

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Генитальный эндометриоз**

**Острая боль в животе
у небеременных женщин:
гинекологические причины**

**Запланированная
беременность с помощью
современных контрацептивов**

**Недержание мочи у женщин
с дисфункцией тазового дна
в перименопаузе
и постменопаузе**

**Первый триместр
беременности:
особенности течения и роль
витамино-минеральных
комплексов**

**Беременность, роды
и перинатальные исходы
у женщин позднего
репродуктивного возраста**

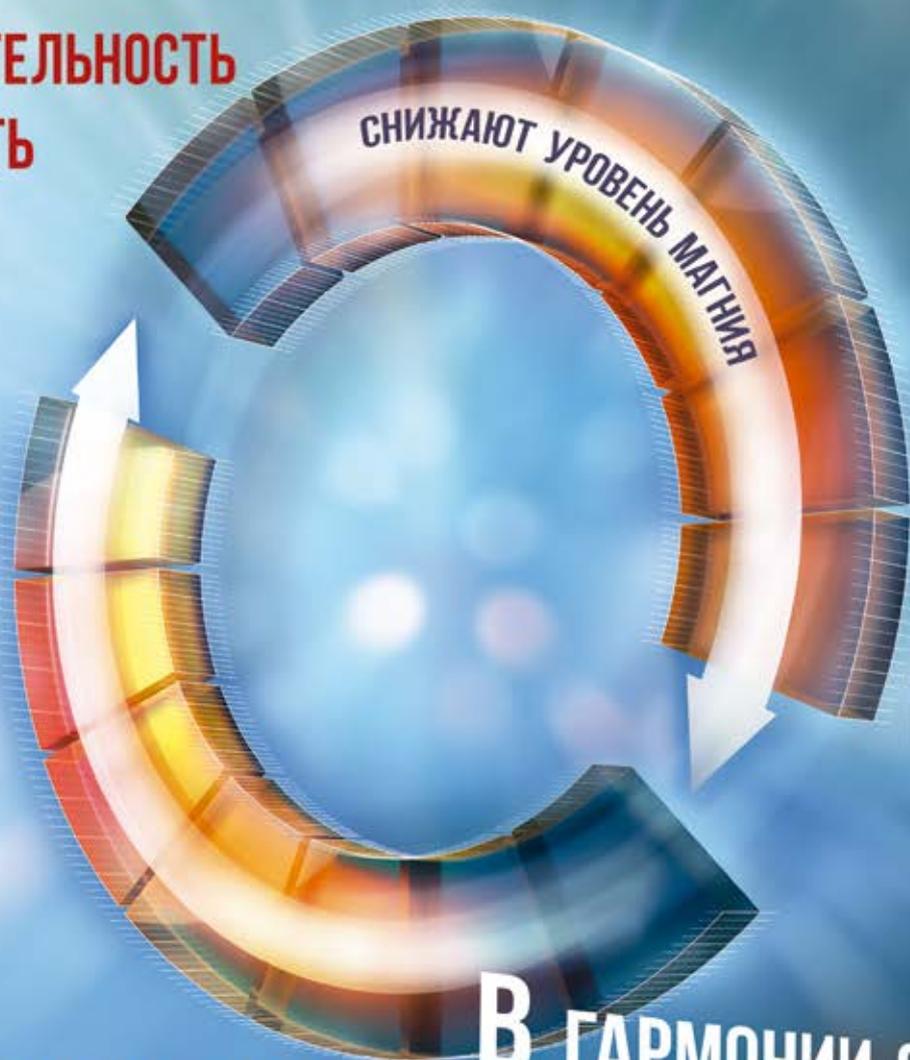


№ 12 (123), 2019

Гинекология



**Раздражительность
Нервозность
Усталость**



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.



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)
Абseitова 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)
Тогызбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:
Садыкова Умитжан, 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 (123), 2019

Гинекология. Урология

Уважаемые читатели!

Вы открываете очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы гинекологии и урологии. Этот выпуск открывает Клинический протокол диагностики и лечения. Генитальный эндометриоз.

Сохранение и обеспечение физиологического течения беременности и родов, рождение здорового полноценного ребенка относятся к первостепенным задачам акушерско-гинекологической службы страны. При этом перинатальный период является определяющим и формирующим состояние здоровья во все последующие периоды жизни. В I триместре беременности дефицит ряда витаминов и микроэлементов может приводить не только к порокам развития плода и к нарушениям нормального внутриутробного развития, но и к гибели плода. Эта тема освещена в статье «Первый триместр беременности: особенности течения и роль витаминно-минеральных комплексов».

В последние десятилетия отмечается прогрессирующий рост частоты развития дисфункции тазового дна, отрицательно влияющей на качество жизни женщин всех возрастов. К неотъемлемым симптомам этой патологии относят различные виды недержания мочи. Современные достижения науки позволяют осуществлять дифференцированный индивидуальный подход к лечению сложных урогинекологических заболеваний с учетом решения не только медицинских, но и социальных проблем, стоящих перед врачом. Лечение невозможно без комплексного и всестороннего подхода – определяющего фактора успеха лечения и улучшения качества жизни. Эта тема поднимается в статьях «Недержание мочи у женщин с дисфункцией тазового дна в перименопаузе и постменопаузе», «Пути улучшения репродуктивных исходов при применении ВРТ – современная доказательная база и практическое значение».

В рубрике «Клинические исследования» освещается актуальная тема «Доброкачественная и предраковая патология шейки матки, особенности анамнеза и клинической картины». Высокая частота распространенности предраковой патологии шейки матки и рака шейки матки (РШМ) свидетельствует об актуальности данной проблемы. РШМ занимает 4-е место в структуре смертности женщин в мире от рака и 2-е место в когорте от 15 до 44 лет. Особую настороженность вызывает увеличение частоты запущенных стадий и рост смертности среди женщин репродуктивного возраста.

Нашему читателю также будут интересны статьи, в которых описаны лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом, острая боль в животе у небеременных женщин: гинекологические причины, лечение бактериального вагиноза.

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. Генитальный эндометриоз.....	6
--	---

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Пути улучшения репродуктивных исходов при применении ВРТ – современная доказательная база и практическое значение.....	12
Форум Экспертов во вспомогательных репродуктивных технологиях стран СНГ «Пути улучшения репродуктивных исходов при ВРТ»	16

ОБЗОР

Острая боль в животе у небеременных женщин: гинекологические причины	19
Запланированная беременность с помощью современных контрацептивов. <i>Ш.У. Алиева, С.Х. Измайлова</i>	25

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Венетоклак в клинических исследованиях. <i>Т.Е. Бялик</i>	30
Доброкачественная и предраковая патология шейки матки. Особенности анамнеза и клинической картины. <i>Т.В. Богомазова, Т.Н. Чимитдоржиева, Е.А. Молчанова, Т.А. Ковалик</i>	35
Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом. <i>О.В. Булавенко, Н.П. Дзись, О.В. Фурман</i>	38
Недержание мочи у женщин с дисфункцией тазового дна в перименопаузе и постменопаузе. <i>В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, Н.А. Шукина, И.В. Краснопольская</i>	44

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Первый триместр беременности: особенности течения и роль витамино-минеральных комплексов. <i>И.С. Сидорова, А.Л. Унанян</i>	48
Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста. <i>Н.М. Подзолкова, С.В. Назарова, М.А. Чижова, И.А. Прилепина</i>	55

КЛУБ ГИНЕКОЛОГОВ

Трихопол в лечении бактериального вагиноза. <i>В.В. Скворцов, М.В. Луньков, Е.М. Скворцова</i>	62
Когда индукция родов в акушерстве – это современная, безопасная, эффективная и надежная стратегия. <i>О.Б. Демченко</i>	67

НОВОСТИ	70
---------------	----

Казахстанский Альянс Медицинских Организаций
Государственный медицинский университет г. Семей
Медицинское объединение профессионального роста
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК

III РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КОНГРЕСС

«Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Антибиотико-
резистентность —
глобальная угроза
человечеству.
Что мы можем
сделать?

22 ноября
2019 г.
г. Уральск

Областная филармония
им. Г. Курмангалиева,
ул. Карева, 47



29 ноября
2019 г.
г. Семей
ГМУ, ул. Абая
Кунанбаева, 103

Конгресс-оператор:



Клинический протокол медицинского вмешательства. Генитальный эндометриоз

Одобен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 1 марта 2019 года
Протокол №56

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код (коды) по МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
N80	Эндометриоз
N80.0	Эндометриоз матки (аденомиоз)
N80.1	Эндометриоз яичника
N80.2	Эндометриоз маточной трубы
N80.3	Эндометриоз тазовой брюшины
N80.4	Эндометриоз ректовагинальной перегородки и влагалища
N80.5	Эндометриоз кишечника
N80.6	Эндометриоз кожного рубца
N80.8	Другой эндометриоз
N80.9	Эндометриоз неуточненный

1.2 Дата разработки протокола: 2013 год (пересмотр 2018 г.).

1.3 Сокращения:

аГнРГ агонисты гонадотропин-релизинг гормонов
ВМС внутриматочная спираль
КОК комбинированные оральные контрацептивы
МРТ магнитно-резонансная томография
НПВП нестероидные противовоспалительные препараты
УД уровень доказательности

1.4 Пользователи протокола: акушеры-гинекологи, хирурги, эндоскописты, гинекологи-эндокринологи, урологи, онкологи, врачи общей практики.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

Соотношение между степенью убедительности доказательств и видом научных исследований:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай – контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию

C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7 Определение: Эндометриоз – хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее и дисгормональное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию за пределами полости матки [1, 2].

1.8 Клиническая классификация [3]:

По локализации патологического процесса:

1. Экстрагенитальный эндометриоз (кишечника, сальника, мочевого пузыря, почек, послеоперационного рубца, пупка, легких).

2. Генитальный эндометриоз:

- 1) Внутренний (эндометриоз тела матки или аденомиоз), эндометриоз интрамурального отдела маточных труб);
- 2) Наружный (эндометриоз яичников, ретроцервикальный эндометриоз, влагалищный эндометриоз, эндометриоз маточных труб, эндометриоз влагалищной части шейки матки, круглых связок матки, крестцово-маточных связок, брюшины, пузырно-маточного пространства и позадидматочного пространства, наружных половых органов, промежности).

Внутренний эндометриоз (Аденомиоз) в свою очередь классифицируется на:

Стадия 1 – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки;

Стадия 2 – патологический процесс переходит на мышечные слои;

Стадия 3 – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова;

Стадия 4 – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Эндометриоз ректовагинальной перегородки классифицируется на:

Стадия 1 – эндометриодные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки;

Стадия 2 – прорастание эндометриодной ткани в шейку матки и стенки влагалища с образованием мелких кист и в серозный покров ректосигмоидного отдела и прямой кишки;

Стадия 3 – распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки, серозный и мышечный покров прямой кишки;

Стадия 4 – вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки с распространением процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки.

NB! Истинную степень тяжести заболевания определяют клинической картиной, которая характеризует течение ее конкретного варианта.

2. ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии [1–4]

Жалобы (УД – В)

Симптомы эндометриоза:

- хроническая тазовая боль;
- циклическая боль (дисменорея), влияющая на качество жизни женщины;
- боль при или после половых контактов;
- циклическая гастроинтестинальная боль, в частности боль при акте дефекации;
- циклическая боль и циклические уринарные симптомы, в частности окрашивание кровью мочи или боль при мочеиспускании;
- бесплодие в сочетании с 1 или более вышеперечисленных симптомов.

Анамнез:

- следует обратить внимание на наличие эндометриоза у ближайших родственников, на особенности менструальной и репродуктивной функции, число беременностей их течение и исход, перене-

сенные заболевания половых органов и операции на гениталиях (УД – В).

Физикальные исследования:

- вагинальное исследование (на 5–7 и 18–22 д.м.ц.) (УД – С) – визуальная оценка состояния наружных половых органов, влагалища и шейки матки с помощью зеркал и кольпоскопа. Обнаружение ретропозиция матки, ограничение ее подвижности, чувствительность при движении за шейку матки, напряжение крестцово-маточных связок, наличие образований в области яичников подтверждает эндометриоз, однако иногда эти симптомы могут отсутствовать.
- ректовагинальное исследование – при подозрении на распространенные формы эндометриоза.

Инструментальные исследования [1–5]

- **Трансвагинальное УЗИ (УД – А) – NB!** Трансвагинальное УЗИ органов малого таза предпочтительно проводить динамически на 5–7 и 18–22 д.м.ц.

УЗ критерии эндометриодных кист яичников:

- относительно небольшие размеры кисты, диаметр которой обычно не превышает 7 см;
- расположение сзади или сбоку от матки;
- наличие средней и повышенной эхогенности несмещаемой мелкодисперсной взвеси;
- двойной контур образования.

УЗ критерии аденомиоза:

- увеличение размеров матки, в основном переднезаднего размера (80%);
- преимущественное увеличение одной из стенок матки (81,8%);
- наличие в миометрии зоны повышенной эхогенности, занимающей более половины толщины стенки матки (96%);
- обнаружение в зоне повышенной эхогенности анэхогенных включений диаметром от 3,3 до 6 мм, содержащих мелкодисперсную взвесь (11%);
- появление в месте расположения патологического образования множественных полос средней и низкой эхогенности, перпендикулярных полости сканирования (53,8%);
- выявление в области переднего фронта сканирования зоны повышенной эхогенности, а в области дальнего фронта – анэхогенности (57,6%).

2.2 Диагностический алгоритм [4]:

Первичный осмотр	<ul style="list-style-type: none"> • изучение анамнеза, репродуктивных планов, аспекты повседневной жизни; • вагинальный осмотр; • трансвагинальное УЗИ. <p>Симптомы эндометриоза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • хроническая тазовая боль; • циклическая боль (дисменорея), влияющая на качество жизни женщины; • боль при или после половых контактов; • циклическая гастроинтестинальная боль, в частности боль при акте дефекации; • циклическая боль и циклические уринарные симптомы, в частности окрашивание кровью мочи или боль при мочеиспускании; • бесплодие в сочетании с 1 или более из вышеперечисленных симптомов.
------------------	---

NB! Эндометриоз – это хроническое заболевание, влияющее на качество жизни женщины. Женщина нуждается в долгосрочной стратегии ведения.

Основные мероприятия	Предложить медикаментозное лечение	Пациенткам с бесплодием предложить: <ul style="list-style-type: none"> - консультацию репродуктолога; - определить резерв яичника; - обсудить возможности репродуктивных технологий.
Направления	<ul style="list-style-type: none"> • повторно обратиться к гинекологу, детскому гинекологу или специалисту центра эндометриоза при отсутствии эффекта от проводимой терапии, плохой ее переносимости или наличии противопоказаний для ее продолжения; • провести дополнительные диагностические мероприятия; • обсудить вопросы оперативного лечения. 	

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [3, 4, 5]

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
Воспалительные заболевания матки и придатков матки	Сходство симптоматики	Тщательное изучение анамнеза, данные физикального и лабораторного обследования и ТВУЗИ ОМТ	Лабораторное подтверждение инфекционного агента, бимануальное и ультразвуковое подтверждение воспалительных процессов
Миома матки	Одинаковая клиническая картина, отсутствие специфических симптомов	УЗИ, МРТ Гистологическое исследование	Характерно наличие кровотока в ЦДК режиме при миоме матки
Рак матки/Саркома матки	Отсутствие специфических симптомов	Анамнез, УЗИ, МРТ	Быстрый рост опухоли, атипичная сонографическая картина и на МРТ, как нечеткие границы и прорастание в смежные органы

Обоснование дополнительных исследований [2–5]: Дифференциальной диагностики распространенных форм эндометриоза, при подозрении на глубокую инвазивную форму заболевания (т.е. поражение кишечника или мочевого пузыря) требуется проведение **дополнительных диагностических мероприятий (УД – А)**.

Специальные диагностические процедуры при распространенном эндометриозе (на основе принципов Немецкого общества гинекологии и акушерства)	
МРТ	Высокочувствительный метод диагностики при эндометриоидных кистах и аденомиозе. Чувствительность 95%, специфичность 95%. Поражение мочевого пузыря, стеноз мочеоточника, аденомиоз.
Гистероскопия	При необходимости получения соскоба эндометрия и исключения рака эндометрия (на 5–7 день менструального цикла)
Кольпоскопия	Для диагностики эндометриоза шейки матки (на 5–7 и 18–22 д.м.ц.)
Колоноскопия	Исключение первичного заболевания кишечника, стеноз, внешнего давления (только пациентам с желудочно-кишечными кровотечениями и/или женщины >35)
Ректальное УЗИ	При ретроцервикальном эндометриозе для определения поражения кишечной стенки, глубины инвазии, распространенности опухоли
УЗИ почек	При гидронефрозе, стенозе мочеточника
Цистоскопия	При поражении мочевого пузыря
Лапароскопия	При необходимости получения гистологического подтверждения диагноза, наличие объемных образований, сочетание с доброкачественными заболеваниями матки

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1–4]:

3.1 Немедикаментозное лечение:

Физиолечение (УД – С):

- импульсные токи низкой частоты, магнитные и электромагнитные поля низкой частоты различных характеристик, электромагнитные колебания оптического диапазона, бальнеотера-

пия (общие радоновые и йодбромные, хвойные, бишофитные ванны), климатотерапия (естественная избыточная инсоляция оказывает стимулирующее влияние на прогрессирование заболевания).

Противопоказано:

- лечебные грязи, нагретый песок, парафин, сероводородные, хлоридно-натриевые, скипидарные,

сульфидные, эстрогенстимулирующие преформированные физические факторы (ультразвук, токи надтональной частоты, диатермия, индуктотермия, токи ультра и сверхвысокой частоты), массаж пояснично-крестцового отдела позвоночника, баня и сауна. Не рекомендуется использовать физиолечение при всех формах эндометриоза, требующих оперативного лечения.

NB! На сегодня существует мало доказательств немедикаментозного лечения. Однако подобное лечение подходящий вариант для женщин, которые предпочитают не использовать лекарства или хотят свести к минимуму потребление НПВП, а также если женщина считает, что они могут быть полезны для ее общего обезболивания и/или улучшения качества жизни, или работа в сочетании с традиционной терапией.

3.2 Медикаментозное лечение:

Терапия подбирается, учитывая симптомы и приоритеты пациентки, а не локализацию заболевания.

