными родами представлены в таблице 1.

Результаты проведенного исследования показали, что особенностями течения беременности, завершившейся сверхранными преждевременными родами являлись: угроза выкидыша, преэклампсия, предлежание плаценты, многоводие и бактериальный вагиноз. Особенности ведения этих пациенток предполагали профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода, терапию гестагенами, назначение токолитиков, применение разгрузочного пессария. Исходы преждевременных родов предшествовали родовое излитие околоплодных вод и длительный безводный период.

Исходы для новорожденных при сверхранных преждевременных родах показаны в таблице 2.

Новорожденные с ЭНМТ закономерно имели меньшие параме-

трические показатели (рост, вес), большую частоту асфиксии и, как правило, нуждались в респираторной поддержке продолжительностью в среднем 12 суток.

Следует обратить внимание, что 34 (68%) новорожденных группы наблюдения имели ВПР. Разновидности пороков представлены на рисунке 1.

Согласно проведенному исследованию среди пороков мочеполовой системы пиелэктазия почки встретилась в 10% случаев, подковообразная почка и атрезия тонкой и толстой кишки – в 4% случаев. Всем новорожденным было проведено оперативное лечение в объеме – удаление части толстого и тонкого кишечника в конгломерате, формирование анастомоза конец в бок, ревизия лапаростомы.

Из всех пороков сердечно-сосудистой системы 80% (20) составляет аномальная хорда левого желудочка, 12% (3) – функционирующий открытый артериальный проток, 4% (1) – врожденный кардит и 4% (1) – аортолегочная коллатераль.

Большое количество пороков развития, вероятно, связано с неполным обследованием в результате недостаточного наблюдения, отказа от прерывания беременности, низким социальным статусом женщин, наследственной патологией, неблагоприятной экологической обстановкой. Результатом этого яв-

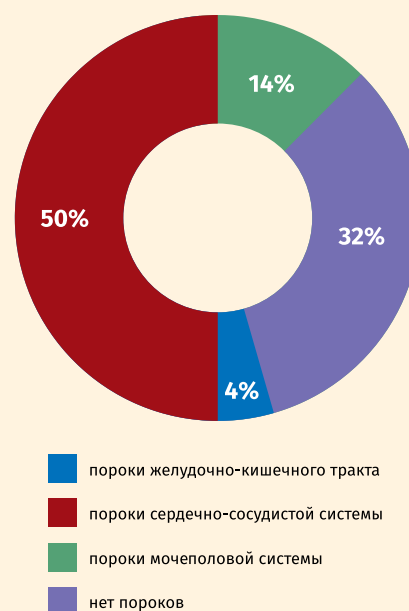


Рисунок 1. Частота врожденных пороков развития при сверхранных родах

ляются преждевременные роды и рождение недоношенных детей.

Заключение

Особенностями течения беременности у женщин со сверхранными преждевременными родами являются высокая частота серьезных акушерских осложнений, а также назначение медикаментозной терапии. Новорожденные с ЭНМТ характеризуются высокой частотой асфиксии, высокой частотой врожденных пороков развития, а также длительной потребностью в респираторной поддержке. ■

Список литературы

1. Prevention of miscarriage and premature birth in the modern world. Resolution of the Expert Council, 16th World Congress on Human Reproduction (Berlin, March 18–21, 2015). – Moscow: Status Praesens Editorial Board. Russian (Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18–21 марта 2015 года). Информационное письмо. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 4 с.).
2. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. – 2012; 379 (9832): 2162–2172.
3. Preterm birth. World Health Organization. Fact Sheet №363, November 2015. Russian (Преждевременные роды. ВОЗ. Информационный бюллетень №363, ноябрь 2015 г.).
4. Born Too Soon. The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization, 2014. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44864/8/9789244503430_rus.pdf. (Рожденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. Всемирная организация здравоохранения. 2014. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44864/8/9789244503430_rus.pdf).
5. Filkina O.M., Dolotova N.V., Andreyuk O.G., Vorobyova E.A. Morbidity of premature infants which were born with low and extremely low body mass. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. – 2010; 15 (3): 49–53. Russian (Филькина О.М., Долотова Н.В., Андреюк О.Г., Воробьева Е.А. Заболеваемость недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, к концу первого года жизни // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т. 15, №3. – С. 49–53).
6. Lashkevich E.L., Baranovskaya E.I., Nesterenko E.B., Schastnaya Y.Y. Health state of preterm infants during the first year of life. *Protection of Motherhood and Childhood*. – 2009; 2 (14): 95–97. Russian (Лашкевич Е.Л., Барановская Е.И., Нестеренко Е.В., Счастливая Ю.Ю. Состояние здоровья недоношенных детей в течение первого года жизни. Охрана материнства и детства. – 2009; №2 (14). – С. 95–97).
7. Zanko S.N. Premature birth: the horizons of action. *Status Praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*. – 2013; 2: 32–39. Russian (Занько С.Н. Преждевременные роды: горизонты активных действий // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2013; №2. – С. 32–39).
8. Ordiyanc I.M., Makaeva D.A., Ayeni D., Alieva A.A., Gahenko A.A. Cytomorphometric prediction of miscarriage of early pregnancy. *Mother and Newborn in Kuzbass*. – 2014; 2: 54–58. Russian (Ордианц И.М., Макаева Д.А., Олусола Д., Алиева Э.А., Гашенко А.А. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания ранней беременности // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – №2. – С. 54–58.).
9. Skripnichenko Iu.P., Baranov I.I., Tokova Z.Z. Statistics of the preterm births. *Journal of Human Reproduction*. – 2015; 4: 11–14. Russian (Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов. Проблемы репродукции. – 2015. – №4. – С. 11–14.).
10. Artymuk N.V., Elizarova N.N., Chernyaeva V.I., Rybnikov S.V. Outcomes of pregnancy and delivery preterm in women with premature rupture of membranes. *Mother and Newborn in Kuzbass*. Russian. – 2015; 2: 98–102. (Артымук Н.В., Черняева В.И., Рыбников С.В., Елизарова Н.Н. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – №2. – С. 98–102).
11. Artymuk N.V., Elizarova N.N., Kolesnikova N.B., Pavlovskaya D.V., Chernyaeva V.I. Peculiarities of pregnancy and delivery, the state of newborns in case of premature rupture of membranes and preterm pregnancy. *Gynecology*. – 2016; 1 (18): 64–67. Russian (Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Колесникова Н.Б. Особенности беременности, родов и состояния новорожденных при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности // Гинекология. – 2016. – №1 (18). – С. 64–67.).
12. Ryabinkina T.S. Save our souls, there is an epidemic of congenital heart disease!. *Status Praesens*. – 2015; (1–24): 94–101. Russian (Рябинкина Т.С. SOS! «Эпидемия» ВПП! Status Praesens. – 2015. – №1 (24). – С. 93–101.).

Впервые опубликовано в журнале «Фундаментальная и клиническая медицина», Том 2, №4, 2017 г., стр. 27–33



УДК 618.39-059-08:615.357

Эффективность комбинированного применения сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона в терапии угрозы преждевременных родов



О.В. Голяновский, А.М. Рубинштейн, М.А. Бачинская
Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье представлены современные данные об особенностях этиологии и патогенеза, клиники и терапии угрозы преждевременных родов. Приведены результаты клинического исследования эффективности комбинированной терапии сублингвальной и вагинальной формами микронизированного прогестерона угрозы преждевременных родов в сроке 22–30 недель.

Ключевые слова: угроза преждевременных родов, сублингвальная форма микронизированного прогестерона (Лютеина), вагинальная форма микронизированного прогестерона, масляный прогестерон.

Преждевременные роды – одна из самых острых проблем современного акушерства. Несмотря на все наработки мировой и отечественной медицинской общности, частота этой патологии не снижается и составляет 6–12% в развитых странах, в целом по Украине этот показатель достигает 12%, а по данным некоторых специализированных перинатальных центров показатель частоты преждевременных родов приближается к 31% [2, 8]. Ежегодно в мире рождается 12–15 млн. недоношенных детей, а частота ante-, intra- и перинатальной смертности среди недоношенных новорожденных в 15–30 раз превышает этот показатель для детей, рожденных в срок. Примерно 50% недоношенных новорожденных остаются глубокими инвалидами (проявления респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, тяжелой ретинопатии и др.) [10, 11].

Преждевременными считают роды со спонтанным началом, прогрессированием родовой деятельности и рождением плода массой более 500,0 г в сроках беременности от 22 недель до 36 недель + 6 суток [4]. В процессе преждевременных родов выделяют 2 этапа: угроза преждевременных родов и собственно начавшиеся преждевременные роды. Уделяя внимание предупреждению и терапии преждевременных родов, акушеры-гинекологи, прежде всего, стараются вовремя профилактировать и лечить угрозу преждевременных родов.

Преждевременные роды рассматривают как «большой акушерский синдром», в реализации которого принимает участие ряд факторов: инфекционно-воспалительный процесс, плацентарная дисфункция, истмико-цервикальная недостаточность, тромбофилии, иммунные реак-

ции, экстрагенитальная патология, нейроэндокринные нарушения, большинство из которых сопровождаются прогестероновой недостаточностью. Многофакторность этой патологии определенным образом объясняет отсутствие единого высокоэффективного алгоритма профилактики и лечения преждевременных родов [5].

На сегодняшний день план лечения беременных с угрозой преждевременных родов включает следующие пункты [4, 7]:

1. Токолитическая и спазмолитическая терапия.
2. Профилактика респираторного дистресс-синдрома плода.
3. Гормонотерапия препаратами прогестерона.
4. Метаболическая и дезагрегантная терапия.
5. Фоновая терапия в зависимости от соматической патологии беременной.

Согласно последним данным, прогестерон подавляет экспрессию генов, отвечающих за сократительную активность миометрия, и активирует гены, участвующие в синтезе оксида азота – мощного эндогенного миорелаксанта. Кроме того, прогестерон препятствует преждевременному сокращению шейки матки и блокирует образование в миометрии межклеточных контактов, необходимых для обеспечения полноценных скоординированных сокращений. Прогестерону присуще мощное нейрорепрессивное действие, которое проявляется системной противовоспалительной активностью; он является антагонистом простагландина F_{2α}.

Токोलитическое свойство в основном присуще природным метаболитам натурального прогестерона (5b-прегнанолону, 5b-прегнандиолу, 5b-прегнандиону), которые образуются при взаимодействии прогестерона с ферментом 5b-редуктазой и создают максимально сильный и полный токолитический эффект. Взаимодействие с ферментами возможно только при полной идентичности эндогенного прогестерона, поэтому синтетические аналоги прогестерона не имеют таких свойств [3, 6].

Однако, микронизированный прогестерон (МП), синтезированный из растительного сырья – экзогенный аналог гормона желтого тела, полностью идентичен натуральному и имеет все его свойства. В процессе микронизации небольшие кристаллы синтезированного прогестерона добавляют к длинным цепям жирных кислот, что улучшает абсорбцию и биодоступность прогестерона за счет увеличения площади поверхности и контакта со слизистыми оболочками.

Фармакокинетика и фармакодинамика прогестерона, а значит и изученные эффекты, зависят от способа введения препарата. При внутримышечном пути введения наблюдаются сверхфизиологические плазменные концентрации прогестерона. *Пероральное применение обнаруживает быстрое по-*

*вышение плазменных концентраций с последующим постепенным их снижением. Кроме того, при этих способах введения имеет место эффект первого прохождения гормона через печень с образованием нескольких биологически активных метаболитов. При вагинальном введении достигают стабильных плазменных концентраций и постоянных концентраций в тканях – так называемый эффект первого прохождения через матку с направленным воздействием на эндометрий, кроме того, наблюдают минимальный риск возникновения системных эффектов. **Сублингвальная форма** дает возможность достичь самого быстрого эффекта, отсутствует первичный метаболизм гормона в печени, а значит, не теряется его концентрация и, таким образом, эта форма введения имеет наименее длительный период полувыведения [1, 3]. Хотя следует отметить, что фундаментальных исследований применения сублингвальной формы МП в случае угрозы преждевременных родов не проводили.*

На сегодняшний день, по нашим данным, оптимальной является следующая комбинация различных форм введения прогестерона: лечение в острый период целесообразно начинать с сублингвальной формы, а после регресса клинической симптоматики и достижения подходящей для данного срока беременности концентрации гормона в плазме крови, при отсутствии проявлений кольпита, следует перевести пациентку на применение вагинальной формы.

В рекомендациях Европейского общества акушеров-гинекологов за 2011 г. в случае высокого риска преждевременных родов рекомендовано назначение вагинальной формы прогестерона с начала II и в течение III триместра беременности. Society for Maternal-Fetal Medicine в своих рекомендациях за 2012 г. также рекомендует применение вагинального прогестерона с момента установления диагноза угрозы преждевременных родов и до 36-й недели гестации при длине шейки

матки ≤20 мм (даже у бессимптомных женщин без преждевременных родов в анамнезе).

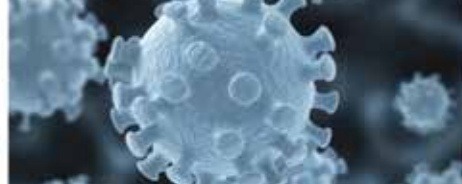
В ходе исследования R. Romero и соавт. (2012) установлено, что на фоне применения вагинального МП риск преждевременных родов в сроке до 33 недель снизился на 42%, кроме того, достоверно снизились показатели частоты заболеваемости/смертности новорожденных, развития респираторного дистресс-синдрома, потребности в искусственной вентиляции легких и др. [9]. Подобные результаты получили в своих исследованиях специалисты Американской ассоциации акушеров-гинекологов – применение натурального прогестерона вагинально уменьшает частоту респираторного дистресс-синдрома новорожденных на 52–61% [12]. Интересными также являются итоги многоцентрового международного исследования PREGNANT, которые свидетельствуют о том, что использование МП снижает частоту преждевременных родов и респираторного дистресс-синдрома новорожденных [13].

Однако, несмотря на доказанную в ряде клинических исследований высокую эффективность терапии препаратами прогестерона угрозы преждевременных родов, вопросы о назначении препаратов МП, о наиболее оптимальной форме введения препарата и продолжительности лечения остаются дискуссионными.

Цель исследования: изучить эффективность применения сублингвальной и вагинальной форм препарата МП (Лютеина, Адамед, Польша) в комплексной терапии угрозы преждевременных родов.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 60 беременных с угрозой преждевременных родов в сроке беременности 22–30 недель, которые были госпитализированы и получили терапию на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №1 НМАПО имени П.Л. Шупика.



Отбор пациенток для исследования проводили по следующим критериям:

1. УЗ-признаки:

- повышение тонуса миометрия;
- длина шейки матки менее 20 мм;
- отсутствие предварительно диагностированной истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН).

2. Клинические признаки:

- боль ноющего, давящего, схваткообразного характера внизу живота, в пояснице;
- мажущие кровянистые выделения из половых путей;
- повышенный тонус матки.

3. Снижение уровня прогестерона в плазме крови.

4. Отсутствие сопутствующих акушерско-гинекологических (рубец на матке, порок развития матки, предварительно диагностированная ИЦН) и экстрагенитальных патологий.

Все пациентки были разделены на 2 группы:

I группа – 30 беременных, которые в течение первых суток получали магниевую токолитическую терапию: $MgSO_4$ 25% 20 мл + Sol. NaCl 0,9% 200 мл; гормональную терапию – сублингвальная форма МП (Лютеина) 100 мг ч/з 6 ч., трижды, вместе с третьим приемом сублингвальной формы беременные вводили вагинальную форму МП – 100 мг; системную противовоспалительную терапию – ректальные свечи с диклофенаком 50 мг два раза в сутки. На вторые сутки беременные получали магниевую токолитическую терапию: $MgSO_4$ 25% 20 мл + Sol. NaCl 0,9% 200 мл; гормональную терапию – вагинальную форму МП – 150 мг два раза в сутки; системную противовоспалительную терапию – ректальные свечи с диклофенаком 50 мг два раза в сутки. На третьи сутки беременные получали гормональную терапию – вагинальную форму МП – 150 мг два раза в сутки; комбинированный препарат магния лактата дигидрата

(470 мг) и пиридоксина гидрохлорида (5 мг) по 2 таблетки три раза в сутки; системную противовоспалительную терапию – ректальные свечи с диклофенаком 50 мг два раза в сутки. На 4–7-е сутки беременные получали гормональную терапию – вагинальную форму МП – 100 мг два раза в сутки; комбинированный препарат магния лактата дигидрата (470 мг) и пиридоксина гидрохлорида (5 мг) по 2 таблетки три раза в сутки; системную противовоспалительную терапию – ректальные свечи с диклофенаком 50 мг при наличии болевых ощущений.

II группа – 30 беременных, которые в течение первых двух суток получали магниевую токолитическую терапию: $MgSO_4$ 25% 20 мл + Sol. NaCl 0,9% 200 мл; гормональную терапию – 2,5% раствор масляного прогестерона 2 мл с внутримышечным путем введения один раз в сутки; системную противовоспалительную терапию – ректальные свечи с диклофенаком 50 мг три раза в сутки. На третьи сутки беременные получали гормональную терапию – 2,5% раствор масляного прогестерона 2 мл с внутримышечным путем введения один раз в сутки; комбинированный препарат магния лактата дигидрата (470 мг) и пиридоксина гидрохлорида (5 мг) по 2 таблетки три раза в сутки; системную противовоспалительную терапию – ректальные свечи с диклофенаком 50 мг два раза в сутки. На 4–7-е сутки беременные получали гормональную терапию – 2,5% раствор масляного прогестерона 1 мл с внутримышечным путем введения один раз в сутки; комбинированный препарат магния лактата дигидрата (470 мг) и пиридоксина гидрохлорида (5 мг) по 2 таблетки три раза в сутки; системную противовоспалительную терапию – ректальные свечи с диклофенаком 50 мг при наличии болевых ощущений.

Все пациентки обеих групп получили профилактику РДС плода 24 мг дексаметазона внутримышечно (6 мг ч/з 12 ч. 4 раза).

Отмену гормональных препаратов прогестерона проводили с 8-го дня постепенно, под контролем УЗИ, в соответствии с клиническим состоянием беременной. В случае выявления укорочения шейки матки до 20 мм и более мы рекомендовали беременным продолжить применение вагинальной формы МП (50–100 мг два раза в сутки) до 34 недели беременности с дальнейшим постепенным снижением дозы и отменой препарата.

В ходе исследования изучали следующие параметры:

I. Особенности гинекологического и акушерского анамнезов.

II. Жалобы.

III. Лабораторные показатели:

- 1) общий анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- 2) общий анализ мочи;
- 3) уровень прогестерона в плазме крови;
- 4) уровни электролитов Mg^{++} и Ca^{++} в сыворотке крови;
- 5) АЛТ, АСТ, ЛФ, общий билирубин, непрямой билирубин, общий белок, альбумины;
- 6) коагулограмма: количество тромбоцитов, АЧТВ, фибриноген, фибрин, тромбиновое время;
- 7) вагинальный мазок на микрофлору.

IV. УЗ-показатели:

- 1) длина шейки матки;
- 2) состояние внутреннего зева (диаметр, мм);
- 3) тонус миометрия.

V. Особенности течения родов и послеродового периода:

- 1) способ родоразрешения;
- 2) срок родоразрешения;
- 3) осложнения в родах;
- 4) оценка новорожденного на 1-й и 5-й минуте по шкале Апгар;
- 5) осложнения со стороны новорожденного.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью офисных программ «Microsoft Excel» с использованием основных статистических методов расчета. Достоверность разности средних значений определяли с ис-

числением t-критерия Стьюдента, сравнение выборок, содержащих качественные признаки, проводили по коэффициенту Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Группы женщин были репрезентативными по возрасту, месту жительства, социальному статусу, по состоянию соматического здоровья и паритету (табл. 1).

Достоверной разности частоты преждевременных родов в анамнезе в обеих группах исследования не наблюдали.

Во время госпитализации практически все беременные в обеих группах исследования жаловались на ноющие и/или схваткообразные боли внизу живота и/или в пояснице, в I группе мажущие кровянистые выделения из половых путей наблюдали 33,3% беременных, этот показатель достоверно не отличался во II группе исследования и составил 40,0% (рис. 1).

В процессе лечения мы наблюдали быстрый регресс клинической симптоматики в I группе исследования, так на третьи сутки лечения болевые ощущения отмечали 40% женщин, в то же время во II группе этот показатель был достоверно выше ($p < 0,01$) и составлял 66,7%. Полученные результаты мы связываем с быстрым действием сублингвальной, а затем поддерживающим действием вагинальной форм МП, по сравнению с умеренными темпами всасывания масляного прогестерона с ягодичной мышцы. На пятые сутки клиническая симптоматика сохранялась у 10,0% беременных I группы и 26,7% пациенток II группы. На седьмые сутки жалобы у пациенток обеих групп отсутствовали.