Рекомендуется использовать при лечении эндометриоза медикаментозную терапию согласно официальной инструкции препарата, после чего оценивать ее эффективность и в случае необходимости производить замену препарата или метода лечения (УД – В) [2–4].

Медикаментозное лечение эндометриоза включает:

- специфическую терапию – агонисты гонадолиберина (аГнРГ), прогестагены;
- неспецифическую терапию – комбинированные оральные контрацептивы, НПВП.

Специфическая терапия – рекомендуется при подозрении на эндометриоз, при верифицированном эндометриозе и при рецидивирующем эндометриозе (УД – А) [2–4].

Неспецифическая терапия – рекомендуется в период проведения обследования причины дисменореи, в период ожидания эффекта от проведенного медикаментозного или хирургического лечения эндометриоза (УД – А) [2–4].

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) – специфическая терапия

Лекарственная группа/Препарат	Способ применения	Показания	Уровень доказательности
Трипторелин	3,75 мг, 11,25 мг Внутримышечно	Генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (1–4 стадий)	УД – А При назначении агонистов ГнРГ в сочетании с addback терапией рекомендуется 6-месячный и более длительный курс. При направлении на ЭКО пациентов с подтвержденным эндометриозом назначение агонистов ГнРГ с addback терапией от 3 до 6 месяцев перед ЭКО значительно улучшает результаты ЭКО. (УД – А)
Диеногест	2 мг, перорально	Лечение эндометриоза	УД – А Диеногест 2 мг применяется не менее 6 месяцев.

Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) – неспецифическая терапия:

Лекарственная группа/Препарат	Способ применения	Показания	Уровень доказательности
ВМС с левоноргестрелом	20 мг/24 часа Устанавливается в полость матки	Лечение дисменореи, меноррагии, гиперменорея, контрацепция	УД – В Лечение эндометриоза/аденомиоза у женщин, не планирующих беременность
НПВП	Свечи ректальные, таблетки Индометацин 25 мг, таблетки Диклофенак 75 мг в таблетках, Диклофенак 50 мг ректально, Кетопрофен 100 мг	Острая боль	УД – В Боль, ассоциированная эндометриозом
КОК монофазные, низкодозированные с выраженным антипролиферативным эффектом	Таблетки Этинилэстрадиол 20 мг/левоноргестрел/дезогестрел/диеногест/гестоден. Эстрадиола валерат 1–2–3 мг/диеногест 2 мг	Дисменорея, Контрацепция	УД – В При отсроченных репродуктивных планах

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение: Лечение эндометриоза требует долгосрочной стратегии ведения пациентки с учетом ее репродуктивных планов. При необходимости контрацепции предпочтительно применение чисто прогестинных контрацептивов (ЧПК) в непрерывном режиме (дезогестрел, левоноргестрел). Циклический режим приема прогестагенов неэффективен по отношению к плацебо (УД – GPP) [2–4].

3.5 Индикаторы эффективности:

- частота рецидивирования эндометриоза;
- сроки между прекращением лечения и развитием рецидива;
- частота развития побочных эффектов.

При наличии болей:

- снижение интенсивностей болей;
- субъективное улучшение состояния.

При снижении способности к оплодотворению:

- общая частота наступления беременности.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

Показания для плановой госпитализации

- для уточнения диагноза и проведения инвазивных диагностических методов (гистероскопия, лапароскопия);
- проведения хирургического лечения (эндометриоз яичников, эндометриоз послеоперационных рубцов, ретроцервикальный эндометриоз, при непереносимости или отсутствии эффекта от гормональных препаратов, сочетание эндометриоза с другими гинекологическими заболеваниями);
- отсутствие клинического эффекта от консервативной терапии болевого синдрома в течение 6 месяцев;
- бесплодие.

Показания для экстренной госпитализации:

- аденомиоз при наличии метроррагии для гистероскопии или хирургического лечения;
- выраженный болевой синдром, не купирующийся лекарственными препаратами;
- разрыв эндометриоидной кисты.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Немедикаментозное лечение эндометриоза: нет.

5.2 Медикаментозное лечение эндометриоза: нет (препараты для купирования болей при госпитализации по поводу выраженного болевого синдрома).

5.3 Хирургическое вмешательство:

Показания для хирургического лечения [1, 6]:

- хроническая тазовая боль, не поддающаяся специфической медикаментозной терапии;
- при наличии симптомов сдавления или поражения соседних органов, нарушении их функций;
- аденомиоз, сопровождающийся болевым синдромом или тяжелыми маточными кровотечениями, не поддающиеся другой терапии.

NB! Хирургическое лечение предпочтительно проводить лапароскопическим доступом, однако при обширных инфильтративных поражениях с резекцией смежных органов возможно проведение абдоминального доступа (УД – А) [2–4]:

- в качестве адьювантной терапии к хирургическому лечению при распространенном эндометриозе с поражением кишечника, мочевого пузыря, мочеточников следует рассмотреть применение агонистов релизинг-гормонов в течение 3 месяцев до операции (УД – А) [2–4];
- при эндометриомах оперативное лечение проводится с учетом репродуктивных пожеланий пациентки и оценки фолликулярного запаса яичников. При этом следует производить удаление или иссечение, чем дренирование или прижигание (УД – А) [2–4];
- хирургическое лечение распространенных форм может потребовать мультидисциплинарного подхода (УД – А) [2–4];
- после хирургического лечения необходимо решить вопрос о длительной медикаментозной терапии (УД – А) [2–4];
- пациенткам с бесплодием оперативное лечение эндометриоза должно проводиться только после тщательного консультирования совместно с репродуктологом, с обсуждением следующих вопросов: причины бесплодия, увеличит ли шансы на беременность хирургическое лечение, возможное влияние операции на резерв яичника, альтернативы хирургического лечения [2–4];
- целесообразно использовать противоспаечные барьеры (УД – А) [2–4];
- при обнаружении эндометриоза во время лапароскопии очаги следует удалять при наличии информированного согласия пациентки о том, что окончательный объем операции будет выбран во время операции [2–4].

Вид оперативного вмешательства	Показания	Уровень доказательности [2–4]
Лечебно-диагностическая лапароскопия	Хроническая тазовая боль, не поддающаяся специфической медикаментозной терапии.	УД – А Лечебно-диагностическая лапароскопия с удалением очагов эндометриоза, обеспечивает более значительное уменьшение интенсивности ассоциированных с эндометриозом болей по сравнению с диагностической.
Цистэктомия	Эндометриомы при необходимости гистологической верификации диагноза, а также дифференциальной диагностики со злокачественными образованиями яичников.	УД – А Выполнение аблации капсулы возможно только при резком снижении овариального резерва, чаще она выполняется при рецидиве эндометриом.

Гистерэктомия	Радикальный метод лечения аденомиоза.	УД – А Гистерэктомия может быть выполнена путем лапароскопии, при этом следует удалять все видимые эндометриоидные очаги.
Пресакральная нейрэктомия	В случае если пациентка воздерживается от радикального хирургического лечения аденомиоза, особенно при тяжелой дисменорее.	УД – В
Абляция крестцово-маточного нерва	Хроническая тазовая боль, не поддающаяся специфической медикаментозной терапии.	УД – С Данная операция незначительно повышает степень разрешения тазовой боли.
Операция «shaving»	При вовлечении в инфильтрат только передней стенки прямой кишки без вовлечения слизистой.	УД – В При стенозирующих поражениях в операционную бригаду должен быть включен колопроктолог.

5.4 Дальнейшее ведение: смотрите пункт 3.4.

5.5 Индикаторы эффективности: купирование болей, субъективное улучшения состояния при госпитализации по поводу болевого синдрома; отсутствие осложнений после инвазивных методов исследования, оперативного вмешательства.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Доцанова Айкерм Мжаверовна – доктор медицинских наук, профессор, врач акушер-гинеколог высшей категории, президент ассоциации акушеров-гинекологов г. Нур-Султан;
- 2) Тулетова Айнур Серикбаевна – врач акушер-гинеколог высшей категории, PhD, и.о. заведующей кафедрой акушерства и гинекологии интернатуры АО «Медицинский университет Астана»;
- 3) Юхневич Екатерина Александровна – и.о. доцента кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», клинический фармаколог.

6.1 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.2 Рецензенты: Татарчук Татьяна Феофановна – акушер-гинеколог, гинеколог, гинеколог-эндокринолог, доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории, член-корреспондент НАМН Украины.

6.3 Указание на условия 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.

6.4 Список использованной литературы:

- 1) Endometriosis SOGC, Clinical practice guideline, 2010.
- 2) Endometriosis: diagnosis and management. NG 73. NICE, 2017.
- 3) Диагностика и лечение генитального эндометриоза. Доцанова А., Тулетова А. Практические рекомендации, 2014 г.
- 4) The ESHRE Guideline on Endometriosis Hum. Reprod. Advance Access published January 15, 2014.
- 5) TVS, RES and MRI for surgery in deep endometriosis Bacivi, Fertil.Steril., 2009.
- 6) Endometrioma in adolescents and future reproductive health. Brosens I., Benagiano G. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. – 2017; 00 (00): 000–000. DOI: 10.5301/je.5000267.

Приложение №1.

Эндометриоз в возрастных аспектах

Эндометриоз у подростков [6]: рекомендуется использовать все доступные методы лечения с учетом возраста пациентки и профиля безопасности лекарственных средств. Хирургическое лечение рекомендуется при тяжелой генерализованной тазовой боли, которая не купируется медикаментозной терапией, при наличии объемных образований в области яичников. Лапароскопию должен проводить только опытный хирург (УД – А).

Эндометриоз в менопаузе [4]: Рекомендуется хирургическое лечение при эндометриоидных кистах в постменопаузе (УД – А). Для купирования менопаузальных симптомов возможно применение комбинированной менопаузальной гормонотерапии или тиболол независимо от того, была ли произведена гистерэктомия или нет (УД – С).

Ссылка: www.rcrz.kz

Пути улучшения репродуктивных исходов при применении ВРТ – современная доказательная база и практическое значение

В мировой медицинской практике проблема невынашивания беременности остается одной из наиболее актуальных. Частота этой патологии в популяции колеблется от 10 до 20%, а в группе беременных после циклов ВРТ достигает 30%, причем половина всех случаев приходится на срок гестации до 12 нед. Из числа гестагенов, разрешенных к применению при беременности, широко известен дидрогестерон. В странах СНГ препарат зарегистрирован для применения при угрожающем выкидыше и привычном невынашивании (на фоне установленного дефицита прогестерона), а также для лечения бесплодия, обусловленного недостаточностью лютеиновой фазы, в том числе с использованием методов ВРТ.

На сегодня ВРТ прочно заняли свое место в комплексе медицинского лечения бесплодия и пользуются все большей популярностью во врачебной практике. Поддержка лютеиновой фазы в циклах, независимо от применяемой методики, положительно влияет на эффективность программ ВРТ. Данный обзор посвящен международной исследовательской программе по изучению эффектов дидрогестерона – LOTUS, которая стала самым мощным из регистрационных исследований по применению гестагенов в поддержке лютеиновой фазы при применении ВРТ. Результаты исследований уровня доказательности А (Cochrane 2018) продемонстрировали лучшую эффективность дидрогестерона в отношении частоты наступления беременности и живорождения в сравнении с препаратами микронизированного вагинального прогестерона, что позволяет рекомендовать его в качестве нового стандарта, способного улучшить исходы беременностей при рациональном использовании в практической работе.

Ключевые слова: прогестерон, дидрогестерон, микронизированный прогестерон, невынашивание, вспомогательные репродуктивные технологии.

Ways to improve reproductive outcomes with the use of ART – a modern evidence base and practical significance

In the world of medical practice, the problem of miscarriage remains one of the most pressing. The frequency of this pathology in the population ranges from 10 to 20%, and in the group of pregnant women after ART reaches 30%, with half of all cases occurring during the gestation period up to 12 weeks. Among the gestagen drugs approved for use during pregnancy, didrogestosterone is widely known. In the CIS countries, the drug was registered with a threatening miscarriage and habitual miscarriage (against the background of an established progesterone deficiency), as well as in the treatment of infertility due to insufficiency of the luteal phase, including using methods of ART.

Currently, ART has firmly taken its place in the complex medical treatment of infertility and is becoming increasingly popular in medical practice. Support for the luteal phase in cycles, regardless of the method used, has a positive effect on the effectiveness of ART. This review is devoted to the international research program on the study of the effects of didrogestosterone – LOTUS, which has become the most powerful of the registration studies on the use of gestagens in supporting the luteal phase in ART. The results of studies of the level of evidence A (Cochrane 2018) demonstrated the best efficacy of didrogestosterone in relation to the incidence of pregnancy and live birth compared to vaginal micronized progesterone, which made it possible to recommend it as a new standard that can improve the outcome of pregnancy with rational use in practice.

Keywords: progesterone, dydrogestosterone, micronized progesterone, miscarriage, assisted reproductive technologies.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) сегодня – это уникальные методики лечения бесплодия, позволяющие обеспечить бесплодной паре долгожданную беременность и рождение здорового ребенка. Арсенал методов ВРТ велик и имеет тенденцию к постоянному усовершенствованию, основанному на накоплении практического опыта и получении новых данных клинических исследований.

При применении ВРТ с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона поддержка лютеиновой фазы (ЛФ), как правило, проводится рутинно с целью компенсации в лютеиновую фазу недостаточности прогестерона, вызванной стимуляцией яичников [1, 2]. Поддерживающую терапию прогестероном или человеческим хорионическим гонадотропином (ХГЧ) назначают часто, хотя по сравнению с терапией прогестероном приме-

нение ХГЧ ассоциировано с более высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников [3]. Выводы, сделанные в систематическом обзоре, демонстрируют, что применение прогестагенов при ВРТ доказано влияет на увеличение частоты живорождений [3]. Прогестерон может применяться перорально, интравагинально, ректально, подкожно или внутримышечно, хотя в большинстве центров ВРТ по всему миру распространен интравагинальный способ применения [4–6]. Действительно, пероральный прием препаратов микронизированного прогестерона ассоциирован с низкой биодоступностью (из-за мощного эффекта первого прохождения через печень), вызывает побочные эффекты, в частности сонливость [7], а ежедневные внутримышечные инъекции болезненны и могут привести к формированию локального абсцесса [8]. В то же время интравагинальное применение прогестерона может сопровождаться раздражением во влагалище, выделениями и влагалищными кровотечениями [8]. Следовательно, для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ необходим эффективный препарат, с высоким профилем безопасности и переносимости, который будет удобен для применения и соответственно сопровождаться более высокой приверженностью пациенток к назначенной терапии (комплаентностью) и более высокой степенью их удовлетворенности лечением.

Дидрогестерон – широко известный пероральный ретропрогестерон, зарегистрированный по таким акушерским показаниям, как угрожающий выкидыш и привычное невынашивание беременности (на фоне установленного дефицита прогестерона), а также лечение бесплодия, обусловленного недостаточностью ЛФ [9]. С 1960 г. дидрогестерон широко применяется во всем мире по различным показаниям. Имеются данные, что дидрогестерон принимали в общей сложности более 113 млн. женщин разных стран, причем 20 млн. из

них принимали дидрогестерон во время беременности. Дидрогестерон, в отличие от микронизированных прогестеронов, обладает большим сродством к прогестероновым рецепторам, более высокой биодоступностью и исключительно прогестагенной активностью, поэтому для стимуляции секреторной трансформации эндометрия он может применяться в более низких дозах [10]. Данные проспективных клинических исследований продемонстрировали, что для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ эффективность низких доз перорального дидрогестерона сопоставима с эффективностью микронизированного вагинального прогестерона (МВП) в стандартной дозе. Кроме того, дидрогестерон не обладает сродством к андрогеновым, эстрогеновым, а также глюкокортикоидным или минералокортикоидным рецепторам [11], что говорит о более благоприятном профиле его безопасности и переносимости в период беременности в отношении как матери, так и плода [12]. Это подтверждают данные проспективных клинических исследований – пероральный дидрогестерон обладает такой же хорошей переносимостью, но при этом – более высокой, чем при применении МВП, степенью удовлетворенности пациенток своим лечением [3, 5, 7, 13, 14].

На сегодня в арсенале врача имеется большой выбор препаратов, обладающих прогестагенным действием, но все они различаются химической структурой и особенностями биологических эффектов. Критично важно, что в акушерской практике и репродуктологии разрешено применять лишь дидрогестерон и микронизированные прогестероны (их безопасность доказана при гестации и при применении репродуктивных технологий) [9].

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 сравни-

вали 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) [16] 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, частоты наступления беременности или частоты выкидыша. Следует отметить, что самое крупное из включенных в этот мета-анализ исследований насчитывало лишь 354 участницы; частота живорождений оценивалась только в одном испытании [16].

Противоречивые результаты были получены и в нескольких ретроспективных исследованиях, в которых сравнивали вагинальный и внутримышечный прогестерон при переносе криоконсервированных эмбрионов [7]. 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 только монотерапии препаратом прогестерона вагинально [17].

Несмотря на то что микронизированный прогестерон используется с 80-х годов XX столетия, вследствие его низкой и изменчивой биодоступности, вызывающей такие побочные эффекты, как сонливость, тошнота и головная боль, при пероральном приеме требуется применение высоких доз [6]. По этим причинам микронизированный прогестерон используется вагинально. Однако такой подход имеет недостатки: интравагинальный микронизированный прогестерон не может полностью абсорбироваться, может вымываться

вагинальным кровотечением и вызывать местное раздражение [3, 19].

Менее удобен и внутримышечный путь введения прогестерона, так как требует помощи медперсонала. Кроме того, этот способ применения препарата связан с более частым развитием побочных эффектов, как системных, так и местных (аллергические реакции, болезненность, уплотнение или воспаление в месте инъекции). Поэтому, с точки зрения комплаенса, внутримышечное введение прогестерона также менее предпочтительно [15].

При выборе наиболее подходящего лекарственного препарата необходимо учитывать его прогестагенную активность, селективность, биодоступность и путь введения [20].