Воспалительные изменения по результатам общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определения СОЭ отсутствовали у всех беременных в обеих группах исследования, значение абсолютного количества лейкоцитов $12,0 \times 10^9 / л$ считали верхней границей нормы для II–III триместров беременности. Также ни у одной из пациенток мы не наблюдали проя-

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Характеристика	I группа, n ₁ =30	II группа, n ₂ =30
Возраст, лет	29,5±9,5	29±7,5
Жители города, %	60,0	56,7
Жители села, %	40,0	43,3
Работающие, %	36,7	33,3
Домохозяйки, %	63,3	66,7
Курящие, %	3,3	6,7
Первородящие, %	43,3	50,0
Повторнородящие, %	56,7	50,0
Преждевременные роды в анамнезе, %	26,7	20,0

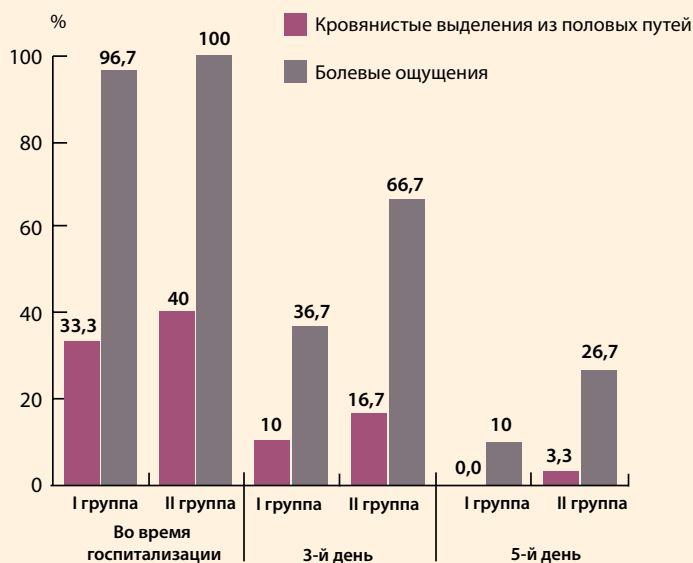


Рисунок 1. Динамика проявлений основных жалоб в группах исследования

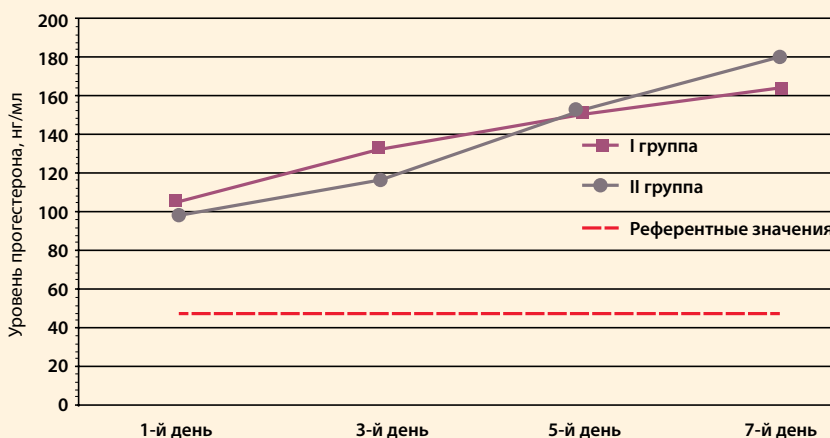
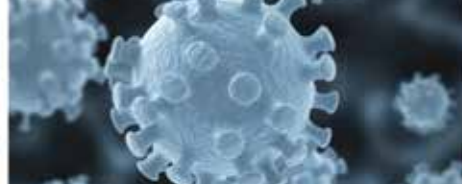


Рисунок 2. Концентрация прогестерона в плазме крови

влений воспаления мочевой системы по данным общих анализов мочи. У 16,7% пациенток I группы и 20,0% пациенток II группы был диагностирован кандидозный кольпит, этим пациенткам соответ-

ственно была назначена местная интравагинальная антимикотическая терапия, которая не совпадала по времени с основным лечением.

Средние уровни концентрации прогестерона на момент госпита-



лизации в обеих группах исследования не имели достоверных различий. Во время лечения была замечена интересная тенденция: уровни прогестерона во II группе на третьи сутки имели меньший прирост, чем в I группе, однако на пятые и седьмые сутки именно во II группе мы фиксировали более высокие уровни концентрации прогестерона в плазме крови (рис. 2).

Полученные результаты можно объяснить более длительным всасыванием масляного прогестерона именно при внутримышечном введении с последующим образованием пиковой концентрации в плазме крови, в то время как вагинальная форма МП обеспечивает первичное прохождение и пиковую концентрацию гормона в матке.

Уровни электролитов Mg^{++} и Ca^{++} в сыворотке крови беременных обеих групп не имели достоверных различий и существенно не изменялись в течение всей терапии.

При проведении биохимического исследования крови уровни показателей печеночных проб (АЛТ, АСТ, общий билирубин, непрямой билирубин, общий белок) и коагулограммы (АЧТВ, фибриноген, фибрин, тромбиновое время) в обеих группах исследования находились в рамках референтных значений, а значит можно утверждать, что

нарушения функции печени отсутствовали у всех женщин обеих групп.

Во время госпитализации всем беременным было проведено ультразвуковое исследование по вагинальной методике с проведением цервикометрии. Согласно результатам цервикометрии было сформировано три условных диапазона; длина шейки матки более 25 мм и закрытый внутренний зев свидетельствовали об отсутствии органических изменений со стороны шейки матки. В I группе у 56,7% пациенток наблюдали длину шейки матки менее 25 мм, у 83,3% пациенток – закрытый внешний зев или диаметр наружного зева менее 3 мм. Эти показатели во II группе не имели достоверных различий и составляли 46,7% и 90,0% соответственно. Повышенный тонус матки по данным эхоскопического исследования имели 100% пациенток обеих групп (табл. 2).

Результаты наружного акушерского и вагинального исследований у пациенток обеих групп при госпитализации полностью совпадали с результатами УЗИ и характером жалоб беременных.

Основными УЗ-признаками эффективности проведенной терапии считали отсутствие прогрессирования укорочения шейки матки, увеличение диаметра внутреннего

зева и исчезновение гипертонуса матки. В I группе на третьи сутки у 6,7% пациенток длина шейки матки уменьшилась до 20–25 мм, а у 3,3% диаметр внутреннего зева увеличился >3 мм. Во II группе эти показатели были несколько хуже, так у 13,4% длина шейки матки составила менее 25 мм, а у 10,0% шейка матки стала короче 20 мм. На пятые и седьмые сутки мы не наблюдали прогрессирования клинической симптоматики в I группе пациенток, однако во II группе количество женщин с длиной шейки матки 15–20 мм увеличилось еще на 10,0%. Более высокую эффективность и более быстрый эффект лечения в I группе можно объяснить уникальным свойством именно вагинальной формы МП накапливаться непосредственно в тканях, противодействовать сокращениям матки и сохранять структуру шейки матки.

Темпы восстановления нормального тонуса миометрия в I группе также были более быстрыми, чем во II.

Во время дальнейшего наблюдения было установлено, что у женщин I группы роды в сроке 37 недель и более произошли у 83,3%, в частности, в сроке 40–42 недель у 16,7%. Из них у 16,7% беременных родоразрешение осуществлялось путем кесарева сечения в связи с

Таблица 2. Результаты УЗ-диагностики в группах исследования

УЗ-признак	Частота проявления УЗ-признака в группах исследования, %							
	I группа, $n_1=30$				II группа, $n_2=30$			
	на момент госпитализации	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки	на момент госпитализации	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
<i>Длина шейки матки</i>								
>25 мм	56,7	50,0	50,0	50,0	46,7	33,3	26,7	26,7
20–25 мм	23,3	30,0	30,0	30,0	30,0	33,3	30,0	30,0
15–20 мм	20,0	20,0	20,0	20,0	23,3	33,3	43,3	43,3
<i>Состояние внутреннего зева</i>								
Закрыто, $d < 3$ мм	83,3	80,0	80,0	80,0	90,0	80,0	73,3	73,3
$d > 3$ мм	16,7	20,0	20,0	20,0	10,0	20,0	26,7	26,7
<i>Тонус миометрия</i>								
N	0	46,7	73,3	100,0	0	30,0	50,0	100,0
^	100,0	53,3	26,7	0	100,0	70,0	50,0	0

дистрессом плода в родах – 10%, преждевременным отслоением нормально расположенной плаценты – 3,35%, дистоцией шейки матки в родах – 3,35%. Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) наблюдали в 20,0% случаев.

Во II группе роды в сроке доношенной беременности произошли у 53,3%, родоразрешение путем кесарева сечения произошло у 10% в связи с дистрессом плода в родах. ПРПО наблюдали в 23,3% случаев.

По шкале Апгар на первой минуте новорожденные I группы имели оценку $6,4 \pm 1,6$, II группы – $6,1 \pm 1,9$; на пятой минуте новорожденные I группы имели оценку $7,5 \pm 1,5$ балла, II группы – $7,0 \pm 1,8$ балла.

Преждевременные роды в I группе наблюдали у 16,7% женщин в сроках 32–37 недель, роды протекали консервативно, новорожденные были оценены на 1-й минуте в $5,0 \pm 1,0$ балла и на 5-й минуте – $6,0 \pm 1,0$ балла по шкале Апгар. Во II группе преждевременные роды наблюдали достоверно чаще ($p < 0,05$), у 46,7% пациенток, в сроках

30–37 недель у 26,7% женщин были проведены консервативно, оперативное родоразрешение проведено в связи с преждевременным отслоением плаценты в 2 случаях. Новорожденные были оценены на 1-й минуте в $4,0 \pm 1,0$ балла и на 5-й минуте – $6,0 \pm 1,0$ балла по шкале Апгар.

Полученные результаты свидетельствуют о лучших перинатальных перспективах у пациенток, получавших комбинированную терапию угрозы преждевременных родов сублингвальной и вагинальной формами МП по сравнению с беременными, получавшими внутримышечные инъекции 2,5% масляного раствора прогестерона.

В ходе исследования, благодаря высококвалифицированной работе медицинского персонала, мы не наблюдали побочных эффектов и осложнений терапии в обеих группах исследования.

Выводы

1. Использование сублингвальной формы микронизированного прогестерона и препаратов

магния в период выраженной клинической симптоматики угрозы преждевременных родов позволяет получить максимально быстрый терапевтический эффект и предотвратить дальнейшее прогрессирование структурных изменений со стороны шейки матки.

2. Комплексная терапия угрозы преждевременных родов с использованием сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона, препаратов магния, нестероидных противовоспалительных препаратов обладает высокой эффективностью терапевтического действия и может быть рекомендована для широкого использования в родовспомогательных учреждениях.

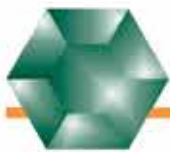
3. Применение вагинальной формы МП в терапии угрозы преждевременных родов и в качестве вторичной профилактики преждевременных родов у женщин с укороченной шейкой матки (менее 20,0 мм) достоверно уменьшает долю преждевременных родов и улучшает перинатальные исходы. ■

Список литературы

1. Инструкция по применению препарата Лютеина.
2. Каминский В.В. Токолитическая терапия: новые возможности / В.В. Каминский, С.И. Жук // *Жіночий лікар*. – 2008. – №6. – С. 3.
3. Майоров М.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике // *Провизор*. – 2004. – №7. – С. 26–29.
4. Приказ Минздрава Украины от 31.12.2004 года №676 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи» раздел «Преждевременные роды» и изменения к нему №624 от 03.11.2008 г.
5. Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M. et al. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births // *Am. J. Public Health*. – 1998. – Vol. 88. – P. 233–238.
6. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth, *The Lancet*. – 2008; 371 (9606): 75–84.
7. Management of preterm labor. Practice Bulletin No.127. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. – 2012; 119: 1308–13.
8. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and The World Bank. Geneva: World Health Organization. – 2007.
9. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2012. – Vol. 206, №2. – P. 124.e1–19.
10. Saigal S., Hoult L.A., Streiner D.L. et al. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 105, №2. – P. 325–331.
11. Tyson J.E., Prarikh N.A., Langer J. et al. Intensive care for extreme prematurity: moving beyond gestational age // *N. Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 358, №16. – P. 1672–1681.
12. Use of progesterone to reduce preterm birth/American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. – 2008; 112: 963–5.
13. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. S.S. Hassan, R. Romero, D. Vidyadhari et al. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – July 2011. – Vol. 38, Is. 1. – P. 18–31.



ПРОГЕСТЕРОН
ДЛЯ
СУБЛИНГВАЛЬНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ
50МГ



Лютеина

Прогестерон

- Угроза выкидыша
- Профилактика угрозы выкидыша
- Привычное невынашивание
- Программа ЭКО
- Бесплодие

Показания к применению:

нарушения менструального цикла, спровоцированные эндогенным дефицитом прогестерона; вторичная аменорея; предменструальный синдром; функциональные кровотечения из половых путей; не созревание желтого тела; ановуляторные циклы; в качестве вспомогательной терапии при лечении бесплодия, например, при ЭКО и других методиках вспомогательного оплодотворения; при привычных и угрожающих выкидышах на фоне эндогенного дефицита прогестерона; профилактика эндометриоза у женщин, принимающих эстрогены (например, при гормональной заместительной терапии)

Способ применения и дозы:

При нарушениях менструального цикла и предменструальном синдроме: назначают под язык 50 мг прогестерона 3-4 раза в сутки, в течение 3-6 последовательных циклов;

Для профилактики роста эндометрия (при гормональной заместительной терапии) в сочетании с эстрогенами: чаще всего назначается 50 мг прогестерона под язык 3-4 раза в сутки. При непрерывной последовательной схеме препарат применяется в течение последних 12-14 дней 28-дневного цикла. При сложной непрерывной схеме препарат принимается ежедневно без перерыва.

В прогестероновой пробе при вторичной аменорее назначают: под язык в дозе 50 мг 3-4 раза в сутки. Кровотечение (менструация) должно наступить в течение 7-10 дней со дня прекращения лечения;

При привычных и угрожающих выкидышах, ановуляторных и индуцированных циклах: 100 мг прогестерона под язык 3 - 4 раза в сутки.

В случае привычных выкидышей применение прогестерона: следует начинать в цикле, в котором планируется наступление беременности, и даже раньше. Следует его продолжать непрерывно примерно до 18 - 20 недель беременности.

При программах ЭКО (экстракорпорального оплодотворения) применяется: от 100 до 150 мг прогестерона под язык 3 - 4 раза в сутки.

Побочные действия:

сонливость, нарушения концентрации внимания, чувство страха, депрессия, тошнота, головные боли и головокружение.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к прогестерону или другим компонентам препарата; не диагностированные кровотечения из половых путей; тяжелая печеночная недостаточность; холестатический гепатит.

Лекарственные взаимодействия:

При совместном применении препарата усиливает действие диуретиков, гипотензивных лекарственных средств, иммунодепрессантов, антикоагулянтов. Уменьшает лактогенный эффект окситоцина.

Применение в детском возрасте:

назначение препарата детям и подросткам до 18 лет противопоказано.

Применение в период беременности и лактации:

не рекомендуется назначение препарата во II-III триместре беременности и кормящим матерям.

Условия отпуска из аптек:

По рецепту

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польфа» в РК, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 150, БЦ «Кадам Инвест», 9 этаж
Тел/факс: +7 (727) 277 69 77.

РК-ЛС-5 №020506 от 18.04.2014г. до 18.04.2019г.

УДК 618.396

Прогнозирование преждевременных родов: текущее состояние и перспективы



М.А. Мамедова – к.м.н., ассистент,
В.Ф. Беженарь – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой,
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Преждевременные роды являются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на современные достижения в акушерстве и неонатологии, в развитых странах растет уровень преждевременных родов. По-прежнему остается проблема разработки достоверных прикроватных диагностических методик, позволяющих составить прогноз преждевременных родов и провести профилактические мероприятия.

Проведенный обзор современной литературы показал, что цервикальный фетальный фибронектин (fFN), альфа-фетопротеин, С-реактивный белок и интерлейкин-6 могут иметь общую хорошую диагностическую точность при выявлении беременностей, подверженных риску преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, фетальный фибронектин (fFN), калиевый ионный канал hERG, альфа-фетопротеин, С-реактивный белок, интерлейкин-6.

M.A. Mamedova – PhD, assistant, V.F. Bezhenar – DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Predicting premature birth: current status and prospects

Premature birth is one of the main causes of perinatal morbidity and mortality. Despite modern achievements in obstetrics and neonatology, the level of preterm labor is growing in developed countries. There is still a problem of developing reliable bedside diagnostic techniques that allow you to forecast premature births and carry out preventive measures.

A recent review of modern literature has shown that cervical fetal fibronectin (fFN), alpha-fetoprotein, C-reactive protein and interleukin-6 can have a generally good diagnostic accuracy in detecting pregnancies at risk of premature birth.

Keywords: premature birth, fetal fibronectin (fFN), potassium ion channel hERG, alpha-fetoprotein, C-reactive protein, interleukin-6.

Преждевременные роды (ПР) являются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на современные достижения в акушерстве и неонатологии, в развитых странах растет уровень ПР. Выявлены многочисленные факторы риска, связанные с ПР, однако, по-прежнему невозможно предсказать начало родовой деятельности, независимо от того, идет ли речь о срочных родах или преждевременных. В последнем случае это, вероятно, связано с многофакторной этиологией преждевременных родов.

Обнаружение новых биомаркеров, которые могли бы достоверно

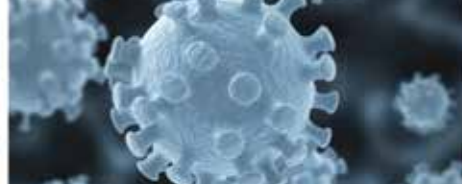
идентифицировать начало преждевременных родов, может позволить своевременно улучшить материнские и фетальные исходы путем медицинского вмешательства.

Текущие скрининговые тесты для прогнозирования спонтанных преждевременных родов можно разделить на три общие категории:

- оценка факторов риска;
- измерение шейки матки;
- биохимические маркеры.

Говоря о биомаркерах, следует отметить, что прямое изучение гестационной ткани (например, эпителия влагалища, шейки матки, эндометрия, миометрия, плаценты и оболочек плода) может обеспечить

точной информацией о состоянии беременности и имеющихся осложнениях. Так, ученым из Австралии впервые удалось обнаружить «переключатель» электрических сигналов в мышечных волокнах матки, который контролирует ее сокращения во время родов [1]. Исследуя образцы биопсии мышц матки, взятые у 70 женщин, исследователи из университета Monash в Мельбурне определили, что калиевый ионный канал hERG посылает электрические сигналы для уменьшения маточных сокращений. Они применили используемые при исследованиях на сердечных мышцах дофетилид и E-4031 для блокады hERG, оказав тем самым влияние



на сократительную способность мышц матки. По словам исследователей, для начала родовой активности необходимо, чтобы этот канал был закрыт. Для этого к каналу должен присоединиться особый белок-ингибитор.

Исследования проводились только при доношенных сроках беременности. Они также установили, что у беременных женщин с избыточным весом и ожирением работа этого «переключателя» нарушается, что может объяснить высокую частоту кесаревых сечений в этой группе рожениц.

Однако более доступными для прогнозирования преждевременных родов являются биологические жидкости – цельная кровь/сыворотка/плазма, моча, слюна, амниотическая и цервикагогинальная жидкости (CVF). Они содержат большое количество белков и метаболитов, концентрация которых может характерно меняться в ответ на беременность и неблагоприятные состояния беременности. Поэтому исследованиям этих жидкостей, скорее всего, будут отдавать предпочтение при создании быстрого биометрического прикроватного теста для прогнозирования преждевременных родов [2–12].

Амниотическая жидкость

Несмотря на то, что геном и протеома амниотической жидкости были широко исследованы, особенно в контексте хромосомной аномалии или инфекции плода, отбор проб амниотической жидкости (амниоцентеза) вряд ли станет обычной практикой исключительно с целью прогнозирования преждевременных родов. Действительно, процедура сама по себе может ускорить преждевременные роды, а также потенциально вызвать травму и инфекцию плода. При отсутствии интра-амниотической инфекции несколько белковых биомаркеров в амниотической жидкости, включая интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-16, интерферон-гамма-индуцируемый

белок 10 (CXCL10), аннексин A2 (ANXA2) и другие провоспалительные белки (CXCL11, ADAM8, SLPI, sICAM1, и vICAM1), были найдены и могли быть связаны с увеличением частоты преждевременных родов, но в других исследованиях не удалось подтвердить полученные некоторые выводы. При прогнозировании ни один биомаркер, взятый изолированно, как представляется, не обеспечивает адекватной прогнозной эффективности и обладает низкой чувствительностью и/или специфичностью [13–18].

Слюна

Исследовался слюнной прогестерон как биомаркер преждевременных родов [19]. Низкая концентрация прогестерона в слюне, выявленная между 24 и 34 неделями беременности, была характерна для женщин с риском ранних преждевременных родов (<34 недель беременности). Это исследование было проведено у женщин с одноплодной беременностью и, по крайней мере, с одним фактором риска для преждевременных родов. В этой же группе женщин был проанализирован фетальный фибронектин (fFN) на 24 и 27 неделях беременности. Корреляции между содержанием fFN и слюнным прогестероном не наблюдалось. Другие авторы [20, 21] также подтвердили возможность использования измерения слюнного прогестерона в качестве предиктора развития преждевременных родов.