Селективность во многом обусловлена характером физико-химического взаимодействия препарата с клеточными рецепторами [21]. Принципиальное значение имеет высокая селективность вводимого извне гестагена в акушерстве, так как для сохранения беременности необходимо взаимодействие только с рецепторами прогестерона, только прогестагенный эффект и активация только определенной группы генов (≈ 1800). Применение неселективных гестагенов или высоких доз прогестерона (селективность теряется с повышением дозы!), метаболиты которых активируют эстрогеновые рецепторы, приводит к активации 2400 генов! Связывающая способность дидрогестерона (препарат Дуфастон) к прогестероновым рецепторам в 1,5 раза выше, чем у микронизированного прогестерона, поэтому он может в минимальной терапевтической дозе обеспечить необходимые для сохранения беременности гестагенные и иммуномодулирующие эффекты [19].

Проанализировав результаты исследований, авторы Кокрановского обзора (van der Linden M. et al., 2012) пришли к выводу о преимуществе дидрогестерона по сравнению с микронизированным прогестероном для поддержки ЛФ

при использовании ВРТ [23]. С целью подтверждения этого вывода и внесения в инструкции показания к применению дидрогестерона для поддержки ЛФ при использовании ВРТ инициировано проведение двух регистрационных исследований III фазы – LOTUS I (дидрогестерон в сравнении с МВП в капсулах) и LOTUS II (дидрогестерон в сравнении с вагинальным гелем, содержащим 8% прогестерона) [24].

Результаты исследования LOTUS I. Международное рандомизированное двойное слепое, дважды затемненное в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование LOTUS I было проведено в 38 медицинских центрах с августа 2013 по март 2016 г. [25]. В исследовании LOTUS I были включены 1031 женщина репродуктивного возраста (от 18 до 42 лет) с диагностированным бесплодием, планирующих 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 [24].

Первостепенная задача исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать, что дидрогестерон обладает не меньшей эффективностью (non-inferiority) по сравнению с МВП. Основным критерием достижения этой цели являлось наличие сердцебиений 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, показан-

ных для поддержки ЛФ при применении ВРТ.

В соответствии с полученными результатами цель была достигнута – дидрогестерон по эффективности не только не уступал микронизированному прогестерону (частота наступления беременности составила 37,6 и 33,1% в группах дидрогестерона и МВП соответственно), но также в группе дидрогестерона отмечена более высокая (на 4,7%) частота развития беременности в сравнении с группой МВП [24].

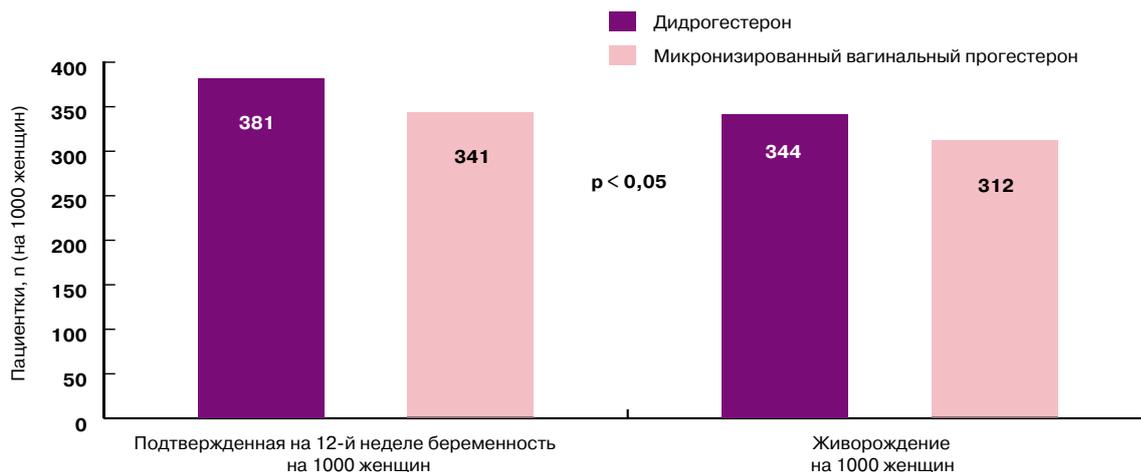
Еще один важнейший показатель успешности ВРТ – частота живорождения – был также выше в группе дидрогестерона на 4,9% по сравнению с группой микронизированного прогестерона (соответственно 34,6 и 29,9%).

Оба исследуемых в этой программе препарата были сопоставимы по профилю безопасности. 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 [26].

Представляют интерес результаты данного исследования относительно состояния новорожденных. 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 МВП [26].

Основываясь на анализе аспектов безопасности, авторы данного исследования пришли к выводу, что на популяционном уровне профиль безопасности препаратов для матери и плода в двух группах сопоставим [24].

Результаты исследования LOTUS II. Многоцентровое ран-



Адаптировано из C. Blockeel H и соавт. Fertility and Sterility, 2018

Рисунок. Сравнительная эффективность гестагенов в поддержке лютеиновой фазы при применении ВРТ

доминированное открытое исследование III фазы с тестированием гипотезы сопоставимости препаратов LOTUS II проводилось в 37 центрах ВРТ в 10 странах мира в период с августа 2015 по май 2017 г. [27]. В общей сложности 1034 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 42 лет), которым проводилось лечение бесплодия с применением ВРТ, были рандомизированы в группы: дидрогестерона (n=520) – 30 мг и 8% геля микронизированного вагинального прогестерона (n=514) – 90 мг в сутки для поддержки ЛФ при применении ВРТ. Первичным показателем эффективности было наличие сердцебиения плода на 12-й неделе беременности, подтвержденное при трансвагинальном ультразвуковом исследовании [27].

Согласно полученным результатам, частота развития беременности была сопоставима в обеих группах (38,7% (191/494) и 35,0% (171/489) в группах перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно). Показатели живорождений в анализе полной выборки составили 34,4% (170/494) и 32,5% (159/489) в группе перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно. В большинстве случаев при проведении физикального обследования новорожденных сразу после родов

патологических отклонений не обнаруживали в обеих терапевтических группах (92,2 и 93,5% новорожденных в группах перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно). Средняя масса тела новорожденных была схожей в двух терапевтических группах (2,9±0,7 кг и 3,0±0,7 кг в группах перорального дидрогестерона и геля МВП соответственно). Рост, окружность головы и оценка по шкале Апгар также были сопоставимы в этих двух группах [27].

Таким образом, дидрогестерон хорошо переносился и имел схожий с гелем МВП профиль безопасности, однако применение дидрогестерона отличалось большей удовлетворенностью пациенток лечением. Терапия содержащим микронизированный прогестерон гелем в большей степени ассоциировалась с местным раздражением слизистой оболочки половых путей, вагинальными выделениями и кровотечением [28]. Кроме того, возраст матери, ВРТ-центр проведения исследования и день переноса эмбриона были независимыми значимыми предикторами для показателей эффективности. Не было выявлено значимого влияния лечения на частоту развития нежелательных явлений, относящихся к «врожденным, наследственным или генетическим нарушениям» [28].

Результаты программы LOTUS. Данные исследовательской программы LOTUS, включающие два рандомизированных исследования III фазы, указывают на достоверно более высокие показатели частоты продолжающейся беременности и частоты живорождения ($p < 0,05$) у женщин, получавших пероральный дидрогестерон для поддержки ЛФ в циклах ЭКО со свежими эмбрионами, по сравнению с женщинами из групп микронизированного вагинального прогестерона (рис.).

При этом не выявлено значимых различий в частоте развития нежелательных явлений, относящихся к «врожденным, наследственным или генетическим нарушениям».

Выводы

На основании полученных сведений подходы к поддержке лютеиновой фазы при проведении программ ВРТ, в которых нуждаются примерно 1,6 млн. женщин во всем мире, могут быть пересмотрены. Дидрогестерон может успешно заменить микронизированный прогестерон в качестве стандартной терапии для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ, в том числе принимая во внимание таблетированную форму выпуска как наиболее удобную.

Форум Экспертов во вспомогательных репродуктивных технологиях стран СНГ «Пути улучшения репродуктивных исходов при ВРТ»

15–16 марта, г. Тбилиси (Грузия)

15–16 марта 2019 года в г. Тбилиси (Грузия) состоялся Форум Экспертов во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) стран СНГ «Пути улучшения репродуктивных исходов при ВРТ», в работе которого приняли участие ведущие специалисты–эксперты в области репродуктологии, акушерства и гинекологии Армении, Беларуси, Грузии, Казахстана, Узбекистана, Украины, Туркменистана. Итогом работы после обсуждения современных научных данных и обмена практическим опытом как репродуктологов, так и акушеров стала принятая «Резолюция СНГ Форума Экспертов во ВРТ» (Тбилиси, 15–16 марта 2019 г.):

1. ВРТ в странах СНГ являются востребованным и эффективным методом решения проблем бесплодия, количество циклов имеет тенденцию к росту во всех странах, показатели эффективности *Pregnancy rate* регулярно мониторируются и составляют 38,4% (среднее значение от представленных данных по странам), что соответствует международным стандартам.

2. ВРТ постоянно совершенствуются, применяется весь спектр методик, некоторые технологии являются уникальными научно-практическими достижениями мирового масштаба (пронуклеарный перенос), тенденции развития технологий соответствует мировым трендам (снижение количества переносимых эмбрионов, селекция эмбрионов, тенденция к увеличению доли циклов с замороженными эмбрионами, применение методик IMSI, PGD, PGS).

3. Поддержка лютеиновой фазы в циклах, независимо от применяемой методики, положительно влияет на эффективность программ ВРТ.

4. Программа исследований LOTUS является самым мощным из регистрационных исследований по применению гестагенов в поддержке лютеиновой фазы при ВРТ.

5. Дидрогестерон, согласно кумулятивным результатам программы исследований LOTUS, продемонстрировал лучшую эффективность в отношении частоты наступления беременности и живорождения в сравнении с препаратами вагинального микроинизированного прогестерона.

6. Дидрогестерон хорошо переносился, нежелательные явления на фоне лечения соответствовали уже известному его профилю безопасности и переносимости, их количество находилось в рамках ожидаемого для этой группы пациенток. Была отмечена более высокая приверженность пациенток терапии в группе дидрогестерона.

7. Собранные во время родов данные о безопасности новорожденных были схожими в обеих группах. Большинство новорожденных родились без выявленных во время медицинского осмотра патологий.

8. Учитывая результаты исследований эффективности и безопасности применения дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ, а также регистрацию показателя в странах СНГ, рекомендация использования дидрогестерона как нового стандарта в поддержке

лютеиновой фазы при ВРТ является обоснованной.

9. Обсуждение вопросов ответственности репродуктологов и акушеров является важным в достижении общей цели – *home baby rate*.

10. Самые большие риски, ассоциированные с ВРТ, связаны с многоплодной беременностью. Увеличение частоты наступления многоплодной беременности при ВРТ приводит к рождению детей с низкой массой тела. Риск многоплодной беременности может быть уменьшен при переносе лишь одного селективного эмбриона.

11. Серьезными факторами риска являются: возраст матери, эндокринные расстройства, СПКЯ, субфертильность, стимуляция яичников и использование инвазивных процедур: ИКСИ, PGD и т.д.

12. Снижения частоты врожденных пороков развития плода при бесплодии в результате тяжелого мужского фактора можно добиться за счет инъекции спермиев с лучшей морфологией при помощи процедуры IMSI.

13. Показатель частоты угрозы выкидыша у пациенток после применения ВРТ увеличивается по сравнению со спонтанным зачатием.

14. Обоснованно рекомендовать гестаген в поддержке лютеиновой фазы, который также доказано эффективен в отношении снижения риска угрозы выкидыша. Таким гестагеном является дидрогестерон, что подтверждается исследованиями уровня доказательности А (Систематический обзор Cochrane 2018) и рекомендациями экспертов ведущих международных медицинских сообществ (Европейский клуб гестагенов, 2015).

Полумисков Вадим Евгеньевич	Врач-репродуктолог высшей категории, к.м.н., медицинский директор клиники «Институт Репродуктивной Медицины», г. Алматы, Казахстан
Валиев Равиль Камильевич	Врач высшей категории, к.м.н., главный врач Международного клинического центра репродуктологии «PERSONA», г. Алматы, Казахстан
Мустафин Рамиль Табрисович	Врач высшей категории, к.м.н., медицинский директор клиники «Астана ЭКОЛАЙФ», г. Нур-Султан, Казахстан
Сармудаева Шолпан Куанышбековна	Зав. кафедрой акушерства и гинекологии КазМУНО, к.м.н., доцент, заместитель главного врача родильного дома «Ева», г. Алматы, Казахстан
Грищенко Ольга Валентиновна	Зав. каф. перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО (Харьковской медицинской академии последипломного образования), д.м.н., профессор, г. Харьков, Украина
Грищенко Николай Григорьевич	Зав. кафедрой акушерства и гинекологии ХНУ им. В.Н. Каразина, д.м.н., профессор, директор Клиники репродуктивной медицины им. акад. В.И. Грищенко, г. Харьков, Украина
Зукин Валерий Дмитриевич	Вице-президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, член правления Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), член Американской ассоциации репродуктивной медицины (ASRM), к.м.н., г. Киев, Украина
Шемякина Наталья Николаевна	Заведующая родильным отделением родильного дома «Лелека», к.м.н., г. Киев, Украина
Данкович Наталия Александровна	Врач высшей категории, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, генеральный директор МЦ «Мати та дитина», г. Киев, Украина
Зеленская Марина Владимировна	Врач высшей категории, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, медицинский директор МЦ «Мати та дитина», г. Киев, Украина
Сиренко Вера Юрьевна	Гинеколог-эндокринолог, репродуктолог, заведующая отделом IVF IRM, к.м.н., г. Киев, Украина
Тишкевич Олег Леонидович	Директор Центра вспомогательной репродукции «Эмбрио», акушер-гинеколог, репродуктолог, организатор здравоохранения, и.о. председателя правления Белорусского общественного медицинского объединения репродукции человека (БОМО Репродукции Человека), г. Минск, Беларусь (участвовал в Форуме по вебекс связи)
Седракян Асмик Айрапетовна	Врач-репродуктолог, МЦ «Астхик», г. Ереван, Армения
Мкртчян Марина Яковлевна	Акушер-гинеколог, репродуктолог, к.м.н., клинический руководитель отделения репродуктологии МЦ «Астхик», г. Ереван, Армения
Максудова Мухайё Мансуровна	Центр здоровья женщин, акушер-гинеколог-репродуктолог, член ассоциации Акушеров-гинекологов Узбекистана, соискатель уч. степени к.м.н. на базе кафедры Акушерства-гинекологии РНИЦАГ, член рабочей группы при Олий Мажлис и МинЗдрав по проекту закона об охране репродуктивного здоровья граждан, г. Ташкент, Узбекистан
Юлдашева Сурая Зарифовна	Врач акушер-гинеколог высшей категории, репродуктолог «Fertility connected», член Европейской ассоциации репродукции человека ESHRE, член российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), г. Ташкент, Узбекистан
Таганова Оразтач Тагановна	Акушер-гинеколог, репродуктолог. Дирекция международных Медицинских центров, международный центр «Эне Мяхри», г. Ашхабад, Туркменистан
Антелава Тамара Зурабовна	Эксперт Здравоохранения Грузии, д.м.н., Координатор акушерско-гинекологического направления, профессор кафедры Гинекологии ТМУ, г. Тбилиси, Грузия
Хонелидзе Наталья Лериевна	Клиника оплодотворения и репродуктивного здоровья «In vitro», клинический директор, профессор, Президент Ассоциации оплодотворения и репродуктивной медицины IN VITRO, г. Тбилиси, Грузия
Андгуладзе София Георгиевна	Licensing and PermiT Compliance Coordinator / Gynecologist, г. Тбилиси, Грузия
Гвенетадзе Арсен Мурадович	Директор репродуктивной клиники им. З. Сабахтарашвили, профессор, Президент ассоциации RPL в Грузии, г. Тбилиси, Грузия
Немсадзе Мамука Шакроевич	Руководитель акушерско-гинекологической службы Клинической больницы №5, г. Тбилиси, Грузия
Даварашвили Давид Ильич	Клинический директор DDC, Доктор Медицины, г. Тбилиси, Грузия
Кристесашвили Джанара Ильинишна	Центр репродуктивной медицины «Универси», заместитель директора, профессор, кафедра акушерства-гинекологии-репродуктологии, медицинский факультет ТГУ им. И. Джавахишвили. Вице-президент Грузинской Ассоциации репродуктивного здоровья, г. Тбилиси, Грузия

Список литературы

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2008. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*. 90: 150–153.
2. Palomba S., Santagni S., La Sala G.B. 2015. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J. Ovarian Res.* 8: 77.
3. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. 2015. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 7: CD009154.
4. Vaisbuch E., Leong M., Shoham Z. 2012. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reprod Biomed Online.* 25: 139–145.
5. Fadi Ghazi Mirza, Ameet Patki, Claire Pexman-Fieth. 2016. Применение дидрогестерона на ранних сроках беременности (оригинальный перевод). *Репродуктивная эндокринология.* 4 (30): 46–55.
6. Бицадзе В.О., Акиньюшина С.В., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Стулева Н.С., Машкова Т.М. 2014. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2: 79–88.
7. Shapiro D., Boostanfar R., Silverberg K., Yanushpolsky E.H. 2014. Examining the evidence: progesterone supplementation during fresh and frozen embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 29: 1–14.
8. Ghanem M.E., Al-Boghdady L.A. 2012. Luteal Phase Support in ART: an Update. <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/41085.pdf> (21 October 2016, date last accessed).
9. Симоновская Х.Ю., Алеев И.А.; под ред. Радзинского В.Е., 2015. Невынашивание беременности: доказательная база дидрогестерона. *Новости доказательной медицины дидрогестерона по профилактике и лечению невынашивания беременности. Информационное письмо.* – М.: Редакция журнала Status Praesens: 24.
10. Schindler A.E. 2009. Progesterone effects of dydrogesterone *in vitro*, *in vivo* and on the human endometrium. *Maturitas.* 65: 3–11.
11. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J., Pasqualini J.R., Schweppe K.W., Thijssen J.H. 2008. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 61: 171–180.
12. Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. 2016. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 32: 97–106.
13. Tomic V., Tomic J., Klaic D.Z., Kasum M., Kuna K. 2015. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* 186: 49–53.
14. Saharkhiz N., Zamaniyan M., Salehpour S., Zadehmodarres S., Hoseini S., Cheraghi L., Seif S., Baheiraei N. 2016. A comparative study of dydrogesterone and micronized progesterone for luteal phase support during *in vitro* fertilization (IVF) cycles. *Gynecol Endocrinol.* 32: 213–217.
15. Зайченко А.В. 2015. Фармакология прогестинов: что нового? (Доклад на Конференции «Современные подходы к терапии невынашивания беременности», 14 апреля 2015 года, г. Минск. *Медицинские новости. Хроника.* 4: 43–45.
16. Glujovsky D., Pesce R., Fiszbajn G. et al. 2010. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev.* Jan 20; (1): CD006359.
17. Devine K., Richter K.S., Widra E.A. 2018. Vitrified blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial. *Fertility and Sterility.* 109 (2): 266–275.
18. Devine K., Bishop L.A., Richter K.S., Patounakis G., Andriani L., Moon K. 2017. Diminished ovarian reserve as measured by means of baseline follicle-stimulation hormone and antral follicle count is not associated with pregnancy loss in younger *in vitro* fertilization patients. *Fertil Steril.* 108 (6): 980–987.
19. Ших Е.В. 2010. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2: 6–9.
20. Schindler A.E., Carp H., Druckmann R. et al. 2015. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. *Gynecol. Endocrinol.* 15: 1–3. [PMID: 25976550].
21. Торшин И.Ю., Громова О.А. 2012. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. – М.: МЦНМО: 747.
22. Howard Carp. 2015. Обзор клинических исследований применения дидрогестерона при привычном невынашивании беременности / адаптировано Шурпяк С.А. *Здоровье женщины.* 4 (100): 80–86.
23. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C. et al. 2012. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 8. Art. No.: CD009154.
24. Підтримка лютеїнової фази в циклах ВРТ: доказальна база ефективності дидрогестерона. Репринт (В. Лисица). 2018. *Медичні аспекти здоров'я жінки.* 4 (117): 2–7.
25. A Multicenter Study Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral Dydrogesterone 30 mg Daily Versus Intravaginal Micronized Progesterone Capsules 600 mg Daily for Luteal Support in *In Vitro* Fertilization (Lotus I). – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC01850030?term=LOTUS+I&rank=1>.
26. Tournaye H., Sukhikh G., Kahler E., Griesinger G. 2017. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in *in vitro* fertilization. *Hum. Reprod.* 1–9.
27. Griesinger G., Blockeel C., Сухих Г.Т., Patki A., Dhorepatil B., Yang D.Z., Chen Z.J., Kahler E., Pexman-Fieth C., Tournaye H. 2018. Пероральный дидрогестерон в сравнении с интравагинальным гелем микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы при проведении ЭКО: рандомизированное клиническое исследование. *Human Reproduction:* 1–10, doi: 10.1093/humrep/dey306.
28. Griesinger G., Blockeel C., Kahler E., Pexman-Fieth C. 2018. Use of oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh WF an increase in live birth rate: an integrated individual patient data analysis of the LOTUS phase III trial program. *ASRM Abstracts. Fertility and Sterility.* 110 (4): 90.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье женщины», №3 (139), 2019 г., стр. 1–6. ISSN 1992-5921

Острая боль в животе у небеременных женщин: гинекологические причины

Представляем вашему вниманию обзор статьи американских исследователей Casey A. Boyd и Taylor S. Riall, в которой изложены ключевые аспекты дифференциальной диагностики и лечения гинекологических заболеваний, проявляющихся острой абдоминальной болью.

Пациентки с жалобами на боль в животе часто обращаются к специалистам различного профиля. Диапазон дифференциальной диагностики болевого синдрома достаточно широк и включает заболевания желудочно-кишечного тракта, урогенитальной, сосудистой и легочной систем. Боль в животе может быть вызвана инфекционными, воспалительными или неопластическими процессами, а также анатомическими аномалиями. Лечение больных с этим симптомом зависит от этиологии, и поэтому точный диагноз является основополагающим фактором для назначения адекватной терапии. При обследовании женщин, испытывающих боль в животе, следует учитывать анатомо-физиологические особенности женского организма. Гинекологические заболевания, проявляющиеся острой абдоминальной болью, включают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), tuboовариальный абсцесс (ТОА), перекрут яичника, геморрагическую овоариальную кисту или разрыв таковой, перекрут или дегенерацию лейомиомы матки.

Воспалительные заболевания органов малого таза

ВЗОМТ представляют собой инфекционно-воспалительные заболевания верхних отделов женского полового тракта: шейки матки (цервицит), фаллопиевых труб (сальпингит) и слизистой оболочки матки (эндометрит). Также может наблюдаться перитонит. Предполагается, что ВЗОМТ у женщин

возникают в результате восходящего распространения инфекции из нижних половых органов и являются частым осложнением заболеваний, передающихся половым путем. Определению точной локализации воспаления придается меньшее значение, чем ранней диагностике и лечению с целью предотвращения долгосрочной заболеваемости этой категории пациенток. Эпизод острого ВЗОМТ может возникать как рецидив, при синдроме хронической тазовой боли, при внематочной беременности, а также при бесплодии. ВЗОМТ часто наблюдаются у женщин репродуктивного возраста с пиком заболеваемости у лиц 20–40 лет. Средний возраст пациенток составляет 27 лет. В течение репродуктивного периода диагноз ВЗОМТ устанавливается у каждой девятой женщины.

Факторы риска включают наличие ВЗОМТ в анамнезе, большое количество половых партнеров, принадлежность к негроидной расе, использование внутриматочных систем, вредные привычки, низкий социально-экономический статус и недостаточное применение барьерных средств контрацепции.

Наиболее частыми возбудителями ВЗОМТ являются *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, дифтероиды, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Prevotella*, *Bacteroides*, анаэробы и стрептококки. Изначально считалось, что основной причиной ВЗОМТ являются *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*. Однако в настоящее время известно, что лишь две трети случаев воспаления обусловлены

данными микроорганизмами. Приблизительно у 30% пациенток заболевание связано с наличием только анаэробов или аэробов без признаков инфицирования *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis*. Более чем у половины больных высевается несколько видов бактерий.

Симптомы ВЗОМТ включают боль в животе, тошноту и рвоту, вагинальные выделения, аномальные кровотечения из влагалища, учащение мочеиспускания и боль в нижней части спины. У некоторых пациенток может наблюдаться гипертермия, хотя этот признак не является обязательным. Так, более чем у 50% больных, госпитализированных по поводу ВЗОМТ, не отмечалось повышения температуры тела. Аналогично увеличение количества лейкоцитов, повышение уровня С-реактивного белка, СОЭ и СА-125 – признаки, не специфичные для ВЗОМТ. При физикальном обследовании у женщин с ВЗОМТ обычно определяется болезненность в области живота и таза. При бимануальном исследовании даже незначительное смещение яичников и шейки матки может вызвать болевые ощущения, и, в отличие от острого аппендицита, могут визуализироваться слизисто-гнойные выделения. Поскольку симптомы ВЗОМТ неспецифичны, правильный диагноз устанавливается в 75% случаев.

По этой причине при неясном диагнозе или отсутствии эффекта от лечения следует использовать визуализационную диагностику, при этом ультразвуковое исследование (УЗИ)

является методом выбора. При начальных проявлениях или неосложненном течении ВЗОМТ сонографические данные могут быть неизменными. Как правило, на ультразвуковых изображениях признаки воспаления определяются билатерально, однако могут быть и асимметричными. Для выявления поражения матки и яичников более чувствительным методом является трансвагинальное УЗИ по сравнению с трансабдоминальным. Матка может быть увеличенной, с утолщенным и нечетким эндометрием. В полости эндометрия или малого таза может визуализироваться дебрис. Яичники также могут быть увеличены вследствие реактивного воспаления. При вовлечении в патологический процесс фаллопиевых труб на сонограммах отмечается их отечность, заполнение жидкостью и расширение. Хроническое воспаление маточных труб приводит к формированию ультразвуковой картины «узлы на веревке». При помощи доплерографии можно определить повышенную васкуляризацию и гиперемию фаллопиевых труб.

Кроме УЗИ для диагностики ВЗОМТ может использоваться компьютерная томография (КТ), особенно в остром периоде, когда диагноз неясен и не исключена другая интраабдоминальная патология. Характерные для ВЗОМТ КТ-признаки включают воспаление в области таза и исчерченность жировой клетчатки, жидкость и дебрис в полости матки, нечеткость границ между тканями. При длительно протекающем ВЗОМТ можно наблюдать обструкцию толстого кишечника, гидронефроз или гидроуретер, а также наличие воспалительного процесса в области правого верхнего квадранта брюшной полости.

У некоторых пациенток более точным и эффективным методом диагностики ВЗОМТ может быть магнитно-резонансная

томография (МРТ). В частности, это исследование характеризуется высокой чувствительностью в диагностике пиосальпинкса, который обнаруживается в виде гиперинтенсивной трубчатой структуры на T_2 -взвешенных изображениях. Также можно выявить исчерченность жировой клетчатки малого таза и утолщение стенок фаллопиевых труб. Тем не менее МРТ не используется в качестве метода первой линии диагностики ВЗОМТ, поскольку УЗИ и КТ являются более экономически выгодными и общедоступными.

Поскольку симптомы ВЗОМТ неспецифичны, в некоторых случаях неопределенного диагноза может потребоваться хирургическое вмешательство. С целью прямой визуализации органов малого таза и диагностики ВЗОМТ без усугубления воспалительного процесса можно выполнить лапароскопию. Однако в настоящее время этот метод, учитывая его инвазивность, не используется в плановом порядке, а только в случаях неопределенности диагноза или при подозрении на развитие осложнений.

Лечение ВЗОМТ включает прежде всего антибактериальную терапию. На сегодняшний день специалисты Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендуют эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра, эффективных в отношении *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и анаэробов, независимо от их наличия в культуре эндоцервикального канала. Рекомендуемые схемы парентерального применения антибактериальных препаратов при ВЗОМТ включают цефалоспорины (цефотетан или цефокситин) в сочетании с доксициклином или клиндамицин с гентамицином. Также используются комбинации фторхинолонов (левофлоксацин) с производным

нитроимидазола (орнидазол, метронидазол) с последующим переходом на пероральный режим приема. Антибиотикотерапию следует продолжать в течение 14 дней независимо от пути введения препаратов.

Если ВЗОМТ диагностируется во время лапароскопии, проводимой при подозрении на аппендицит или при тазовой боли неустановленной этиологии, тактика ведения пациентки зависит от полученных результатов и уверенности в диагнозе. В отсутствие ТОА для лечения ВЗОМТ можно использовать орошения и антибиотикотерапию по схемам, указанным выше. При легком течении ВЗОМТ следует рассмотреть целесообразность проведения аппендэктомии во избежание диагностических затруднений в будущем.

Синдром Фитца-Хью-Куртиса развивается при распространении воспалительного процесса в правый верхний квадрант брюшной полости через правый брюшинный карман. Затем в инфекционный процесс вовлекаются перитонеальные поверхности внутренних органов, в т.ч. печени, в результате чего возникает перигепатит. У пациенток с синдромом Фитца-Хью-Куртиса в анамнезе, как правило, есть указание на ВЗОМТ и боль в правом верхнем квадранте живота, что может быть расценено как острый холецистит или гепатит. Повышение температуры тела и лейкоцитоз – необязательные признаки, зато характерно повышение уровня С-реактивного белка и СОЭ. Данные УЗИ не дают четких сведений о диагнозе. На КТ-изображениях определяется воспаление в области печени и утолщение ее капсулы. Также можно выявить утолщение стенок желчного пузыря и наличие жидкости вокруг него и печени. С помощью МРТ обнаруживается усиление кровотока в правом верхнем квадранте брюшной полости. При хирургическом вме-

шательстве видны тонкие (как скрипичные струны) спайки между печеночной капсулой и висцеральной брюшиной. В случаях неострого течения синдрома Фитца-Хью-Куртиса диагноз, как правило, устанавливается случайно во время проведения лапароскопии по поводу другого диагноза (например, лапароскопической холецистэктомии).

Тубоовариальный абсцесс

ТОА является серьезным осложнением ВЗОМТ и встречается приблизительно у 5–34% пациенток с данной патологией. Абсцессы также образуются обычно у женщин репродуктивного возраста. Факторы риска развития ТОА аналогичны таковым для ВЗОМТ; этиология связана с первоначальным инфицированием женского полового тракта. Так, предполагается, что обсеменение патогенами эпителия фаллопиевых труб является первым этапом формирования ТОА. В результате деструкции маточной трубы образуется гнойный экссудат, а возникающая среда с низким содержанием кислорода благоприятствует жизнедеятельности анаэробных микроорганизмов. Последующий воспалительный ответ индуцирует развитие отека, ишемии и некроза стенки фаллопиевой трубы. Окружающие структуры (яичник, круглая и широкая связки матки, контралатеральные труба и яичник, аппендикс, кишечник и мочевого пузырь) могут вовлекаться в распространяющийся воспалительный процесс, и таким образом формируется абсцесс. При прогрессировании заболевания может произойти разрыв последнего. ТОА иногда является следствием других заболеваний: дивертикулита, аппендицита, воспаления кишечника, а также хирургических вмешательств.

Этиология ТОА обычно является полимикробной. Наиболее часто высеваются *Escherichia*

coli, *Bacteroides fragilis* и другие виды *Bacteroides*, пептострептококки, пептококки, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Haemophilus influenzae*. Несмотря на то что *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* часто являются причинами ВЗОМТ, они редко идентифицируются у больных с ТОА. В 60–100% случаев выявляют анаэробные бактерии.

Симптомы ТОА аналогичны таковым при ВЗОМТ и аппендиците – острая или хроническая боль внизу живота, тошнота, рвота. Может наблюдаться повышение температуры тела и озноб, хотя до 50% женщин не испытывают лихорадки. Также некоторые пациентки жалуются на вагинальные выделения и аномальные кровотечения. При вовлечении в процесс кишечника возможно возникновение анорексии, а также диареи.

При физикальном обследовании можно пропальпировать опухолевидное образование в брюшной полости или в тазу. При пальпации живота определяется мышечный дефанс и симптом Щеткина-Блюмберга. Часто наблюдаемым признаком являются болезненные тракции шейки матки при гинекологическом исследовании. Наличие слизисто-гнояных выделений из половых путей свидетельствует в пользу диагноза ВЗОМТ или ТОА и об отсутствии острого аппендицита.

Чувствительность УЗИ в диагностике ТОА составляет более 90%. На сонограммах ТОА имеет вид сложного ячеистого кистозного образования с утолщенными неправильными стенками. При неясном диагнозе показано проведение КТ. МРТ в диагностике данной патологии используется редко.

Цель лечения ТОА состоит в купировании очага инфекционно-воспалительного процесса и сохранении фертильности, когда это возможно. Основой терапии является применение анти-

биотиков с/без дополнительных хирургических вмешательств или дренажных процедур. Антибиотикотерапия должна быть специфичной в отношении наиболее распространенных при ТОА микроорганизмов, включая анаэробы. Современные рекомендации предусматривают использование клиндамицина в сочетании с аминогликозидом или цефокситина с доксициклином. Применение антибиотиков парентерально следует продолжать до нормализации температуры тела на протяжении не менее чем 48 ч. с последующим переходом на пероральный режим в течение 14 дней. Рекомендуемые пероральные антибиотики включают левофлоксацин или доксициклин в комбинации с производными нитроимидазола. Эффективность терапии с применением только лекарственных средств варьируется от 42 до 100%. Применение дренажных процедур на начальном этапе лечения способствует сокращению срока пребывания в стационаре, укорочению периода гипертермии и снижению частоты хирургических вмешательств.

Разрыв кисты яичника или геморрагическая овариальная киста

Разрыв или кровоизлияние в кисту яичника – состояние, требующее проведения экстренного хирургического вмешательства. В ряде случаев постановка окончательного диагноза затруднена, и пациентка в срочном порядке переводится в операционную в связи с наличием гемодинамической нестабильности. Как правило, разрывающиеся кисты являются функциональными (кисты желтого тела, фолликулярные, белого тела). Эндометриодные и дермоидные кисты разрываются реже. Разрыв кист желтого тела и фолликулярных является физиологическим процессом в течение менструального цикла.

Геморрагические кисты яичников наиболее распространены у женщин репродуктивного возраста (средний возраст при постановке диагноза – 27–30 лет). Разрыв может произойти между 20-м и 26-м днем менструального цикла или во время I триместра беременности. Пациентки могут испытывать боль и ощущение высвобождения жидкости, связанное с физиологическим разрывом кисты желтого тела во время овуляции, что называется «болезненной овуляцией» (*mittelschmerz*). Разрыв кисты яичника чаще происходит справа, что затрудняет дифференциацию с острым аппендицитом или другими гинекологическими причинами боли в животе.

Внезапное начало, острая абдоминальная боль в животе – это наиболее частые проявления геморрагической или разорвавшейся кисты яичника. Также отмечаются вагинальное кровотечение, тошнота, рвота, общая слабость, обморок и боль в плече (за счет раздражения диафрагмы излившейся кровью). При массивном кровоизлиянии может развиваться сосудистый коллапс с характерными симптомами (артериальная гипотензия, тахикардия, снижение уровня гематокрита). При пальпации живота можно определить опухолевидное образование, симптом Щеткина-Блюмберга и дефанс мышц.

Дифференциальный диагноз включает следующие состояния: эктопическую беременность, ТОО, эндометриому, неразорвавшуюся кисту, перекрут яичника, аномальное маточное кровотечение, гастроэнтерит и аппендицит.

При постановке диагноза геморрагической кисты УЗИ (трансабдоминальное или трансвагинальное) является методом выбора. В начальном периоде кровоизлияния киста может иметь вид анэхогенного образования с тонкими стенками. По

мере свертывания крови могут появляться внутренние эхо-сигналы, формирующие картину тонкой сетчатости («рыболовной сети» или «паутины»). Внутри кисты могут отмечаться уровни «жидкость – жидкость» или «жидкость – дебрис». При слиянии тромбов визуализируются дискретные, округлые, гиперэхогенные, невакуляризованные образования. Отсутствие кровотока внутри кисты и наличие – по периферии («кольцо огня»), выявляемое при доплерографическом исследовании, подтверждает диагноз геморрагической кисты яичника. В случае массивного кровоизлияния может определяться свободная жидкость в брюшной полости, тогда как сама киста спадается.