Моча

Данные исследования химических биомаркеров преждевременных родов в моче являются недостаточными [22]. За исключением скрининга беременных женщин на наличие бессимптомной бактериемии, где лечение антибиотиками снижает риск преждевременных родов, опосредованных инфекцией [23]. Малоизвестно о конкретных медиаторах воспаления, которые могут вызвать спонтанные преждевременные роды.

Кровь (сыворотка или плазма)

Кровь легкодоступна и ее исследование является минимально инвазивным. Однако относительно большой объем крови и удаленность от гестационных тканей предполагают, что химические биомаркеры, связанные с преждевременными родами, могут быть разбавлены среди тысяч других белков сыворотки/плазмы. Тот факт, что многие белки, полученные из гестационных тканей, также находятся в периферическом кровообращении, может дополнительно исказить любую осмысленную интерпретацию их обилия по отношению к преждевременным родам.

Несмотря на эти проблемы, исследователи продолжают искать в крови биомаркеры, которые могут быть полезными предикторами родов. Хороший диагностический результат дало исследование альфа-фетопротеина.

При помощи технологии xMAP-мультиплексирования измерялось содержание 27 белков у женщин с угрозой преждевременных родов. Несколько белков были существенно дифференцированы (интерлейкин-10 (IL-10), растворимый рецептор интерлейкина-6 альфа (sIL6R), фактор некроза опухоли бета (LTA), макрофагальный воспалительный белок-1 альфа (CCL3), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP9), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (CSF2) и растворимый рецептор фактора некроза опухоли I (sTNF R1A)). Однако измерение длины шейки матки обеспечивало большее прогнозируемое отношение шансов, чем любой отдельный из исследованных биохимических маркеров.

Также проводилось исследование крови на определение содержания генов, которые предрасполагают к преждевременным родам [24, 25]. Авторы обследовали 2000 канадских женщин с беременностями низкого риска.

Затем они идентифицировали шесть генов из 21 000, которые могут быть использованы для создания быстрого анализа крови на преждевременные роды. В настоящее время ученые планируют провести это же исследование у 3000 женщин в течение 3–4 лет.

Цервикагинальная жидкость

Цервикагинальная жидкость (CVF) может иметь важное диагностическое значение для мониторинга здоровья матери и плода во время беременности, так как представляет собой сложную смесь секретов, полученных из влагалища, эндоцервикса, децидуального эндометрия и амниохориона. В отличие от амниотической жидкости цервикагинальная жидкость лег-

кодоступна и ее сбор является малоинвазивным и безопасным. Поэтому проведено большое количество исследований множества биохимических маркеров в CVF [3, 12, 26, 27]. Однако только в относительно немногих исследованиях была проанализирована прогностическая специфичность этих биомаркеров. Одни и те же биомаркеры могут свидетельствовать либо о преждевременном разрыве плодных оболочек, либо о спонтанных преждевременных родах, либо о симптоматических (угрожающих) преждевременных родах (при отсутствии инфекции).

Для прогнозирования преждевременных родов существуют два широко используемых клинических биомаркерных теста: фетальный фибронектин (fFN) и белка 1, связывающего инсу-

линоподобные факторы роста (IGFBP-1).

Тест fFN имеет ограниченное применение из-за его в целом плохой положительной прогностической ценности и ограничений, обусловленных внешними факторами (например, загрязнением амниотической жидкостью, вагинальными кровотечениями и незащищенным половым актом).

На основании обзора литературы цервикальный фетальный фибронектин (fFN), альфа-фетопротеин, С-реактивный белок и интерлейкин-6 могут иметь общую хорошую диагностическую точность при выявлении беременностей, подверженных риску преждевременных родов [28].

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. ■

Список литературы

1. Parkington H.C., Stevenson J., Tonta M.A., Paul J., Butler T., Maiti K. et al. Diminished hERG K+ channel activity facilitates strong human labour contractions but is dysregulated in obese women. *Nat Commun.* – 2014; 17 (5): 4108.
2. Georgiou H.M., Di Quinzio M.K., Permezel M., Brennecke S.P. Predicting Preterm Labour: Current Status and Future Prospects. *Hindawi Publishing Corporation, Disease Markers.* – 2015; Article ID 435014: 9. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/435014>.
3. Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M. et al. The preterm prediction study: toward a multiple-marker test for spontaneous preterm birth. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2001; 185 (3): 643–651.
4. Imai M., Tani A., Saito M., Saito K., Amano K., Nisijima M. Significance of fetal fibronectin and cytokine measurement in the cervicovaginal secretions of women at term in predicting term labor and post-term pregnancy. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.* – 2001; 97 (1): 53–58.
5. Goldenberg R.L., Goepfert A.R., Ramsey P.S. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2005; 192 (5): S36–S46.
6. Darne J., McGarrigle H.H.G., Lachelin G.C.L. Increased saliva oestriol to progesterone ratio before idiopathic preterm delivery: a possible predictor for preterm labour? *British Medical Journal.* – 1987; 294 (6567): 270–272.
7. Shankar R., Cullinane F., Brennecke S.P., Moses E.K. Applications of proteomic methodologies to human pregnancy research: a growing gestation approaching delivery? *Proteomics.* – 2004; 4 (7): 1909–1917.
8. Shankar R., Gude N., Cullinane F., Brennecke S., Purcell A.W., Moses E.K. An emerging role for comprehensive proteome analysis in human pregnancy research. *Reproduction.* – 2005; 129 (6): 685–696.
9. Rice G.E., Georgiou H.M., Ahmed N., Shi G., Kruppa G. Translational proteomics: developing a predictive capacity – a review. *Placenta.* – 2006; 27: 76–86.
10. Klein J., Buffin-Meyer B., Mullen W. et al. Clinical proteomics in obstetrics and neonatology. *Expert Review of Proteomics.* – 2014; 11 (1): 75–89.
11. Shankar R., Johnson M.P., Williamson N.A. et al. Molecular markers of preterm labor in the choriodecidua. *Reproductive Sciences.* – 2010; 17 (3): 297–310.
12. Kacerovsky M., Lenco J., Musilova I. et al. Proteomic biomarkers for spontaneous preterm birth: a systematic review of the literature. *Reproductive Sciences.* – 2014; 21 (3): 283–295.
13. Aguin E., Aguin T., Cordoba M. et al. Amniotic fluid inflammation with negative culture and outcome after cervical cerclage. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2012; 25 (10): 1990–1994.
14. Gervasi M.-T., Romero R., Bracalente G. et al. Midtrimester amniotic fluid concentrations of interleukin-6 and interferongamma-inducible protein-10: evidence for heterogeneity of intra-amniotic inflammation and associations with spontaneous early (<32 weeks) and late (>32 weeks) preterm delivery. *Journal of Perinatal Medicine.* – 2012; 40 (4): 329–343.
15. Jia X. Value of amniotic fluid IL-8 and Annexin A2 in prediction of preterm delivery in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Reproductive Medicine.* – 2014; 59 (3–4): 154–160.
16. Hsu T.-Y., Lin H., Lan K.-C. et al. High interleukin-16 concentrations in the early second trimester amniotic fluid: an



- independent predictive marker for preterm birth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2013; 26 (3): 285–289.
17. Malamitsi-Puchner A., Vrachnis N., Samoli E. et al. Possible early prediction of preterm birth by determination of novel proinflammatory factors in midtrimester amniotic fluid. *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006; 1092: 440–449.
 18. Bamberg C., Fotopoulou C., Thiem D., Roehr C.C., Dudenhausen J.W., Kalache K.D. Correlation of midtrimester amniotic fluid cytokine concentrations with adverse pregnancy outcome in terms of spontaneous abortion, preterm birth, 8 Disease Markers and preeclampsia. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2012; 25 (6): 812–817.
 19. Lachelin G.C.L., McGarrigle H.H.G., Seed P.T., Briley A., Shennan A.H., Poston L. Low saliva progesterone concentrations are associated with spontaneous early preterm labour (before 34 weeks of gestation) in women at increased risk of preterm delivery. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2009; 116 (11): 1515–1519.
 20. Maged A.M., Mohesen M., Elhalwagy A., Abdelhafiz A. Salivary progesterone and cervical length measurement as predictors of spontaneous preterm birth. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015; 28 (10): 1147–51. doi: 10.3109/14767058.2014.947474.
 21. Priya B., Mustafa M.D., Guleria K., Vaid N.B., Banerjee B.D., Ahmed R.S. Salivary progesterone as a biochemical marker to predict early preterm birth in asymptomatic high-risk women. *BJOG*. – 2013; 120 (8): 1003–1011.
 22. Hanna N., Kiefer D. A translational view of biomarkers in preterm labor. *The American Journal of Reproductive Immunology*. – 2012; 67 (4): 268–272.
 23. Hundley A.F., Onderdonk A.B., Greenberg J.A. Value of routine urine culture in the assessment of preterm labor. *J. Reprod Med.* – 2003; 48 (11): 853–857.
 24. Heng Y.J., Pennell C.E., McDonald S.W., Vinturache A.E., Xu J., Lee M.W. et al. Maternal Whole Blood Gene Expression at 18 and 28 Weeks of Gestation Associated with Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Women. *PLoS One*. – 2016; 11 (6): e0155191.
 25. Lucaroni F., Morciano L., Rizzo G., D'Antonio F., Buonomo E., Palombi L. et al. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018; 31 (6): 726–734.
 26. Tsiartas P., Holst R.M., Wennerholm U.B. et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in women with threatened preterm labour: a prospective cohort study of multiple proteins in maternal serum. *BJOG*. – 2012; 119 (7): 866–873.
 27. Zegels G., Van Raemdonck G.A.A., Tjalma W.A.A., Van Ostade X.W.M. Use of cervicovaginal fluid for the identification of biomarkers for pathologies of the female genital tract. *Proteome Science*. – 2010; 8: 63.
 28. Holst R.M., Hagberg H., Wennerholm U.-B., Skogstrand K., Thorsen P., Jacobsson B. Prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: analysis of multiple proteins in amniotic and cervical fluids. *Obstetrics and Gynecology*. – 2009; 114 (2): 268–277.

Впервые опубликовано в журнале «Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга», №1, 2018 г., стр. 31–34.

Международная классификация болезней 11-го пересмотра: комментарий ВОЗ

Классификация используется медицинскими страховыми компаниями, которые на основании кодов МКБ определяют компенсационные выплаты.

Ключевые слова: болезни, ВОЗ, Генеральный директор ВОЗ, коды МКБ, лечение, Международная классификация болезней, МКБ-11, страховые компании, упрощение структуры кодов.

Как мы уже сообщали ранее, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала предварительную версию Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11).

Об МКБ

МКБ служит основой для отслеживания тенденций и ведения статистики в области здравоохранения во всем мире и содержит примерно 55 000 уникальных кодов травм, болезней и причин смертности. Благодаря ей специалисты здравоохранения всей планеты имеют общий язык, позволяющий им обмениваться информацией по вопросам здоровья.

Комментарий генерального директора ВОЗ

«МКБ – продукт, которым ВОЗ по праву гордится, – отметил Генеральный директор ВОЗ д-р Тедрос Адханом Гебрейесус. – Она дает нам возможность понимать многообразие причин, по которым люди болеют и умирают, и принимать меры для предотвращения страданий и для спасения жизней».

МКБ-11, подготовка которой продолжалась свыше десяти лет, отличается от предыдущих версий целым рядом важных улучшений. Она впервые полностью выходит в электронном виде и имеет гораздо более удобный для читателя формат. Кроме того, в ее составление внесло вклад беспрецедентное число работников здравоохранения, которые участвовали в совместных совещаниях и выдвигали свои предложения. Группа по МКБ при штаб-квартире ВОЗ получила более 10 000 предложений о внесении изменений в классификацию.

МКБ-11 будет представлена для принятия государствами-членами на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019 г. и вступит в силу 1 января 2022 г. Данный выпуск носит предварительный и ознакомительный характер и позволит странам выработать планы по использованию новой версии, сделать ее переводы и провести об-

щественную подготовку специалистов здравоохранения.

Использование МКБ страховыми компаниями

МКБ используется также медицинскими страховыми компаниями, которые на основании кодов МКБ определяют компенсационные выплаты; руководителями национальных программ здравоохранения; специалистами по сбору данных; и всеми, кто отслеживает тенденции в области глобального здравоохранения и принимает решения о распределении ресурсов в этой сфере.

Новшества

Новая МКБ-11 отражает прогресс в медицине и достижения научной мысли. Так, коды, касающиеся устойчивости к противомикробным препаратам, теперь больше соответствуют критериям Глобальной системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS). МКБ-11 также позволяет более эффективно регистрировать данные, касающиеся безопасности в области здравоохранения, и, соответственно, идентифицировать и предупреждать нежелательные события, которые могут наносить вред здоровью, например, небезопасные методы работы в больницах.

В МКБ-11 также вошли новые главы, в частности по народной (традиционной) медицине: хотя методами народной медицины пользуются миллионы людей во всем мире, она до сих пор так и не была включена в эту систему классификации. Еще одна новая глава, посвященная сексуальному здоровью, объединяет расстройства, которые раньше были отнесены к другим категориям (например, гендерное несоответствие указывалось в категории психических расстройств) или описывались иначе. В раздел аддиктивных расстройств было добавлено игровое расстройство.

Упрощение структуры кодов

«Ключевым принципом данного пересмотра было упрощение структуры кодов и электронного инструментария: таким образом, специалисты здравоохранения смогут более легким и исчерпывающим образом регистрировать различные болезни», – отмечает д-р Роберт Якоб (Robert Jakob), руководитель группы ВОЗ по классификациям, терминологии и стандартам.

По словам д-ра Лубна Аль-Ансари (Lubna A. Al-Ansary), помощника Генерального директора по метрике и статистическим измерениям, МКБ – краеугольный камень медико-санитарной информации, и в МКБ-11 будет представлен обновленный взгляд на типологию болезней.

А.В. Устинов

Редакция «Украинского медицинского журнала»,
по материалам who.int.
www.umj.com.ua

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: +7 727 327 72 45

Нарушения менструального цикла и ранняя менопауза: описаны важные причины

Ключевые слова: аменорея, бесплодие, гипостроения, гормональные нарушения у женщин, курение, менархе, менопауза, нарушение менструального цикла, нерегулярные менструации, ожирение, стресс.

Причины и последствия нарушений менструального цикла и ранней менопаузы

Менструация является важным индикатором возможности наступления беременности, а также показателем репродуктивного здоровья женщин с учетом значительного количества гормонов, которые непосредственно и опосредованно влияют на менструальный цикл. Нерегулярные менструации являются основным симптомом ановуляции, феномена, сопровождающегося уменьшением продукции и секреции стероидов яичниками. Важнейшей причиной нарушения менструального цикла является функциональная гипоталамическая аменорея, связанная с уменьшением секреции гонадотро-

развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

Нерегулярные менструации и ранняя менопауза могут иметь ряд различных причин развития, в том числе модифицируемые факторы риска. Имеются доказательства, что изменения уровня женских гормонов связаны с образом жизни, ожирением и стрессом. Например, результаты одного из ранее проведенных исследований показали, что курение может приводить к развитию гипостроении, однако большинство подобных исследований проводятся в западных странах, и только лишь единичные из них проведены в Азии, где женщины имеют более низкий индекс массы тела и менее распространено курение.

Цели, методы и дизайн исследования

В связи с вышеизложенным ученые Южной Кореи провели перекрестное исследование, направленное на изучение влияния модифицируемых факторов риска в отношении нарушений менструального цикла и преждевременной менопаузы, а также их индивидуальных и комбинированных эффектов среди взрослых женщин в Корее. Результаты этой работы опубликова-



пин-релизинг гормона и дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Возникновение этих гормональных проблем может привести также к развитию различных хронических заболеваний, включая бесплодие, сердечно-сосудистые патологии и сахарный диабет 2-го типа. Более того, продолжительные нарушения менструального цикла, повторяющиеся в течение длительного времени, могут обусловить раннее начало менопаузы. Предыдущие исследования показали, что преждевременная менопауза повышает риск

ны 6 февраля 2018 г. в журнале «BMC Women's Health».

В этом исследовании использовались данные 4-го, 5-го и частично 6-го циклов Корейского национального обследования состояния здоровья и питания (Korea National Health and Nutrition Examination Survey – KNHANES), проведенных не только для оценки состояния здоровья и питания корейцев, но и мониторинга тенденций факторов риска для здоровья и распространенности основных хронических заболеваний с целью получения данных, которые будут ис-

пользоваться для разработки и оценки политики и программ здравоохранения в Корею.

Стратификация участников и используемые переменные

В общей сложности 4788 женщин включены в анализ для изучения факторов риска развития нарушений менструального цикла после исключения женщин в возрасте до 19 лет и тех, у кого отсутствовали данные о нерегулярном менструальном статусе или достигших менопаузы. Для анализа менопаузы было отобрано 10 697 женщин, включенных в исследование KNHANES, после исключения участниц в возрасте менее 19 лет, испытуемых с отсутствующими данными о статусе менопаузы и находящихся в искусственной менопаузе. Наконец, исследователи включили 7001 женщину, чьи данные о возрасте, в котором начались менархе, были доступны для анализа ассоциаций между периодами менопаузы и менархе.

Участницы были также распределены по следующим пяти группам, основанным на их индексе массы тела в соответствии с азиатским руководством по ожирению: недостаточная масса тела (<18,5 кг/м²), нормальная масса тела (от 18,5 до <23 кг/м²), избыточная масса тела (от 23 до <25 кг/м²), ожирение I степени (от 25 до <30 кг/м²) и ожирение II степени (≥30 кг/м²). Также учитывались статус курения и употребления алкоголя, частота стрессовых ситуаций, регион проживания (городской, сельский), семейное положение (в браке, незамужние), уровень образования (школа, колледж, университет).

Результаты исследования

Средний возраст женщин с регулярными и нерегулярными менструальными циклами составил 36,4±8,5 и 37,0±11,1 года соответственно. В рамках однофакторного анализа возраст, статус курения, масса тела, потребление алкоголя, уровень стресса, семейный статус, уровень образования и оценки модифицируемых факторов риска продемонстрировали статистически значимые ассоциации с нерегулярным менструальным циклом. Исходя из результатов множественного логистического регрессионного анализа, включающего ожирение и статус курения, у участниц женского пола с ожирением (индекс массы тела ≥25 кг/м²) выявлен более высокий риск развития нерегулярных менструаций, чем у женщин с нормальной массой тела. После корректировки модифицируемых показателей факторов риска ощутимый стресс и уровень образования были в значительной степени связаны с нерегулярностью менструального цикла.

Чтобы оценить влияние курения на возраст начала менопаузы, исследователи разделили испытуемых

на две когорты: ранняя менопауза (в возрасте до 50 лет) и поздняя менопауза (в возрасте 50 лет и старше). Средний возраст начала менопаузы составлял 45,5±3,8 и 52,6±2,4 года соответственно. Выявлено, что риск развития ранней менопаузы у бывших и текущих курильщиц в 1,34 и 1,68 раза выше, чем у некурящих, соответственно. Отмечается, что раннее начало и интенсивность курения выражено ассоциируются с риском наступления преждевременной менопаузы на основе результатов анализа с использованием обеих регрессионных моделей.

Что касается стресса, настоящее исследование показало, что частый стресс связан с более высокой вероятностью развития нарушений менструального цикла. В рамках исследования установлено, что женщины с индексом массы тела ≥25 кг/м² имеют высокую вероятность развития нерегулярных менструаций. При этом отмечается, что возраст начала менопаузы не зависит от возраста наступления менархе в исследуемых группах женского населения, несмотря на наличие данных о том, что при начале менструации в возрасте менее 11 лет существует на 80% более высокий риск наступления менопаузы к 40 годам по сравнению с женщинами, у которых менструации начались в 13-летнем возрасте.

Стоит отметить, что настоящее исследование имеет несколько ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, в связи с перекрестным дизайном исследования ученым не удалось определить причинно-следственные связи выявленных ассоциаций. Во-вторых, большинство данных о характеристиках участников собраны с помощью анкетирования, за исключением индекса массы тела.

Подводя итоги

В заключение ученые пришли к выводам, что результаты проведенного исследования наглядно продемонстрировали важность более здорового образа жизни для поддержания регулярности менструального цикла, особенно при рассмотрении вопроса о том, что курение может быть связано с наступлением менопаузы в более раннем возрасте. Учитывая связь между ранней менопаузой или нерегулярностью менструального цикла и здоровьем женщин, приверженность здоровому образу жизни должна быть особо подчеркнута в рамках общественного здравоохранения, как резюмируют исследователи.

Bae J., Park S., Kwon J.W. (2018) Factors associated with menstrual cycle irregularity and menopause. *BMC Womens Health*. – 18 (1): 36.

О.О. Мартышин
Редакция «Украинского медицинского журнала»,
по материалам who.int.
www.umj.com.ua

Медабон



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан №151 от 18.03.2016 г.