Если диагноз остается неопределенным, следует выполнить КТ, а при необходимости – МРТ.

Терапевтическая тактика при наличии геморрагической овариальной кисты зависит от состояния пациентки. При сохранении гемодинамической стабильности возможно консервативное лечение с применением анальгезирующих средств и наблюдение. В противном случае показано срочное хирургическое вмешательство. В случае продолжающегося неконтролируемого кровотечения следует провести оофорэктомию.

Хирургическое лечение также показано лицам, не отвечающим на консервативную терапию (>48 ч.) или у которых усугубляются симптомы кровотечения. Предпочтительным методом является лапароскопия, а лапаротомия выполняется в случаях, когда первая небезопасна или невозможна (двустороннее поражение, размер кисты), или при подозрении на злокачественность.

Перекрут яичника

В структуре гинекологических неотложных состояний доля перекрута яичника состав-

ляет приблизительно 3%. Данная патология определяется как частичный или полный поворот придатка матки вокруг его сосудистой ножки. Возникающая в результате обструкция кровеносных и лимфатических сосудов может привести к нарушению кровоснабжения и некрозу яичника. Согласно статистическим данным, перекрут правого яичника наблюдается чаще, что, возможно, обусловлено большей длиной правой собственной связки яичника и, следовательно, гипермобильностью придатка. Возникающая симптоматика может имитировать острый аппендицит. Подвижность левого яичника снижена из-за близкого расположения сигмовидной кишки.

Перекрут яичника может случиться в любом возрасте, однако средний возраст таких пациенток составляет 32 года. У взрослых женщин эта патология часто ассоциирована с объемным образованием яичника (киста или опухоль), создающим фиксированную точку, вокруг которой возможен поворот органа. Предполагается, что у детей и подростков перекрут возникает благодаря повышенной подвижности яичников. Установлено, что пациентки, подвергавшиеся хирургическим вмешательствам на органах малого таза (лигирование маточных труб, цистэктомия, гистерэктомия), имеют повышенный риск развития перекрута яичников. Это может быть обусловлено наличием послеоперационных спаек, вокруг которых происходит ротация придатков матки. Овариальная гиперстимуляция способствует увеличению массы и размера яичников, что может быть одним из факторов возникновения перекрута. Аналогичный механизм лежит в основе повышения риска развития данного состояния у женщин, прибегнувших к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Характерным симптомом перекрута яичника является остро возникающая боль в животе, как правило, в нижнем квадранте. Длительно сохраняющийся болевой синдром ассоциирован с более высоким риском развития овариального некроза. У 47–97% пациенток пальпируется опухолевидное образование в области малого таза. Другие симптомы перекрута яичника включают тошноту, рвоту, дизурические явления, задержку мочи. В тяжелых случаях могут возникать симптомы раздражения брюшины.

Дифференциальная диагностика проводится с острым аппендицитом, ВЗОМТ, ТОА, внематочной беременностью, овариальной или парапельвикальной кистой почки, холециститом и абдоминальной болью неясной этиологии. У значительной части больных установление правильного диагноза откладывается в связи с недостаточной настороженностью врачей в отношении перекрута яичников на ранних этапах заболевания.

При подозрении на перекрут яичника диагностическим методом выбора является УЗИ. На сонограммах обычно определяется увеличенный (>5 см в диаметре) и отечный яичник с экзогенными зонами кровоизлияний. «Симптом водоворота» (whirlpool sign) считается единственным непосредственным сонографическим признаком перекрута яичника. Он определяется посредством доплерографии и обусловлен ротацией сосудистой ножки вокруг своей оси, что создает вид спирали или водоворота. Высокоспецифичным доплеровским признаком перекрута яичника является отсутствие артериального и венозного кровотока, что ассоциируется с нежизнеспособностью органа. При развитии овариального инфаркта и кровоизлияния может визуализироваться свободная жидкость в полости малого таза.

Золотым стандартом терапии перекрута яичника признано оперативное вмешательство. Методы хирургического лечения варьируются от консервативных, органосберегающих операций до радикальной оофорэктомии или сальпингоэктомии. В настоящее время стандартным лечением является деторсия с сохранением яичника, обычно путем лапароскопии. В большом литературном обзоре (Valsky D.V. et al., 2010) сообщается, что овариальная функция была восстановлена у 88–100% пациенток после устранения перекрута яичника с признаками некроза. Оофорэктомия или аднексэктомия выполняется в случаях тяжелого нарушения кровоснабжения, некроза, перитонита или при наличии объемного образования. Вопрос о тотальной абдоминальной гистерэктомии/билатеральной сальпинго-оофорэктомии рассматривается при возникновении перекрута яичника у женщин постменопаузального возраста. Дополнительной опцией хирургического лечения перекрута яичника является овариопексия. Данная операция проводится при наличии мальформаций или при чрезмерной длине маточно-яичниковой связки.

Лейомиома матки

Лейомиомы (фибромиомы) матки – это доброкачественные опухоли, состоящие из гладкомышечных клеток. Эти опухоли являются чувствительными к гормонам, что обуславливает их прогрессирование во время беременности или при использовании оральных контрацептивов и регресс в периоде менопаузы. Кроме того, наличие лейомиомы ассоциировано с высокими уровнями эпидермального фактора роста; инсулиноподобных факторов роста; факторов роста, связывающих гепарин; трансформирующих факторов роста β и содержанием коллагена типа III.

Клинические проявления отличаются у половины женщин, имеющих лейомиому матки, преимущественно в возрасте после 40 лет. Наиболее распространенные симптомы включают аномальные маточные кровотечения, боль и ощущение тяжести в области таза. В результате давления большой опухоли на мочевой пузырь могут возникать дизурические явления (например, учащение и urgency мочеиспусканий).

При быстром росте лейомиомы возможно развитие ее дегенерации, связанной с недостаточностью кровоснабжения. При этом может возникать острая боль в животе.

Диагноз фибромиомы устанавливается посредством УЗИ. Типичная сонографическая картина представляет собой хорошо определяющееся гипоэхогенное образование, исходящее из миометрия.

Острые осложнения лейомиомы матки развиваются редко и включают тромбоз глубоких вен с/без тромбоза легочной артерии, острую задержку мочи с/без почечной недостаточности, разрыв с интраперитонеальным кровоизлиянием, тромбоз мезентериальных вен, острую дегенерацию или перекрут опухоли. В большинстве случаев тактика ведения пациенток разрабатывается с учетом клинических проявлений с отсрочкой окончательного лечения лейомиомы до стабилизации состояния.

Плановое лечение лейомиомы матки может быть медикаментозным или хирургическим. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона снижают уровни циркулирующих эстрогена и прогестерона, что приводит к уменьшению объема кровотечения и размеров фибромиомы. Вместе с тем применение этих препаратов вызывает состояние, напоминающее менопаузу, с характерными побочными эффектами, такими как приливы, сухость влагалища,

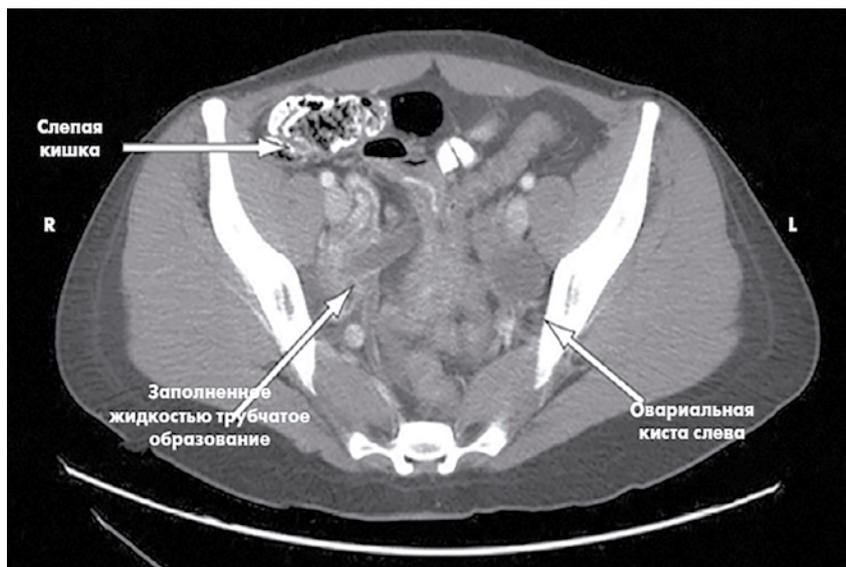


Рисунок. КТ-изображение органов малого таза пациентки С.

головная боль, депрессия и остеопороз. Терапия прикрытия (add-back therapy) рекомендована для уменьшения выраженности побочных эффектов, однако добавление препаратов эстрогена или прогестерона в низкой дозе также может уменьшить воздействие агонистов гонадотропин-рилизинг гормона на размер опухоли.

Известно, что антиандрогенная терапия (даназол, гестринон) оказывает положительное влияние на проявления аменореи, меноррагии и боли у женщин с лейомиомой. Тем не менее значительные побочные эффекты ограничивают применение этих лекарственных средств у многих пациенток.

Дополнительными опциями медикаментозной терапии лейомиомы матки являются как прогестагенные, так и антигестагенные препараты, антифибротические средства, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, пероральные контрацептивы и нестероидные противовоспалительные средства.

В прошлом хирургическое лечение лейомиомы матки состояло в проведении лапаротомии и гистерэктомии. Однако проблема

сохранения фертильности ставит под сомнение целесообразность этого метода. На сегодняшний день наиболее малоинвазивным вмешательством является миомэктомия путем гистероскопии. Лапароскопический доступ для выполнения миомэктомии или гистерэктомии используется у лиц с симптомной фибромиомой. Кроме того, лапароскопически могут осуществляться термолитизис, криомиолизис и лигирование маточной артерии. Лапаротомия применяется в случае больших размеров лейомиомы или множественных узлов, не поддающихся удалению путем лапароскопии.

Для иллюстрации изложенного материала в статье приведен клинический случай.

Клинический случай

Пациентка С., 24 лет, обратилась в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в правом нижнем квадранте живота в течение 48 ч., повышение температуры до 38,8°C, тошноту и рвоту. Женщина сексуально активна, небеременная. При поступлении осмотрена хирургом. При пальпации живота определялась болезненность в нижних квадрантах, преимущественно

справа, при гинекологическом обследовании – болезненные тракции шейки матки.

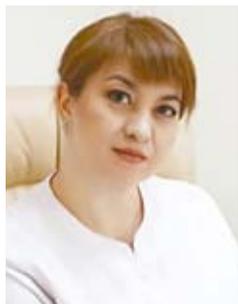
Дифференциальный диагноз проводился между острым аппендицитом, ВЗОМТ, ТОА, пиосальпинксом, эктопической беременностью, эндометриозом, геморрагической овариальной кистой или разрывом таковой, перекрутом яичника (нормального, кисты или опухолевидного образования), перекрутом или дегенерацией фибромиомы матки.

Ввиду подозрения на острый аппендицит была проведена КТ органов малого таза. Обнаружено увеличенное, заполненное жидкостью трубчатое образование, расположенное на некотором расстоянии от слепой кишки (рисунок). На дистальных срезах визуализировалось скопление жидкости в области правого яичника и киста левого. Учитывая неопределенность полученных результатов, было выполнено УЗИ органов малого таза, выявившее трубчатое перистальтирующее образование позади правого яичника, овариальную кисту слева и свободную жидкость в полости малого таза. После консультации гинеколога диагноз остался невыясненным, проводилась дифференциация между аппендицитом, ВЗОМТ и ТОА. Было принято решение о проведении лапароскопии. В результате диагностировали перфоративный аппендицит, обнаружен аппендикс и абсцесс в нижнем отделе малого таза поблизости от правого яичника.

Таким образом, женщины часто испытывают острую боль в животе, и хотя симптомы могут быть сходными с острым аппендицитом и другими хирургическими заболеваниями, диагноз не всегда оказывается ясным. При дифференциальной диагностике у пациенток детородного возраста следует учитывать широкий спектр гинекологических заболеваний.

Подготовила Виктория Лисица

Запланированная беременность с помощью современных контрацептивов



Ш.У. Алиева – ассистент кафедры АиГ КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, зав. отделением гинекологии ЦКБ МЦ УДП РК, магистр
С.Х. Измайлова – к.м.н., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Первые гормональные контрацептивы появились в середине XX века. Можно сказать, это был прорыв в медицине, который был высоко оценен женщинами. Необходимо было средство, удобное в применении, которое бы надежно охраняло ее здоровье и оберегало от незапланированной беременности. Но к сожалению, наряду с положительными свойствами противозачаточные средства имели достаточно высокие дозы гормонов. Соответственно, кроме контрацептивного эффекта, женщина получала много побочных эффектов, в виде набора лишнего веса, головной боли и многих других. На современном этапе препараты, содержащие высокую дозу гормонов, применяются для экстренного случая после незащищенного полового акта. Появилась необходимость создания низкодозированных гормональных препаратов, которые имели бы минимальное отрицательное воздействие на организм женщин. В данное время существует широчайший выбор таких контрацептивов.

Как любые лекарства, оральные контрацептивы имеют ряд достоинств и недостатков. Польза гормональных таблеток заключается в высокой их эффективности (97–99%), т.е. защита от беременности. Сейчас пациентки, выбравшие гормональную контрацепцию, отмечают много и других положительных эффектов, регулярность менструального цикла, перемещение менструации на время, т.е. не думать о прокладках и критических днях во время отпуска или путешествия. В зависимости от содержания могут давать и бьюти-эффект: улучшать состояние кожи, уменьшить симптомы предменструального синдрома. Конечно, при консультации пациентов и выборе того или иного препарата, надо упомянуть о том, что они не защищают от инфекций, передаваемых половым путем, и

поэтому обычно выбираются при наличии постоянного партнера. При применении оральных контрацептивов могут возникать различные побочные эффекты. Такие как кровомазание, обычно встречаются в начале приема контрацептивов, которое исчезает через пару месяцев.

Противозачаточный эффект обычно действует только на время приема препарата, соответственно, если пара решила планировать беременность, нужно просто отменить препарат.

Подбор контрацептива выполняет врач на консультации, с учетом возраста, соматических заболеваний, образа жизни и других факторов. Чаще всего требуется дообследование в виде лабораторной или инструментальной диагностики. Во время беседы с врачом выясняются противопоказания к приему оральных

контрацептивов. Такие как беременность, онкологические заболевания, тромбозы или тромбоэмболии, тяжелые заболевания печени, артериальная гипертензия, сахарный диабет с осложнениями, заболевания сердца и сосудов, инсульты или инфаркты в анамнезе, курение, мигрени и др.

Среди основных требований, которые женщины предъявляют к методу контрацепции, на первый план выходят простота в применении, безопасность, эффективность и отсутствие побочных эффектов.

Основной целью усовершенствования контрацептивов является повышение их приемлемости для большинства женщин. В последние годы появились комбинированные оральные контрацептивы с прогестагенами, обладающими особыми фармакологическими и клиническими

свойствами, и альтернативные оральным препаратам новые средства гормональной контрацепции. Преимущества новых контрацептивных технологий, связанные с новыми прогестагенами, другими способами введения гормонов, позволяют повысить комплаентность гормональной контрацепции, уменьшить частоту побочных эффектов, получить дополнительные неконтрацептивные преимущества [1].

Дроспиренон – прогестаген – производное 17 α -спиронолактона, спектр эффектов которого – прогестагенный, антиминералокортикоидный и антиандрогенный, свойствен натуральному прогестерону.

Антиминералокортикоидная активность дроспиренона в 8 раз выше, чем у спиронолактона (диуретика с антиминералокортикоидной активностью). Результатами этого свойства препарата являются уменьшение массы тела и снижение систолического и диастолического артериального давления. Вызываемая дроспиреноном потеря натрия в организме не приводит к клинически значимому повышению концентрации калия, что позволяет применять его даже у женщин с нарушением функции почек.

Прогестерон дроспиренон обладает высоким сродством к прогестероновым и минералокортикоидным рецепторам и имеет низкое сродство к андрогеновым рецепторам. Однако (в отличие от прогестерона) дроспиренон не связывается с глюкокортикоидными и эстрогеновыми рецепторами. Исследования показали, что и прогестерон, и дроспиренон являются полными антагонистами прогестероновых рецепторов, сильными антагонистами минералокортикоидных рецепторов и минимальными антагонистами минералокортикоидных рецепторов [2]. Степень антагонизма по отношению к прогестерону и

минералокортикоиду была почти одинакова у обоих стероидов. По отношению к андрогеновому рецептору оба стероида являются полными антагонистами [3]. Дроспиренон является аналогом спиронолактона, а также обладает антиминералокортикоидными свойствами, сходными с эндогенным прогестероном. Дроспиренон в большей степени, чем любой другой синтетический гестаген, сходен с эндогенным прогестероном и так же, как и прогестерон, способен нейтрализовать вызываемую эстрогеном стимуляцию выработки альдостерона [4]. Благодаря этому свойству дроспиренон может предотвратить неприятные симптомы, являющиеся следствием задержки натрия и воды, которые часто служат основными причинами отказа женщин от приема этих препаратов. Наряду с этим благодаря антиандрогенной активности дроспиренон может эффективно уменьшить тяжесть угревой сыпи, себореи и гирсутизма.

Клиническая фармакодинамика дроспиренона была изучена *in vitro* и *in vivo* в эксперименте, а также у здоровых женщин репродуктивного возраста [1]. Доказано, что дроспиренон по способности связываться с рецепторами к различным гормонам очень напоминает прогестерон, но обладает менее выраженной антиандрогенной активностью при отсутствии у него глюкокортикоидной активности.

Исследования, проведенные Qelkers и соавт. по подбору доз, показали, что дроспиренон достоверно повышает активность ренина в плазме крови, причем этот эффект не зависит от дозы препарата. Вместе с тем у женщин, которые в течение одного менструального цикла (21 день) принимали 0,5–3 мг дроспиренона в сутки, отмечен дозозависимый эффект возрастания концентрации альдостерона в плазме крови.