Торговое название

Медабон

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки и таблетки вагинальные

Состав

Каждый комбинированный набор содержит:

Состав на одну таблетку мифепристона, в миллиграммах:

активное вещество – Мифепристон 200 мг, **вспомогательные вещества**: целлюлоза микрокристаллическая (Авицел РН 101), крахмал кукурузный (Unipure F), кремния диоксид коллоидный/кремния диоксид коллоидный безводный, повидон К30, магния стеарат, вода очищенная q.s.**.

Состав на одну таблетку мизопростола, в миллиграммах:

активное вещество – Мизопростола гипромеллозы 1% взвеси 20,00 мг (эквивалентно мизопростолу 200,00 мкг),

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Авицел РН 101), натрия крахмала гликолят с рН 5.5–7.5, масло касторовое гидрогенизированное.

** – Не присутствует в конечном продукте

Описание

таблетки мифепристона: светло-желтые круглые, двояковыпуклые таблетки с гравировкой «S» на одной стороне и гладкие с другой стороны

таблетки мизопростола: белые или почти белого цвета таблетки прямоугольной формы с гравировкой в виде квадрата по обе стороны разделительной риски на одной стороне и гладкие с другой стороны

Фармакотерапевтическая группа

Другие препараты для лечения гинекологических заболеваний. Утеротонизирующие препараты. Утеротонизирующие препараты прочие. Код АТХ G02AX

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Мизопростол. При пероральном применении быстро и полностью абсорбируется. Одновременный прием пищи снижает биодоступность мизопростола (жирная пища значительно снижает абсорбцию, не оказывая влияния на продолжительность абсорбции). В стенках желудочно-кишечного тракта и печени метаболизируется до фармакологически активного диэстерифицированного метаболита – мизопростоловой кислоты. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) метаболита – 15–30 мин. Максимальная концентрация (C_{max}) мизопростола составляет – $6,08 \pm 1,64$ пг/мл, мизопростоловой кислоты – 499 ± 15 пг/мл. Период полувыведения ($T_{1/2}$) мизопростоловой кислоты – менее 30 мин.

Не кумулирует.

Повышение дозы мизопростола с 200 мкг до 400 мкг приводит к увеличению концентрации в плазме мизопростоловой кислоты в 2 раза. Выводится преимущественно через кишечник и почками (менее 1%).

Мифепристон

После однократного приема внутрь в дозе 600 мг максимальная концентрация 1,98 мг/л достигается через

1,3 часа. Абсолютная биодоступность составляет 69%. В плазме крови мифепристон на 98% связывается с белками: альбумином и кислым α_2 -гликопротеином. После фазы распределения выведение сначала происходит медленно, концентрация уменьшается в 2 раза между 12–72 часами, затем более быстро. Период полувыведения составляет 18 часов. Выводится кишечником (83%) и почками (9%).

Фармакодинамика

Мизопростол – синтетическое производное простагландина E_1 . Активное вещество препарата – мизопростол – индуцирует сокращение гладких мышечных волокон миометрия и расширение шейки матки. Способность мизопростола стимулировать сокращение матки облегчает раскрытие шейки и удаление содержимого полости матки.

Препарат оказывает слабое стимулирующее действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта. Большие дозы мизопростола ингибируют секрецию желудочного сока. Мизопростол не имеет клинически значимого действия на пролактин, уровень гонадотропинов, тиреотропного гормона, гормона роста, тироксина, кортизола, креатинина, на агрегацию тромбоцитов, функцию легких и сердечно-сосудистую систему.

Мифепристон, представляет собой синтетическое нестероидное антигестагенное средство, блокирующее действие прогестерона на уровне рецепторов. Гестагенной активностью не обладает. Отмечен антагонизм с глюкокортикостероидами за счет конкуренции на уровне связи с рецепторами. Повышает сократительную способность миометрия, стимулирует высвобождение интерлейкина-8 в хориодецидуальных клетках и повышает чувствительность миометрия к простагландинам. В результате действия препарата происходит десквамация децидуальной оболочки и выведение плодного яйца.

Показания к применению

- прерывание маточной беременности ранних сроков (до 63 дней аменореи)

Способ применения и дозы

Для прерывания беременности препарат должен применяться в учреждениях, которые имеют соответствующим образом подготовленные врачебные кадры.

Одна таблетка мифепристона 200 мг принимается внутрь однократно, а затем спустя 36–48 часов вводится мизопростол 800 мкг (т.е. 4 вагинальные таблетки по 0,2 мг каждая) вагинально в виде разовой дозы, после введения препарата женщина должна находиться в положении лежа в течение 30 минут. Если вскоре после введения мифепристона возникла рвота, следует сообщить об этом врачу.

Мизопростол вагинальные таблетки вводятся медицинским работником (разместить две таблетки с каждой стороны шейки матки в свод влагалища) или самой женщиной. После приема мизопростола необходимо динамическое наблюдение врача в течение 4–6 часов. Через 10–14 дней повторно проводится клиническое обследование и УЗИ-контроль. В случае необходимости, определяют уровень хорионического гонадотропина для подтверждения того, что выкидыш произошел.

Медабон был изучен только на женщинах старше 18, не изучен у детей и подростков.

Во время приема и в течение трех часов после приема, пациентка должна наблюдаться врачом в лечебном учреждении, для того, чтобы не пропустить возможные побочные действия введения препарата. При выписке из лечебного центра женщина должна быть проинформирована о вероятных признаках и симптомах, которые она может испытать, и о необходимости, срочного обращения к врачу.

Побочные действия

Нежелательные эффекты оцениваются по частоте встречаемости.

Очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), не часто ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (нельзя оценить на основе имеющихся данных).

Сосудистые расстройства	
Редко:	Пониженное артериальное давление
Желудочно-кишечный тракт	
Часто:	Спазмы, легкие или умеренно выраженные. Тошнота, рвота, диарея (эти эффекты желудочно-кишечного тракта связаны с мизопростолом).
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Не часто:	Гиперчувствительности: сыпь
Редко:	Крапивница, эритродермия, узловатая эритема, эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Очень часто:	Сокращения матки или схваткообразные боли внизу живота (от 70 до 80%) в течение нескольких часов после употребления мизопростола
Часто:	Кровотечение (происходит до 5% случаев и может потребовать гемостатического коррективы и переливания крови до 1,8% случаев)
Не часто:	Инфекция после абортов: подозреваемые или подтвержденные инфекции (эндометрит, воспаление тазовых органов) были зарегистрированы менее чем у 1% женщин
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Редко:	Головные боли, недомогание, приливы жара, головокружение, (был зарегистрирован озноб) и лихорадка

- Были зарегистрированы очень редкие случаи со смертельным исходом от токсического шока, вызванного *Clostridium sordellii endometritis*, проявляющегося без лихорадки или других очевидных симптомов инфекции.

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата
- сердечно-сосудистые заболевания
- заболевания печени и почек
- наличие тяжелой экстрагенитальной патологии
- заболевания, связанные с простагландиновой зависимостью, или противопоказания к приему простагландинов: глаукома, бронхиальная астма, артериальная гипертензия
- эндокринопатии и заболевания эндокринной системы, в том числе сахарный диабет, дисфункция надпочечников, хроническая недостаточность надпочечников и длительная глюкокортикостероидная терапия
- гормонозависимые опухоли
- анемия (уровень гемоглобина менее 100 г/л)
- период лактации
- применение внутриматочных контрацептивов (ВМК) (перед применением необходимо удалить ВМК)
- подозрение на внематочную беременность
- беременность не подтверждена гинекологическим обследованием, УЗИ или биологическими тестами
- беременность свыше 63 дней аменореи
- наследственная порфирия
- миома матки
- нарушение гемостаза (в том числе предшествующее лечение антикоагулянтами)
- острые воспалительные заболевания женских половых органов
- женщины, злоупотребляющие курением, старше 35 лет без предварительной консультации терапевта

Лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводилось с учетом введения однократной дозы.

На основе метаболизма мифепристона посредством СУРЗА4, вполне возможно, что кетоназол, итраконазол, эритромицин, и грейпфрутовый сок могут ингибировать его метаболизм (увеличение сывороточных уровней мифепристона). Кроме того, рифампицин, дексаметазон, зверобой и некоторые противосудорожные (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин), антидепрессанты, циметидин, ацетилсалициловая кислота, индометацин могут вызывать метаболизм мифепристона (снижение сывороточных уровней мифепристона).

Совместное введение мифепристона может привести к увеличению сывороточных уровней препаратов, которые представляют собой субстраты СУРЗА4. Из-за медленного выведения мифепристона из организма такое взаимодействие может наблюдаться в течение длительного периода после его введения. Таким образом, следует проявлять осторожность, когда мифепристон вводят с препаратами, являющимися субстратами СУРЗА4, и имеющими узкий терапевтический диапазон, например, циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус, альфентанил, диэрготамин, эрготамин, фентанил, и хинидин, или некоторые вещества, используемые во время общей анестезии.

Антациды, содержащие магний, могут усугубить диарею, вызванную мизопростолом.

Выкуривание более 10 сигарет в день стимулирует метаболизм мизопростола, снижая его уровень в сыровотке крови.

В течение 1 недели после применения мизопростола следует отказаться от приема ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов.

Особые указания

Применять строго по назначению врача во избежание осложнений.

Препарат должен применяться в учреждениях, которые имеют соответствующим образом подготовленные врачебные кадры и необходимое оборудование.

Данный метод прерывания беременности требует активного участия женщины, которая должна быть проинформирована о требованиях и рисках этого метода:

необходимость принятия двух препаратов последовательно, то есть сначала принять мифепристон, а затем следует принять через 36–48 часов мизопростол,

необходимость в повторном посещении в течение 14–21 дней после приема мифепристона в целях контроля, в случае неполного изгнания плодного яйца, учитывая возможность неудачи данного метода, может потребоваться прерывание беременности иным способом.

В случае беременности, произошедшей у женщины с введенной внутриматочной спиралью, она должна быть удалена до введения мифепристона.

• Риски, связанные с методом

Неудачи

Риск неудачи данного метода лечения, которым нельзя пренебречь, составляет от 4,5 до 7,8% случаев. Пациентка должна быть проинформирована, что хирургическое лечение может потребоваться при отсутствии эффекта от применения препарата.

Кровотечение

Пациентка должна быть проинформирована о возможности развития длительного вагинального кровотечения (в среднем около 13 дней после приема мифепристона, до трех недель у некоторых женщин). В нескольких случаях, сильное кровотечение может потребовать хирургического вмешательства. Кровотечение не является доказательством прерывания беременности.