Эти данные свидетельствуют о том, что дроспиренон в составе КОК способен эффективно противодействовать эстрогензависимой задержке натрия и жидкости. Дроспиренон является также антагонистом андрогенных рецепторов. КОК, угнетая секрецию андрогенов яичниками, оказывают положительное влияние на уменьшение угревой сыпи и себореи. Кроме того, ЭЭ вызывает повышение концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, который уменьшает свободную фракцию андрогенов в плазме крови. Выраженность андрогенного эффекта прогестагена, входящего в состав комбинированных препаратов, существенно влияет на эффекты ЭЭ, такие как повышение ГСПС и антиатерогенные изменения спектра липопротеидов.

Дроспиренон не снижает уровень ГСПС [3] и имеет антиатерогенное влияние на липидный обмен [5].

Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, содержащих дроспиренон, для контрацепции и заместительной гормональной терапии позволяет получить дополнительные преимущества, связанные с фармакологическими и клиническими особенностями этого прогестагена. Современные гормональные контрацептивы дают реальную возможность регулировать сроки наступления беременности и таким образом снижать риск материнской смертности, связанной с абортми.

Каждая фармацевтическая компания вкладывает в создание контрацептива не только основной посыл в виде предохранения от незапланированной беременности, но и создает дополнительные бонусы для женщин, так сказать «изюминку». Одна из таких компаний Сан фарма.

Начиная с 1983 г. компания Сан фарма выросла в 5-крупнейшую генерическую фарма-

цветическую компанию в мире. Научно-исследовательские разработки позволили Сан фарме вывести на рынок более 2000 наименований лекарственных средств, продаваемых в 150 странах мира. Сан фарма – это прежде всего качество, надежность, инновационность, доверие и постоянство.

Дронис и Дэлсия – гормональные препараты данной компании, – это последнее поколение низкодозированных контрацепти-

вов, обеспечивающих надежную контрацепцию. Одобрены экспертами FDA (FOOD drug administration в США).

Данные контрацептивы обладают выраженным антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом. Также доказана эффективность в лечении симптомов предменструального синдрома, особенно отечной формы. Не способствуют увеличению массы тела. Идеально подходят для мо-

лодых женщин, которые ценят доступность и экономическую привлекательность препарата.

Подходящий выбор для женщин с различными метаболическими нарушениями, такими как ожирение, гирсутизм.

Делсия и Дронис – контрацептивы последнего поколения, которые отвечают всем требованиям молодых женщин, легки в применении, высокоэффективны, а также имеют доступную стоимость.

Список литературы

1. Machado R.B., Pompeilde M., Giribela A.G., Giribela C.G. Drospirenone/ethinylestradiol: a review on efficacy and noncontraceptive benefits // *Womens Health (LondEngl)*. – 2011. – Vol. 7 (1). – P. 19–30.
2. Kelekci K.H., Kelekci S., Yengel I. et al. Cyproterone acetate or drospirenone-containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for hirsutism: Randomized comparison of three regimens // *J. Dermatolog. Treat.* – 2011, Jan 22.
3. Tan J.K., Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne // *Int. J. Womens Health*. – 2010. – Vol. 9; 1. – P. 213–221.
4. Oner G., Muderris I.I. A prospective randomized trial comparing low-dose ethinyl estradiol and drospirenone 24/4 combined oral contraceptive vs. ethinyl estradiol and drospirenone 21/7 combined oral contraceptive in the treatment of hirsutism // *Contraception*. – 2011. – Vol. 84 (5). – P. 508–511. Epub 2011 Apr 15.
5. Verchaeghe J. Hormonal contraception in women with metabolic syndrome // *Contraception Reproductive Health Care*. – 2010. – Vol. 5 (5). – P. 305–314.



Дронис

(Таб. Дроспиренон 3 мг + Этинилэстрадиол 0,02 мг)

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства*

Торговое название Дронис

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит

активные вещества: дроспиренон 3,00,
этинилэстрадиол 0,02

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «159» на одной стороне и гладкой поверхностью с другой стороны

Фармакотерапевтическая группа

Мочеполовая система и половые гормоны. Половые гормоны и модуляторы половой системы. Гормональные контрацептивы для системного применения. Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания). Дроспиренон и этинилэстрадиол
Код АТХ G03AA12

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Дроспиренон

Абсорбция При пероральном приеме дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь максимальная концентрация дроспиренона в сыворотке, равная 38 нг/мл, достигается через 1-2 часа. Биодоступность колеблется около 76 %. Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона. Концентрация в сыворотке дроспиренона и этинилэстрадиола достигли стадии максимального уровня в течение 1-2 часов после введения Дронис.

Распределение Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Только 3-5% общего сывороточного уровня гормона находится в свободной форме, 95-97% специфически связаны с ГСПС. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение уровня ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками плазмы крови. Средний кажущийся объем распределения составляет приблизительно 3,7-1,2 л/кг.

Метаболизм После перорального приема дроспиренон полностью метаболизируется.

Большинство метаболитов в плазме крови представлены кислотными формами дроспиренона, производными с открытым лактоновым кольцом, и 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфатом, которые образуются без вовлечения системы Р450. Два основных метаболита дроспиренона, найденные в плазме крови человека, были определены как кислотная форма дроспиренона, сгенерированная открытием кольца лактон и 4, 5-дигидродроспиренон-3-сульфат. Эти метаболиты оказались фармакологически неактивными.

По данным исследований *in vitro* дроспиренон в малом количестве метаболизируется с участием цитохрома Р450 3А4 в печени отвечает за 2-гидроксилирование, что является основной окислительной реакцией. 2-гидроксид метаболит в дальнейшем преобразован метилированием и глюкуронидацией перед экскрецией мочи и кала. Скорость клиренса из сыворотки составляет приблизительно 1,2-1,5 мл/мин/кг.

Элиминация Содержание дроспиренона в сыворотке крови подвергается двухфазному снижению. Период полувыведения в терминальную фазу составляет около 30 часов. Дроспиренон в неизменной форме не выводится, выводится в виде метаболитов с периодом полувыведения метаболитов около 1,7 дня с желчью и мочой в соотношении примерно 1,2:1,4

Равновесная концентрация На фармакокинетику дроспиренона не влияет уровень ГСПГ в сыворотке крови. В результате ежедневного приема препарата уровень содержания веществ в сыворотке увеличивается примерно в два-четыре раза, а равновесная концентрация достигается во второй половине курса.

Этинилэстрадиол

Абсорбция. После приема внутрь этинилэстрадиол всасывается быстро и полностью. Максимальная кон-

центрация в плазме крови, равная примерно 38 нг/мл, достигается за 1-2 часа. Во время всасывания и первого пассажа через печень этинилэстрадиол экстенсивно метаболизируется, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 60%, причем отмечаются значительные индивидуальные различия в пределах 20-65%.

Распределение Этинилэстрадиол практически полностью (98%) связывается альбумином. Этинилэстрадиол индуцирует синтез ГСПС. Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола равен 5л/кг.

Метаболизм Этинилэстрадиол подвергается пресистемному конъюгированию в слизистой тонкого кишечника и в печени, первично метаболизируется путем ароматического гидроксирования, при этом образуются различные гидроксированные и метилированные метаболиты, представленные как в виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола составляет приблизительно 5 мл/мин/кг.

Элиминация Содержание этинилэстрадиола в сыворотке крови подвергается двухфазному снижению; первая фаза характеризуется периодом полувыведения около 1 часа, вторая – 10-20 часов. В неизменном виде из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и печенью в соотношении 4:6; с периодом полувыведения около 24 часов.

Равновесная концентрация достигается примерно во второй половине цикла лечения. После ежедневного приема таблеток дроспиренона и этинилэстрадиола (3 мг + 0,02 мг), устойчивые концентрации дроспиренона состояния наблюдались после 8 дней. Было 2 - 3 накопления в сыворотке C_{max} и AUC (0-24h) значения дроспиренона после многократного назначения таблеток дроспиренона и этинилэстрадиола (3 мг + 0,02 мг).

После ежедневного приема Дронис значения этинилэстрадиола сыворотки C_{max} и AUC (0-24h) накапливаются на коэффициент от 1,5 до 2. Фармакокинетики дроспиренона дозы, пропорциональные следующим разовым дозам от 1-10 мг. После ежедневного приема таблеток дроспиренона и этинилэстрадиола (3 мг + 0,02 мг), устойчивые концентрации дроспиренона состояния наблюдались после 8 дней. Было 2 - 3 накопления в сыворотке C_{max} и AUC (0-24h) значения дроспиренона после многократного назначения таблеток дроспиренона и этинилэстрадиола (3 мг+0,02 мг)

Фармакодинамика

Дронис – гормональный контрацептив с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием. Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивов основан на взаимодействии различных факторов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции и изменение свойств цервикального секрета, в результате чего он становится малопроницаемым для сперматозоидов. Помимо контрацептивного действия, комбинированные пероральные контрацептивы оказывают позитивное воздействие, которое следует учитывать при выборе метода контроля за рождаемостью. Цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии.

Дроспиренон, содержащийся в Дронисе, обладает антиминералокортикоидной активностью, что может предупреждать повышение массы тела и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости, предотвращает задержку натрия, вызванную эстрогенами, обеспечивает очень хорошую переносимость и оказывает положительное воздействие при предменструальном синдроме. В комбинации с этинилэстрадиолом, дроспиренон улучшает липидный профиль и повышает уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Дроспиренон обладает антиандрогенной активностью, что ведет к уменьшению проявлений акне и снижению продукции сальных желез.

Дроспиренон не противодействует индуцированному этинилэстрадиолом повышению уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что является полезным для связывания и инактивации эндогенных андрогенов.

Дроспиренон лишен какой-либо андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности.

Это, в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием, обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический эффект, подобный натуральному гормону прогестерону. Существуют также данные о снижении риска развития рака эндометрия и яичников. Высокодозированные оральные контрацептивы (0,05 мг этинилэстрадиола) снижают частоту развития кист яичников, воспалительных заболеваний малого таза, доброкачественных заболеваний молочной железы и внематочной беременности. Насколько эти данные относятся к низкодозированным контрацептивам, требует дальнейшего изучения.

Показания к применению

- оральная контрацепция

Способ применения и дозы

Для достижения максимальной эффективности контрацепции таблетки 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 24 дней.

Пациентка должна начинать прием Дронис либо в первый день менструального цикла (день 1 начало), либо в первое воскресенье после начала менструального цикла (воскресенье начало).

День 1 начало

В течение первого цикла применения Дронис пациентка должна принимать одну таблетку Дронис ежедневно, начиная с 1-го дня менструального цикла. (Первый день менструации - День 1.) Она должна принимать по одной таблетке Дронис ежедневно в течение 24 дней подряд, с последующим 4-дневным перерывом, т.е. прекратить применение на 25 день до 28-го дня. Дронис необходимо принимать в одно и то же время каждый день, желательно после ужина или перед сном, запивая водой, если необходимо. Дронис можно принимать независимо от приема пищи. Если Дронис принять позднее первого дня менструального цикла, препарат нельзя считать эффективным противозачаточным средством, а только после первых 7 дней подряд применения препарата. Необходимо использовать негормональные противозачаточные в качестве резервного средства в течение первых 7 дней. Следует рассматривать возможность овуляции и зачатия до начала применения.

При переходе с комбинированных гормональных контрацептивов (комбинированного орального контрацептива, вагинального кольца, трансдермального пластыря)

При смене противозачаточных таблеток, Дронис следует начинать в тот же день, что и предыдущий оральный контрацептив.

При переходе от метода, отличного от противозачаточных таблеток

При переходе от трансдермальных пластырей или вагинальных колец, Дронис следует начинать, когда иной метод должен был иметь место. При переходе от инъекций, Дронис следует начинать, когда должна была быть следующая доза. При переходе от внутриматочных контрацептивов или имплантанта, Дронис следует начинать в день удаления.

Кровотечение отмены обычно происходит в течение 3 дней после последней таблетки. Если кровянистые выделения или прорывные кровотечения происходят во время приема Дронис, пациентка должна продолжать принимать Дронис по схеме, описанной выше. Этот тип кровотечения, как правило, временный и незначительный, однако, если кровотечение постоянно или длительно, необходимо проконсультироваться со своим врачом.

Вероятность возникновения беременности низкая, если Дронис принимается в соответствии с указаниями, но если кровотечение отмены не происходит, есть вероятность беременности. Если пациентка не придерживается установленного графика приема (пропустила одну или несколько таблеток или начала принимать их на день позже, чем было положено), рассмотреть возможность беременности и пройти соответствующую

* Полная информация о препарате содержится в инструкции по применению лекарственного средства, утвержденной Приказом ККМФД МЗ РК от 08.12.2014 г. №РК-ЛС-5№021021

щие диагностические обследования. Если пациентка соблюдала установленный режим и пропускает два последовательных цикла, беременность исключается. Необходимо прекратить прием Дронис, если подтверждается беременность.

Риск наступления беременности увеличивается с каждой пропущенной таблеткой Дронис. Если прорывные кровотечения происходят после пропуска приема таблеток, они, как правило, временные и незначительные.

Применение Дронис

- *после аборта в первом триместре беременности*
Можно начать прием немедленно, при соблюдении этого условия нет необходимости в дополнительной контрацептивной защите.

- *после родов или аборта во втором триместре беременности*

Женщины, которые не кормят грудью, прием КОК могут начинать не ранее чем через 4 недели после родов.

Консультация в случае желудочно-кишечных расстройств

В случае сильной рвоты или поноса, поглощение может быть неполным и необходимо принять дополнительные меры контрацепции. Если рвота происходит в течение 3-4 часов после приема таблеток, то это можно рассматривать как пропущенную таблетку

Прием пропущенных таблеток

Если пропустили, выпейте таблетку, как только вспомните. Если опоздание в приеме активной таблетки составило менее 24 часов, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять таблетку как можно скорее, следующая принимается в обычное время. Если опоздание в приеме активной таблетки составило более 24 часов, контрацептивная защита может быть снижена. При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами: - Рекомендованный интервал в приеме не содержащих гормона таблеток составляет 4 дня; прием препарата никогда не следует прерывать более чем на 7 дней.

Для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуются 7 дней непрерывного приема таблеток.

- В ежедневной практике можно, соответственно, рекомендовать следующее:

С 1 по 7 день: Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу как вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение 7 предшествующих дней, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. По мере увеличения числа пропущенных таблеток и приближения периода регулярного перерыва в прием возрастает вероятность наступления беременности.

С 8 по 14 день: Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу как вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Если женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первому пропуску таблеток, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. Если женщина принимала таблетки правильно в течение 7 предшествующих дней, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. Однако при пропуске более 1 таблетки необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

С 15-го по 24-ый день: Риск снижения надежности неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток. Тем не менее, ослабление контрацептивной защиты все же можно предотвратить, скорректировав график приема таблеток.

Побочные действия

Часто ($\approx 1/100$, $< 1/10$):

- эмоциональная лабильность
- тошнота
- головная боль
- мигрень
- боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неутонченного характера

Нечасто ($\approx 1/1000$, $< 1/100$):

- депрессия, нервозность, сонливость
- головокружение, парестезия
- мигрень, варикозное расширение вен, артериальная гипертензия
- боли в животе, рвота, диспепсия, метеоризм, гастрит, диарея
- акне, зуд, кожная сыпь
- боли в спине, боли в конечностях, мышечные спазмы
- вагинальный кандидоз, тазовая боль, увеличе-

ние молочных желез, фиброзно-кистозная мастопатия, маточное/вагинальное кровотечение*, выделение из половых путей, приливы, вагинит, нарушение менструального цикла, дисменорея, гипоменорея, меноррагия, сухость во влагалище, патологические изменения в мазке по Папаниколау, снижение либидо

- астеня, повышенное потоотделение, отеки (генерализованные отеки, периферические отеки, отек лица)

- прибавка массы тела

Редко ($\approx 1/10000$, $< 1/1000$):

- кандидоз
- анемия, тромбоцитопения
- аллергические реакции
- эндокринные нарушения
- повышенный аппетит, анорексия, гиперкалиемия, гипонатриемия
- аноргазмия, бессонница
- головокружение, тремор
- конъюнктивит, сухость глаз, нарушения со стороны глаз
- тахикардия
- флебит, сосудистые нарушения, носовое кровотечение, обморок, венозная тромбоэмболия, артериальная тромбоэмболия;

Частота диагностики рака молочной железы очень значительно повышена среди женщин, принимающих КОК. Поскольку рак молочной железы отмечается редко у женщин моложе 40 лет, увеличение числа диагнозов является незначительным по отношению к общему риску развития этого заболевания. Его связь с приемом комбинированных оральных контрацептивов не доказана. Дополнительную информацию см. в разделах «Противопоказания» и «Особые указания».

Взаимодействия

- прорывные кровотечения и/или снижение контрацептивной эффективности препарата вследствие взаимодействий комбинированных оральных контрацептивов с другими лекарственными средствами (индукторами ферментов)

Противопоказания

Комбинированные пероральные контрацептивы не должны применяться при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема препарата, препарат должен быть немедленно отменен.

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата
- наличие или риск венозной тромбоэмболии
- венозная тромбоэмболия в настоящее время (на антикоагулянтной терапии) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии);
- наследственная или приобретенная предрасположенность к венозной тромбоэмболии (например, резистентность к активированному протеину С (включая V фактор Лейдена), дефицит антитромбина III, протеина С или протеина S;
- большие хирургические вмешательства с продолжительной иммобилизацией;
- высокий риск венозной тромбоэмболии вследствие наличия множественных факторов риска;
- наличие или риск артериальной тромбоэмболии
- артериальная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или состояния, предшествующие артериальной тромбоэмболии (например, стенокардия);
- цереброваскулярные нарушения – инсульт в настоящее время или в анамнезе, или состояния, предшествующие цереброваскулярным нарушениям (например, транзиторные ишемические атаки);
- наследственное обусловленная или приобретенная предрасположенность к артериальной тромбоэмболии (например, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела: антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт);
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе;
- высокий риск развития артериальной тромбоэмболии вследствие множественных факторов риска (см. раздел «Особые указания») или одного серьезного фактора риска, такого как:
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями
- выраженная артериальная гипертензия
- выраженная дислипидемия
- 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 новообразования (например, половых орга-

нов или молочных желез) или подозрение на них

- не диагностированное вагинальное кровотечение;
- гиперчувствительность к активному веществу либо любому из компонентов препарата;
- лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lарр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы;
- беременность или подозрение на нее

Особые указания

Решение о назначении препарата Дронис следует принимать в индивидуальном порядке с учетом имеющихся у женщины факторов риска, в частности, развития венозной тромбоэмболии, и оценки риска развития венозной тромбоэмболии на фоне приема препарата в сравнении с другими комбинированными гормональными контрацептивами.