Пациентку следует предупредить о том, что ей не следует уезжать далеко от лечебного центра до тех пор, пока не будет подтверждено полное извлечение. Она должна получить точные инструкции о том, с кем она должна связаться и куда идти в случае возникновения каких-либо проблем или чрезвычайной ситуации, особенно в случае очень сильного вагинального кровотечения.

Последующий визит должен состояться в течение 14–21 дней после введения мифепристона для контроля (УЗИ или бета-ХГЧ измерения), что аборт был завершен полностью и, что вагинальное кровотечение остановилось или существенно уменьшилось.

В случае стойкого кровотечения (даже в легкой форме) после повторного посещения его отсутствие должно быть проверено несколько недель спустя. Если есть подозрение на продолжающуюся беременность, может потребоваться повторное проведение УЗИ.

Продолжительное вагинальное кровотечение в этот момент может означать неполный аборт или незаменную внематочную беременность, и в таком случае следует проводить соответствующее лечение. В случае диагностирования неполного аборта при последующем посещении женщине необходимо предложить прерывание беременности иным способом.

Пациенткам с гемостатическими расстройствами, с гипокоагуляцией или с анемией следует уделять особое внимание во время медицинского прерывания беременности, поскольку сильное кровотечение происходит от 0,2 до 1,8% случаев во время прерывания беременности данным методом.

Инфекция

Существует мало данных о частоте клинически значимой инфекции органов малого таза после медикаментозного аборта, это происходит редко, реже, чем после вакуум-аспирации. Многие симптомы инфекции органов малого таза, такие как боли, часто неспецифичны и, следовательно, поставить точный диагноз затруднительно. У женщин с клиническими признаками, такими, как боли в области таза, брюшной полости или придатков, выделения из влагалища и лихорадка, следует подозревать инфекцию органов малого таза и предоставить соответствующее лечение.

Очень редки случаи со смертельным исходом или серьезным токсическим шоком, вызванным патогенными микроорганизмами такими, как *Clostridium sordellii endometritis*, кишечная палочка, проявляющиеся с лихорадкой или без нее, или наличием других очевидных симптомов инфекции, были зарегистрированы после медикаментозного аборта с использованием 200 мг мифепристона с последующим, не назначенным вагинальным введением таблеток мизопростола для перорального применения. Не исключено, что эта инфекция может возникнуть также при вагинальном применении мизопростола в составе Медабона. Врачи должны быть осведомлены об этом потенциально смертельном осложнении.

Другие риски

Боль внизу живота и спазмы являются наиболее распространенными симптомами, они связаны с введением мизопростола и процессом аборта. Если боль сохраняется после аборта, ее происхождение необходимо определить. Диарея является наиболее распространенным дозозависимым побочным эффектом, связанным с использованием мизопростола, что обычно не требует лечения. Некоторые женщины также жалуются на озноб, дрожь и/или повышение температуры после введения мизопростола.

Применение препарата требует предупреждения развития резус-конфликта и других общих мероприятий, сопутствующих аборту.

Перед назначением медикаментозного аборта любые инфекции половых путей следует лечить. В ходе клинических испытаний между абортотом и возобновлением менструаций имели место случаи беременности. Во избежание возможного влияния мифепристона на последующие беременности, рекомендуется избегать незащищенного полового акта до появления первых менструаций после аборта. Поэтому как можно раньше следует начать использовать надежные методы контрацепции после введения мизопростола.

В настоящее время нет соответствующих клинических данных, которые свидетельствуют о возможном возникновении пороков развития после вагинального применения мизопростола во время беременности. Тем не менее, в некоторых случаях, когда мизопростол был введен самостоятельно (перорально или вагинально) для того, чтобы вызвать аборт, были обнаружены следующие вредные эффекты мизопростола: пороки развития конечностей, движения плода и черепных нервов (гипомимия, отклонения сосательных рефлексов, глотания и движения глаз). На сегодняшний день риск пороков развития не может быть исключен.

Следовательно:

Женщины должны быть проинформированы, что в связи с риском неудачи медицинского прерывания беременности и, в связи с неизвестными рисками

для плода, последующее посещение является обязательным.

В случае диагностики неудачи этого метода во время контрольного посещения и согласия пациента, прерывание беременности должно быть проведено иным путем.

Лактация

Грудное вскармливание, после проведения медикаментозного аборта (начиная с момента приема мифепристона), следует прекратить на 7 дней.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая возможные побочные эффекты препарата (головокружение), в период его применения рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: клиническими признаками, которые могут свидетельствовать о превышении дозировки, являются сонливость, тремор, судороги, боль в животе, диарея, лихорадка, усиленное сердцебиение, гипотензия или брадикардия.

Лечение: симптоматическое, гемодиализ неэффективен.

Форма выпуска и упаковка

Комбинированный набор, состоящий из 1 таблетки мифепристона и 4 таблеток мизопростола помещаются в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена, фольги алюминиевой, бумаги этикеточной и из поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке помещают в пакет из трехслойной фольги алюминиевой с упаковкой силикагеля в количестве 3 г и вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование и страна организации-производителя

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

Юридический адрес:

Sun House, Plot No.201 B/1,

Western Express Highway, Goregoan (E),

Mumbai – 400 063, Maharashtra, Индия

Адрес местонахождения производителя:

Halol-Baroda Highway, Halol-389 350,

Gujarat, Индия

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

Наименование и страна организации-упаковщика

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

050004, г. Алматы, ул. Манаса 32 «А»,

Бизнес Центр «SAT»

6-й этаж, офис 602

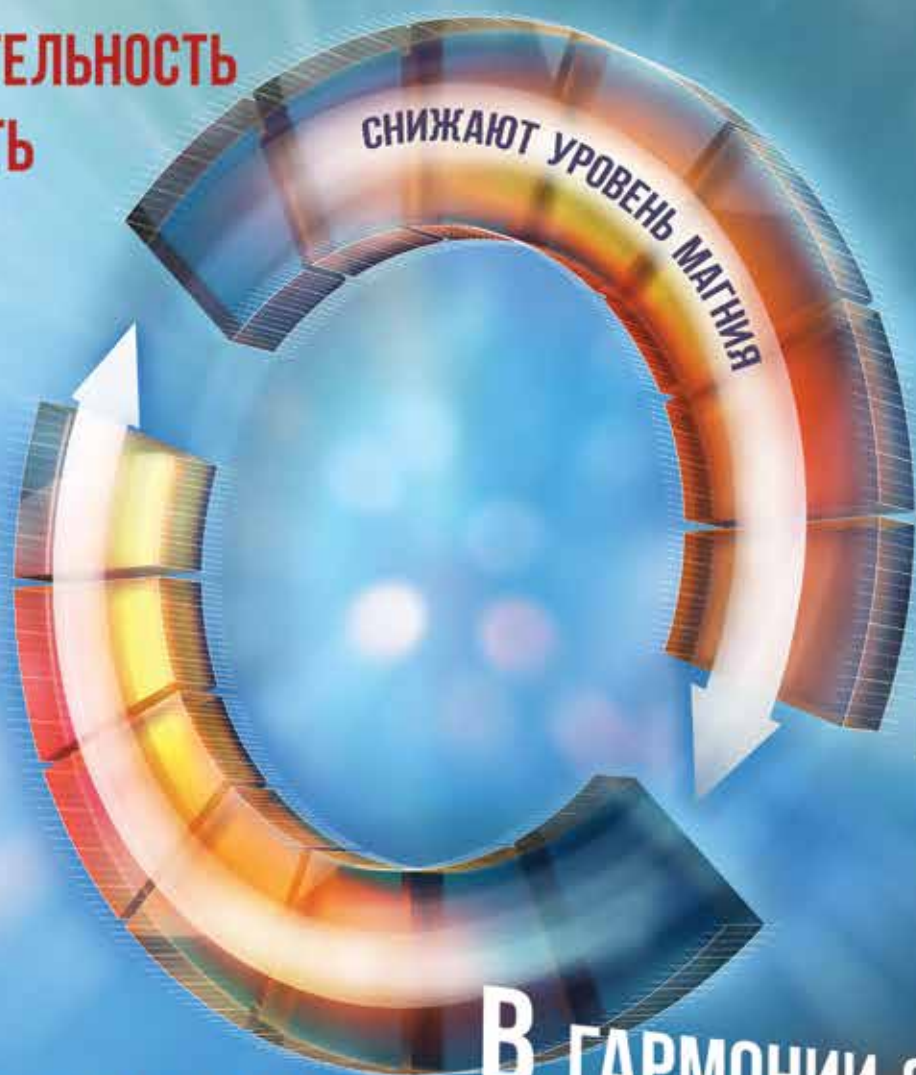
Телефон: +7 (727) 250-92-35

Факс: +7 (727) 250-33-64

E-mail: regulatory.kz@sunpharma.com



**Раздражительность
Нервозность
Усталость**



СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ МАГНИЯ

МАГНИЙ

МАГНЕ В₆® ПРЕМИУМ

В ГАРМОНИИ С СОБОЙ!

ВОСПОЛНЯЕТ ДЕФИЦИТ МАГНИЯ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ:

- УМЕНЬШИТЬ ЧУВСТВО УСТАЛОСТИ,
- СНИЗИТЬ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ,
- УМЕНЬШИТЬ НЕРВОЗНОСТЬ,
- УСТРАНИТЬ СПАЗМЫ МЫШЦ,
- СНЯТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СПАЗМЫ,
- СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА СНА.

Показания к применению:

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Возникновение следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожность, периодическое ощущение усталости, умеренная сонливость;
- признаки соматизированной тревоги в виде желудочно-кишечных спазмов или сердцебиения (без нарушений сердечной деятельности);
- мышечные судороги (например, спазм икроножных мышц), онемение

Способ применения и дозы:

Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды. Взрослые и подростки старше 14 лет (с массой тела свыше 50 кг): 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Дети:

Препарат в таблетках не следует назначать детям младше 6 лет. Дети в возрасте старше 6 лет (с массой тела > 20 кг): 5-10 мг/кг/сутки, что составляет 1-2 таблетки в сутки. Лечение проводится до купирования симптомов дефицита магния. Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется. Если симптоматика не исчезла в течение 1 месяца, продолжение приема препарата не рекомендуется.

Беременность и период лактации:

Во время беременности и лактации суточные дозы не должны превышать 250 мг/сут для магния и 25 мг/сут для витамина В6. Рекомендуемая суточная доза - не более 2 таблеток.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/ 1,73 м²)
- одновременный прием с леводопой
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

Особые указания:

ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

Побочные явления:

- диарея
- абдоминальная боль
- кожные реакции
- аллергические реакции

Условия отпуска:

Без рецепта

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