Меры предосторожности и предупреждения
Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу лечения препаратом Дронис в каждом индивидуальном случае и необходимо обсудить с женщиной целесообразность применения препарата. В случае усиления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска необходимо принять решение об отмене препарата

Заболевания сердечно-сосудистой системы
Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением комбинированных пероральных контрацептивов и повышенным риском развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболических процессов, таких как инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии и цереброваскулярные нарушения. Данные заболевания отмечаются редко.

В случае утяжеления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска женщине следует рекомендовать проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

- При подозрении или подтверждении венозной тромбоэмболии (ВТЭ) или артериальной тромбоэмболии (АТЭ) следует прекратить прием комбинированного гормонального контрацептива. Если женщине назначена антикоагулянтная терапия, следует обеспечить адекватную контрацепцию альтернативным методом, учитывая терапевтический эффект антикоагулянтной терапии (кумаринами).

- Нарушения кровообращения.

Передозировка

О серьезных побочных эффектах при передозировке не сообщалось.

Симптомы: тошнота, рвота и, у молодых девушек, незначительное влагалищное кровотечение.

Лечение: симптоматическое, специфического антидота нет.

Форма выпуска и упаковка

По 24 таблетки в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и поливинилхлорида.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с картонным футляром для хранения, самоклеющимся календарем-стикером и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения Хранить при температуре не выше 25° С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

Держатель регистрационного удостоверения

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
050008, Казахстан, г. Алматы
Ул. Манаса 32 «А», Бизнес Центр «SAT»
6 этаж, офис 602
Тел. (727) 250-92-35, факс (727) 250-33-64
regulatory.kz@sunpharma.com

Венетоклакс в клинических исследованиях



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Т.Е. Бялик – ассистент
Кафедра онкологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), г. Москва

Венетоклакс – низкомолекулярный селективный ингибитор белка BCL-2. Препарат высокоэффективен при лечении различных онкогематологических заболеваний. В обзоре приведены данные значимых клинических исследований по изучению эффективности и безопасности венетоклакса. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования III фазы по изучению комбинаций VEN с различными противоопухолевыми препаратами при многих заболеваниях кроветворной и лимфоидной тканей, и, возможно, после получения результатов будут изменены подходы к терапии этих болезней.

Введение

В настоящее время в арсенале онкогематологов появляется много новых лекарственных средств с уникальными механизмами действия. К новым таргетным препаратам относится венетоклакс (ABT-199), низкомолекулярный селективный ингибитор белков семейства Bcl-2, действие которого основано на стимуляции апоптоза путем регулирования соотношения и взаимодействий анти- и проапоптотических белков семейства гена Bcl-2. Гиперэкспрессия белка BCL-2 была обнаружена при таких заболеваниях, как хронический лимфолейкоз, фолликулярная лимфома, мантийноклеточная лимфома. В доклинических исследованиях показано, что венетоклакс (VEN) может индуцировать апоптоз *in vitro* на клеточных линиях хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ) и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), а также и *in vivo* на животных моделях. Эти данные сделали VEN потенциальным терапевтическим средством для ле-

чения этих болезней. В настоящее время на сайте www.clintrials.gov зарегистрировано более 120 клинических исследований по изучению безопасности и эффективности VEN при различных онкогематологических заболеваниях (в настоящем обзоре приведены наиболее значимые из них).

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

Эффективность и безопасность применения VEN при ХЛЛ изучались примерно в 40 клинических исследованиях. В исследование I фазы (NCT01328626) оценки безопасности и фармакокинетики ABT-199 были включены 116 пациентов в 8 когорты, в каждой из которой происходило титрование дозы – от 150 до 1200 мг. Уже на первых этапах анализа наряду с высокой эффективностью исследователи столкнулись с серьезным побочным эффектом препарата. Синдром лизиса опухоли (СЛО) отмечен у всех 3 пациентов, включенных в когорту 1 при приеме VEN от 100 до 200 мг. Все описан-

ные случаи были как минимум III степени по СТС АЕ, два из них имели смертельный исход. После этого были внесены существенные изменения, разработана схема пошагового приема препарата с более низкими начальными дозами от 20 до 50 мг.

В когорте 4 (стартовая доза – 50 мг, максимальная – 300 мг) у одного пациента на 2-й день приема VEN на фоне СЛО развилась острая почечная недостаточность, в когорте 8 (максимальная доза – 1200 мг) зафиксирована внезапная смерть на фоне развития СЛО. Общее число случаев развития СЛО в исследовании составило 7,8%. Несмотря на осложнения, VEN оказался высокоэффективным: частота общего ответа – 75%, из них полные ремиссии (ПР) и ПР с неполным восстановлением костного мозга (ПРi) констатированы у 32% больных, 2-летняя беспродвижная выживаемость составила 53%. По результатам этого исследования выбрана максимальная эффективная и безопасная доза (400 мг) и определен режим дозирования с

еженедельной пошаговой эскалацией дозы: 20–50–100–200–400 мг [1, 2].

Далее проведены исследования II фазы, и эффективность VEN исследовалась у пациентов с неблагоприятным прогнозом ХЛЛ. В исследовании (NCT01889186) были включены 107 пациентов с ХЛЛ и наличием делеции 17p, имевших рецидив или недостаточный ответ на предыдущее лечение. Общий ответ, по оценке независимого исследовательского комитета, зафиксирован у 85 пациентов и составил 79%, из них полные и частичные нодулярные ремиссии констатированы у 11 (10%) пациентов, в 69% случаев была достигнута частичная ремиссия. Медиана времени до достижения ПР составила 8,2 месяца. К наиболее значимым побочным эффектам (III–IV степеней) отнесены нейтропения (40%), инфекции (20%), анемия (18%) и тромбоцитопения (15%). У 5 (4,7%) пациентов развился СЛО без каких-либо клинических проявлений [3].

В последующем когорте исследования была расширена и в нее дополнительно был включен 51 пациент. При анализе расширенной когорты (158 пациентов) общая частота ответа составила 77%, из них 20% – ПР; 2-летняя беспродвижимая выживаемость составила 54% (95% доверительный интервал [ДИ] – 45–62%). В подгруппе пациентов, ранее получавших ингибиторы Брутон тирозинкиназы (БТК), частота ответа составила 63%, 24-месячная выживаемость без прогрессирования – 50% (4). Результаты этих исследований оказались весьма впечатляющими и в 2015 г. FDA (Food and Drug Administration) присвоило препарату VEN статус прорывной терапии для лечения больных ХЛЛ (рецидивирующая/рефракторная форма) с предшествовавшей нечувствительностью к иммунохимиотерапии и наличием делеции 17p.

Хорошие результаты были получены и при использовании VEN после неудач лечения ингибиторами БТК (ибрутиниб) и Р3К (иделалисиб). В исследование вошли

64 пациента с ХЛЛ, 43 – ранее получали ибрутиниб (группа А), 21 пациент – идеалисиб (группа В). Общий ответ в группе А составил 70% (ПР 2%), в группе В общий он достиг 48% (ПР не было); 12-месячная беспродвижимая выживаемость для всех пациентов составила 72%. У 14 (33%) из 42 пациентов между 24-й и 48-й неделями в периферической крови признаков минимальной остаточной болезни (МОБ) обнаружено не было. Из серьезных побочных эффектов III–IV степеней наблюдались нейтропения (31%), тромбоцитопения (16%), анемия (22%), фебрильная нейтропения зафиксирована у 6 пациентов, у 2 пациентов развился СЛО, определенный только по лабораторным показателям [5]. Опубликованы данные исследования, в которое были включены 127 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ, которым был назначен VEN после прогрессирования на фоне терапии ибрутинибом. От 65% пациентов был достигнут общий ответ, из них ПР – от 9% пациентов. Оценка наличия признаков МОБ в периферической крови проведена 57 пациентам. У 24 (42%) из этих 57 пациентов признаков МОБ в периферической крови выявлено не было, причем у 5 из 13 пациентов при последующем анализе не было обнаружено признаков МОБ в костном мозге. К наиболее распространенным побочным эффектам 3-й или 4-й степени по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) относились нейтропения (51%), тромбоцитопения (29%), анемия (29%) [6].

Эти данные послужили основанием для регистрации FDA в 2016 г. монотерапии VEN для лечения пациентов с ХЛЛ с делецией 17p или TP53-мутацией, которым лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецепторного комплекса не подходило или не показало ожидаемого результата [7]. В 2017 г. VEN был рекомендован в Европейском союзе по тем же показателям [8]. В Российской Федерации VEN был одобрен в феврале

2018 г. для пациентов с ХЛЛ и наличием делеции 17p или мутации TP53 при неудачах или невозможности терапии ибрутинибом.

Управляемый профиль токсичности послужил основанием для инициирования различных клинических исследований с целью изучения комбинации VEN с другими препаратами. В исследовании MURANO (NCT02005471) проведено сравнение эффективности комбинации VEN и ритуксимаба (R; n=194) и стандартной иммунохимиотерапии (бендамустин+R [RB]; n=195) пациентов с рецидивирующим рефрактерным ХЛЛ. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования в группе VEN+R составила 84,9%, у больных, получавших RB – 36,3%. Общий ответ при лечении VEN+R зафиксирован в 93,3% случаев (ПР – 26,8%), в группе RB – 67,7% (ПР – 8,2%; p<0,001). Отсутствие МОБ в периферической крови через 9 месяцев после окончания комбинированной терапии в руке VEN+R было в 62%, в руке RB – в 13%. А максимальная доля пациентов, достигших негативной МОБ, составила 83,5 и 23,5% соответственно (ITT – Intention-to-treat анализ). Продолжительность молекулярной ремиссии была также достоверно выше в группе VEN+R. Результаты исследования MURANO впервые позволяют обсуждать возможность фиксированного курса лечения (24 месяца) без применения химиотерапии. Профиль токсичности существенно не различался между группами. Так, нейтропения в группе VEN+R наблюдалась у 58% пациентов, в группе RB – у 39%, фебрильная нейтропения была у 4 и 10% соответственно, анемия зафиксирована в 11 и 14% случаев, тромбоцитопения – в 6 и 10%, СЛО развился у 3 и 1% пациентов, пневмония – у 5 и 8% соответственно [9].

По результатам этого исследования в июне 2018 г. FDA была одобрена комбинация VEN+R для лечения больных ХЛЛ, по крайней мере после одной предшествовавшей линии терапии [10].

В августе 2018 г. данная комбинация была также зарегистрирована в Российской Федерации.

Множественная миелома

Несмотря на достижения последних лет в терапии ММ, основанных на применении ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов, болезнь неизбежно рецидивирует и необходимы новые альтернативные стратегии для лечения. В исследовании С. Touzeau et al. была продемонстрирована апоптотическая активность АВТ-199 в клеточных линиях ММ человека (НМСЛs). Чувствительность к АВТ-199 достоверно коррелировала с высокой экспрессией Bcl-2 ($p=0,008$), также было показано, что наиболее чувствительным к действию VEN считаются больные ММ с наличием транслокации t(11;14) [11]. Эти данные позволили инициировать ряд клинических исследований по изучению безопасности и эффективности VEN при ММ.

В исследование M13-367 (NCT01794520) были включены 66 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формой ММ: 30 – в группу с приемом различной максимальной толерантной дозой VEN (300 мг, 600, 900, 1200 мг) и 36 – в группу «расширенной безопасности» с приемом фиксированной максимальной дозы VEN 1200 мг. Медиана возраста – 63 года (31–79 лет), большинство (61%) пациентов имели двойную рефрактерность к бортезомибу и леналидомиду. У 46% больных выявлена транслокация t(11;14), у 5 из них присутствовала и делеция 17p. Пациенты получали монотерапию VEN с 2-недельной пошаговой эскалацией дозы, начальная доза варьировалась от 50 до 400 мг.

Переносимость препарата была хорошей, наиболее частыми побочными эффектами служили тошнота (47%), диарея (36%), рвота (21%). Из побочных эффектов III–IV степеней по СТСАЕ отмечены тромбоцитопения (32%),

нейтропения (27%), анемия (23%) и лейкопения (21%). В качестве серьезных побочных эффектов зафиксированы пневмония (8%), сепсис (5%), гипертензия (3%), гипертермия (3%), кашель (3%). СЛО не было.

Общий ответ был достигнут у 14 (21%) из 66 пациентов, у 7% констатированы ПР, у 8% – очень хорошая частичная ремиссия. Медиана длительности ответа составила 9,7 месяца. У большинства (12 из 14) пациентов, имевших хороший ответ на лечение, обнаружена транслокация t(11;14) [12].

В исследовании M12-901 изучалась эффективность VEN в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для 66 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формой ММ. Медиана возраста составила 64 года, 32% (21) больных имели рефрактерность к терапии бортезомибом, 56% (37) – к терапии леналидомидом. Стадии II–III по ISS (International Staging System) имели 39 (59%) больных. Лечение проводилось VEN в дозе от 50 до 1200 мг.

В циклах с 1-го по 8-й (21-дневные циклы) бортезомиб (подкожные инъекции в дозе 1,3 мг/м²) назначался в дни 1-й, 4, 8 и 11-й (21-дневные циклы), дексаметазон (20 мг) перорально в циклы с 1-ого по 8-й в дни 1-й, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й. Во время с 9-го по 11-й циклы (35-дневные циклы) бортезомиб и дексаметазон назначены в дни 1-й, 8, 15 и 22-й каждого цикла. Начиная с 12-го цикла пациенты получали только монотерапию. Побочные эффекты зафиксированы у 65 (99%) пациентов, наиболее часто встречающимися были диарея (41%), тромбоцитопения (39%), запор (38%), тошнота (36%), бессонница (32%), периферическая полиневропатия (27%), одышка (24%), слабость (24%), астения (24%). Побочные эффекты III–IV степеней по СТСАЕ отмечены у 10% пациентов: тромбоцитопения (29%), анемия (15%), нейтропе-

ния (14%). Серьезные побочные эффекты были у 2% пациентов (фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, сердечная недостаточность, гипертермия, пневмония, сепсис, острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, эмболия, гипотензия). Дозолимитирующая токсичность отмечена у пациентов, получавших VEN в дозе 1200 мг. Умерли 5 пациентов: 4 – от прогрессирования болезни, 1 – в результате респираторной вирусной инфекции. Общий ответ был достигнут у 44 (68%) из 65 пациентов, из них ПР было 17% и у 23% зафиксирована очень хорошая частичная ремиссия. Медиана длительности ответа составила 8,8 месяца. Среди пациентов, чувствительных к бортезомибу, общий ответ был значительно выше (94%), из них 38% ПР и 36% очень хороших частичных ремиссий. Медиана длительности ответа составила 10,6 месяца [13].

Острые лейкозы

Лечение пожилых пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) сопряжено с большими трудностями. Использование стандартной химиотерапии малоэффективно и сопряжено с большой частотой осложнений. Применение гипометилирующих агентов (азацитидин, децитабин) ассоциируется с небольшой частотой и короткой продолжительностью ремиссий. В пре-клинических исследованиях показано, что АВТ-199 индуцирует апоптоз как в химиочувствительных, так и в химиорефрактерных клетках ОМЛ *in vitro*, а цитотоксический эффект его строго коррелирует с уровнем экспрессии белка BCL-2. Кроме этого, имела место стимуляция апоптоза в модели ксенотрансплантата ОМЛ у мышей *in vivo* [14]. Эти научные данные позволили инициировать исследования по изучению эффективности и безопасности VEN при ОМЛ.

В исследование M12-175 были включены 32 пациента с рефрак-

терной формой ОМЛ, 41% из которых имели 3 линии предшествовавшей терапии. Средний возраст больных составил 71 (19–84) год. Пациенты принимали VEN в качестве единственного агента в дозе 800 мг. У 6 (19%) была достигнута ремиссия: у 2 (6%) – ПР и у 4 (13%) больных – ПР с неполным восстановлением показателей периферической крови. Медиана длительности ПР составила 48 дней.

К наиболее частым побочным эффектам отнесены тошнота, рвота, диарея, гипокалиемия, головная боль. Серьезные побочные эффекты зафиксированы у 27 (84%) пациентов: фебрильная нейтропения (28%), пневмония (16%), острая почечная недостаточность (6%), слабость (6%), гипотензия (6%), сепсис (6%), инфекции мочеполового тракта (6%) [15]. В качестве монотерапии VEN был хорошо переносим, но длительность эффекта была небольшой и дальнейшей стратегией стало изучение комбинации АВТ-199 и препаратов, используемых для лечения ОМЛ.

В исследование 1b-фазы (NCT02203773) были включены 57 первичных больных ОМЛ, распределенных в 3 группы: группа А (VEN+децитабин 20 мг/м² 1–5-й дни 28-дневного цикла), группа В (VEN+азацитидин 75 мг/м² 1–7-й дни 28-дневного цикла), группа С (VEN+децитабин+пероральный ингибитор СYP3A позаконазол в

дозе 600 мг/сут. в 21-й день и 300 мг в 22–28-й дни 1-го цикла лечения). Медиана возраста в группе А была 74 года, в группе В – 75 лет, в группе С – 74 года. Изучалась также максимально переносимая доза VEN: в группе А и В она составила 400 (1-я когорта), 800 мг (когорта 2-я и 3-я); 1200 (когорта 4-я) и 400 мг для группы С. Наиболее значимыми побочными эффектами III–IV степеней по СТСАЕ были фебрильная нейтропения (42%) и нейтропения (40%). СЛО не наблюдалось. Умерли в течение 30 дней после первой дозы VEN 4 (7%) из 57 пациентов. Причиной летальности стали сепсис, бактериемия, легочная инфекция, дыхательная недостаточность. ПР были достигнуты у 35 (61%) из 57 пациентов. Медиана длительности ответа для всех пациентов была 8,4 месяца, для пациентов группы А и В (где проводилась эскалация дозы VEN) – 11,0. Медиана общей выживаемости для всех 57 пациентов оказалась 12,3 месяца, для пациентов групп А и В – 15,2 [16].

В исследовании 1b/II-фазы (NCT02287233) оценивались эффективность и безопасность комбинации VEN, а также малых доз цитозара у 71 первичного больного ОМЛ. Медиана возраста составила 74 (66–87) года. Больные получали VEN с 5-дневной пошаговой эскалацией дозы от 50 до 800 мг и цитозар 20 мг/м² дважды

в сутки с 1-го по 10-й день каждого 28-дневного цикла.

Смерть в течение 30 дней от начала терапии наступила у 2 (3%) пациентов в результате прогрессирования болезни и легочной инфекции. Из серьезных побочных эффектов имели место фебрильная нейтропения (20%), пневмония (13%), сепсис (7%). У 62% пациентов была достигнута ПР или ПР с неполным восстановлением показателей крови, медиана длительности эффекта составила 14,9 месяца, 12-месячная общая выживаемость составила 46% [17].

Заключение

Данные многочисленных исследований показали, что VEN обладает высокой эффективностью и низким профилем токсичности как при использовании в монорежиме, так и в комбинации с другими препаратами. VEN зарегистрирован FDA, EMA и Минздравом РФ для лечения больных ХЛЛ, потенциально рассматривается и при других онкогематологических заболеваниях.

В настоящее время проводятся рандомизированные исследования III фазы по изучению комбинаций VEN с различными противоопухолевыми препаратами при многих заболеваниях кроветворной и лимфоидной тканей и, возможно, после получения результатов будут изменены подходы к терапии этих болезней.

Список литературы

1. Seymour J.F., Davids M.S., Pagel J.M. et al. Bcl-2 Inhibitor ABT-199 (GDC-0199) Monotherapy Shows Anti-Tumor Activity Including Complete Remissions In High-Risk Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). *Blood*. – 2013; 122: 872.
2. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M. et al. S1146; EHA; Stockholm. – 2013; 13–6.
3. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet. Oncol.* – 2016; 17: 768–78. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5.
4. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J. Clin. Oncol.* – 2018; 36: 1–8. Doi: 10.1200/JCO.2017.76.6840.
5. Jones J., Choi M.Y., Mato A.R. et al. Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood*. – 2016; 128: abstract 637.
6. Jones J.A., Mato A.R., Wierda W.G. et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* – 2017; 65–75. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30909-9.
7. AbbVie. Investigational Medicine Venetoclax Receives Breakthrough Therapy Designation in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in Previously Treated Patients with the 17p Deletion Genetic Mutation.

8. Eichhorst B., Robak T., Montserrat P. et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations, Published: 27 June 2017. Authors: ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* – 2015; 26 (5): 78–84.
9. Seymour J.F. et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. 59TH Annual meeting and exposition of the American society of hematology. *Blood.* – 2017; 130: LBA-2.
10. AbbVie's Venetoclax Receives Breakthrough Therapy Designation from FDA in Combination with Rituximab for the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.
11. Touzeau C., Dousset C., Le Gouill S. et al. The Bcl-2 specific BH3 mimetic ABT-199: a promising targeted therapy for t(11;14) multiple myeloma. *Leukemia.* – 2014; 28 (1): 210–12. Doi: 10.1038/leu.2013.216.
12. Kumar S., Kaufman J.L., Gasparetto C. et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood.* – 2017; 130: 2401–409. Doi: 10.1182/blood-2017-06-788786.
13. Moreau P., Chanan-Khan A., Roberts A.W. et al. Venetoclax Combined with Bortezomib and Dexamethasone for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood.* – 2016; 128: 975. Doi: 10.1182/blood-2017-06-788323.
14. Pan R., Hogdal L.J., Benito J.M. et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell. death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov.* – 2014; 4 (3): 362–75. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0609.
15. Konopleva M., Pollyea D.A., Potluri J. et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase 2 Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov.* – 2016; 6 (10): 1106–17.
16. DiNardo C.D., Pratz K.W., Letai A. et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* – 2018; 19 (2): 216–28. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30010-X.
17. Wei A., Strickland S.A., Roboz G.J. et al. Phase 1/2 Study of Venetoclax with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naive, Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia Unfit for Intensive Chemotherapy: 1-Year Outcome. *Blood.* – 2017; 130: 890.

Доброкачественная и предраковая патология шейки матки. Особенности анамнеза и клинической картины



Бурятский
государственный
университет
имени Доржи Банзарова

Т.В. Богомазова¹, Т.Н. Чимитдоржиева¹ – к.м.н., Е.А. Молчанова², Т.А. Ковалик³

¹ ФГБОУ ВО БГУ, г. Улан-Удэ

² ГУЗ ЗКОД, г. Чита

³ ГБУЗ ЗКПЦ, г. Чита

Патологические процессы шейки матки являются ведущими вопросами современной гинекологии в связи с высокой частотой распространенности предрака и рака шейки матки. Проведено кросс-секционное исследование, в которое вошли 100 пациенток. Установлено, что развитие предрака шейки матки имеет связь с ранним сексуальным дебютом, количеством сексуальных партнеров, отсутствием постоянного полового партнера, долгосрочным использованием оральных контрацептивов (более 5 лет). Курение является значимым кофактором развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки. Наличие вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в 7,4 раза увеличивает риск развития предраковой патологии шейки матки.

Ключевые слова: гинекология, доброкачественная и предраковая патология, патология шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, цервикальная патология, терапия.

T.V. Bogomazova, T.N. Chimitdorzhieva, E.A. Molchanova, T.A. Kovalik

Benign and precancerous cervical pathology. Clinical picture and anamnestic aspects

Pathological processes of the cervix are the leading issues of modern gynecology due to the high frequency of transformation in cervical cancer. A cross-sectional study was conducted, which included 100 patients. It was found that the development of precancerous cervical pathology has a connection with early sexual debut, number of sexual partners, lack of a permanent sexual partner, long-term use of oral contraceptives (more than 5 years). Smoking is a significant cofactor of the development of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. The presence of high-risk oncogenic human papilloma virus 7,4 increases the risk of developing precancerous cervical pathology.

Keywords: gynecology, benign and precancerous pathology, cervical intraepithelial neoplasia, cervical pathology, therapy.

Высокая частота распространения предраковой патологии шейки матки и рака шейки матки (РШМ) свидетельствует об актуальности данной проблемы. РШМ занимает 4-е место в структуре смертности женщин в мире от рака и 2-е место в когорте от 15 до 44 лет. По данным ВОЗ ежегодно в мире диагностируется около 500 тыс. новых случаев. В России ежегодно регистрируется 15 342 случая РШМ, из них 47,8% заканчиваются летальным исходом. Особую настороженность вызывает увеличение частоты запущенных стадий и рост смертности среди женщин репродуктивного возраста. Согласно статистическим данным базы данных по онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена, отмечается прирост забо-

леваемости раком шейки матки в динамике за 10 лет, с ежегодным приростом 2,12% (табл. 1).

Отмечается рост заболеваемости РШМ среди женщин репродуктивного возраста (табл. 2).

В 2015 г. максимальная заболеваемость РШМ (стандартизованный показатель) наблюдалась в Республике Тыва (35,8), Забайкальском крае (35,6), Республике Бурятия (30,1), Камчатском крае (27,0), Томской (26,1), Ивановской (24,0) областях; минимальная – в Республике Чувашия (8,0), Москве (8,3), Республике Дагестан (8,4).

Отмечается рост заболеваемости РШМ на территории Забайкальского края, в 2010 г. данный показатель составил 33,9%, в 2017 49,2% на 100 000 населения (табл. 3).

Согласно опубликованной «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации до 2025 года» в рамках научной платформы «Репродуктивное здоровье», одним из приоритетных направлений является разработка программ скрининга для выявления заболеваний шейки матки с учетом региональных особенностей (Постановление Правительства РФ №2580-р от 28.12.2012). Учитывая сложившуюся тенденцию, на данном этапе особое значение имеют различные ретро- и проспективные научные исследования, основной целью которых будет оценка клинико-анамнестических аспектов доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки с целью профилактики РШМ, а также оценки коррелятивных взаимоотно-

Таблица 1. Заболеваемость РШМ и динамика показателя в России на 100 000 населения

	2004 г.	2006 г.	2008 г.	2010 г.	2012 г.	2014 г.	Темп прироста в %	Общий прирост в %
Заболеваемость, на 100 000 населения	16,66	17,35	18,2	19,4	19,57	20,58	2,12	23,84

Таблица 2. Заболеваемость РШМ и его динамика в России в зависимости от возраста

Возраст, лет	1993 г.	1996 г.	1999 г.	2000 г.	2002 г.	2004 г.	2006 г.	2008 г.	2010 г.	2013 г.
20–39	14,01	17,39	18,49	20,33	21,66	23,77	26,83	37,93	32,73	33,91
40–59	48,2	48,55	50,03	51,61	52,45	55,75	57,13	59,53	62,66	66,38
60 и старше	73,43	59,15	60,07	59,97	56,11	52,42	51,98	51,29	53,07	51,93

Таблица 3. Заболеваемость РШМ на территории Забайкальского края

Годы	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Заболеваемость, на 100 000 населения	33,9	37,9	30,3	35,7	39,8	42,5	54,2	49,2

шений новых факторов риска, что, безусловно, требует дальнейших исследований по данной проблеме.

Целью настоящего исследования было проанализировать клинико-анамнестические особенности у пациенток с доброкачественной и предраковой патологией шейки матки.

Материалы и методы исследования

Проведено кросс-секционное исследование, в которое в результате целенаправленного отбора вошли 100 пациенток с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки. Всем пациенткам выполнялся необходимый перечень диагностических мероприятий: сбор анамнеза, гинекологический осмотр, расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с эндо- и экзоцервикса, гистологическое исследование биоптатов шейки матки, исследование методом полимеразной цепной реакции на наличие уреагенитальных инфекций и вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР).

Критерии включения в исследование: подозрение на патологию шейки матки, отсутствие беременности, добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании и проведение всех диагностических манипуляций. Статистическая обработка показателей производилась с помо-

щью пакета программ Statistica 10.

Результаты исследования

В процессе исследования пациентки были разделены на две группы, I группа – пациентки с доброкачественной патологией составили 57%, II группа – пациентки с предраковой патологией шейки матки (39%). Группы были сопоставимы по возрасту, национальности, социальному положению. Средний возраст составил $35,8 \pm 10$ лет в когорте пациенток с доброкачественной патологией, с предраковой патологией – $35,7 \pm 8$ лет соответственно. Превалирующее большинство пациенток в обеих группах русские – 94,3%/92,3%. В группе пациенток с доброкачественной патологией 80,3% женщин имели среднее образование, с предраковой патологией 79,1%, высшее образование в I группе имели 17,9%, во II – 12,2%, начальное – в I группе имели 1,8%, во II – 8,7%. По социальной принадлежности: 82,1% пациенток II группы являлись работающими, в I группе – 57,9%. В браке находились 56,1% пациенток с доброкачественной патологией, 43,5% с предраковой патологией; не замужем были 35,2% пациенток I группы, во II группе 48,9%, обращает на себя внимание, что среди пациенток, находящихся не замужем, 56% не имели постоянного полового партнера. Характерными жалобами в обеих группах были: жалобы

на выделения из половых путей в I группе – 50,8%, во II – 61,5%, болевой синдром также встречался у каждой второй пациентки I группы – 50,8%, II – 64,1%, кровянистые выделения 5,2% I группы и 10,2% II группы. Нарушения менструального цикла встречались в 1,7 раза чаще в группе с предраковой патологией – 64,8% против 38,8%. Сексуальный дебют до 16 лет имел место в 1,9 раза чаще в группе пациенток с предраковой патологией – 36% против 19,3%. Ранний половой дебют увеличивал риск развития предраковой патологии в 2,4 раза (ОШ 2,4, 95% ДИ 0,9–5,9), также в группе пациенток с предраковой патологией в 4 раза чаще имел факт большого количества половых партнеров – 4 и более партнера имели 22,8% пациенток из I группы, 41% из II группы (ОШ 2,3, 95% ДИ 0,9–5,7). При оценке особенностей сексуального поведения настаивает тот факт, что предраковые процессы ухудшают качество сексуальной жизни в 2,1 раза, снижение сексуального влечения и удовлетворение имело место у 43,5% пациенток с предраковой патологией, с доброкачественными заболеваниями 26,3%. При оценке репродуктивного статуса в группе пациенток с доброкачественной патологией 100% пациенток реализовали репродуктивную функцию, с предраковой патологией – 61%, отягощенный акушерский анам-

нез встречался с одинаковой частотой. При оценке контрацептивного поведения было выявлено, что пациентки с предраковой патологией были более комплаентны к приему комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – 38,8%, против 1,8%, из них 82% пациенток принимали КОК более 5 лет; барьерный метод в I группе использовали 40,6%, во II – 25,6%, без контрацепции в I группе было 28%, во II – 28%, внутриматочные контрацептивы применяли в I группе 19,2%, во II – 7,6%. При оценке инфекционного статуса уреоплазменная инфекция встречалась в I группе в 5,7%, во II – в 5,1%, хламидийная, трихомонадная инфекция встречались с одинаковой частотой – 1,6%. ВПЧ ВКР был выявлен в группе пациенток с доброкачественной патологией в 28%, в группе пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) – в 74,4% (ОШ 7,4,

95% ДИ 2,9–18,6), рецидивирующий кольпит в I группе в 31,6%, во II – в 10,2%.

Выводы

1. Данные показатели отражают четкую взаимосвязь риска развития предраковой патологии шейки матки с ранним сексуальным дебютом, количеством сексуальных партнеров, отсутствием постоянного полового партнера, долгосрочным использованием оральных контрацептивов (более 5 лет), курением, воспалительными заболеваниями шейки матки.
2. Курение не только активное, но и пассивное является значимым кофактором развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки. Курение совместно с длительным приемом оральных

контрацептивов значительно увеличивает риски развития ЦИН 2–3 степени.

3. ЦИН значительно снижают качество сексуальной жизни женщины, что отрицательно сказывается на ресурсе воспроизводства населения.
4. Наличие ВПЧ ВКР в 7,4 раза увеличивает риск развития предраковой патологии шейки матки и является ведущим фактором риска развития рака шейки матки.

Учитывая ведущую роль ВПЧ ВКР в развитии цервикальной неоплазии и высокую распространенность данной инфекции среди населения, скрининг на ВПЧ имеет важное направление ранней диагностики социально значимых заболеваний шейки матки, а также требуется поиск новых кофакторов, способствующих длительному персистенции ВПЧ.

Список литературы

1. Wang Z., Wang J., Fan J., Zhao W., Yang X., Wu L., Li D., Ding L., Wang W., Xu J., Stram M., Zhao C., Hao M. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Chinese women: large study in Jiexiu, Shanxi Province, China // J. Cancer. – 2017; 12; 8 (6): 924–932.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012 // Cancer J. Clin. – 2015; 65: 87–108.
3. Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. – 2013, 7–13 September. – Vol. 382, Issue 9895. – P. 889–899.
4. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100B: A Review of Human Carcinogens: Biological Agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer, Lyon (2012).
5. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies // Lancet. – 2007. – 370. – P. 1609–1621.
6. Moy L.M., Zhao F.H., Li L. et al. Human papillomavirus testing and cervical cytology in primary screening for cervical cancer among women in rural China: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral // Int J. Cancer. – 2010; 127: 646–656.
7. Zhao F.H., Lewkowitz A.K., Chen F. et al. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies // Int J. Cancer. – 2012; 131: 2929–2938. [PMC free article].
8. Ting J., Kruzikas D.T., Smith J.S. A global review of age-specific and overall prevalence of cervical lesions // Int J. Gynecol Cancer. – 2010; 20: 1244–1249.
9. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for sites in the adult population in 2008 // Int J. Cancer. – 2013; 132: 1133–1145.
10. Di J., Rutherford S., Chu C. Review of the Cervical Cancer Burden and Population-Based Cervical Cancer Screening in China // Asian Pac J. Cancer Prev. – 2015; 16 (17): 7401–7407.
11. Сайт «Международная ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии». URL: www.IFCPCinfo.com.
12. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – М.: Редакция журнала Status Praesens. – 2014. – 832 с.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №3, 2019 г., стр. 65–67.

Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом



О.В. Булавенко – д.м.н., профессор, Н.П. Дзись – д.м.н., профессор, О.В. Фурман – ассистент
Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, г. Винница

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение препарата Лютеина течение 6 месяцев эффективно при коррекции гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом. Препарат Лютеина не имеет негативного влияния на функцию печени независимо от пути введения (вагинальный, сублингвальный).

Ключевые слова: гиперплазия, эндометрий, репродуктивный возраст, Лютеина.

O.V. Bulavenko – MD PhD, N.P. Dzis – MD PhD, O.V. Furman – assistant

Treatment of endometrial hyperplasia in overweight women of late reproductive age

The Luteina for 6 months is effective for correction of endometrial hyperplasia in overweight women of late reproductive age.

The Luteina haven't negative impact on the liver function regardless of the administration way (vaginal, sublingual).

Keywords: hyperplasia, endometrium, reproductive age, Luteina.

Избыточную массу тела имеют 54% жителей Украины, 61% в США, 51% Великобритании и 50% Германии. Гормональная перестройка в поздний репродуктивный период становится причиной роста массы тела и общего количества жировой ткани [1]. Избыточный вес тела считается независимым фактором риска возникновения гиперплазии эндометрия. В жировой ткани происходит ароматизация андростендиона в эстрон, которой увеличивается с возрастом, а эстрон активно превращается в эстрадиол [4]. В то же время при ожирении происходит снижение в печени полового стероидсвязывающего глобулина (ССГ), инсулиноподобного фактора роста, в результате чего повышается биодоступность эстрадиола и инсулиноподобного фактора роста I, что приводит к усилению пролиферативных процессов эндометрия [3, 6].

Рост частоты гиперпластических процессов эндометрия также связан с увеличением продолжи-

тельности жизни женщины и с увеличением количества женщин, имеющих нейроэндокринные расстройства, сопровождающиеся нарушением метаболического обмена. Факторами риска гиперплазии эндометрия считается возраст женщины >35 лет и женщины в менопаузе, белая раса, отсутствие беременностей, ранний возраст менархе, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников, заболевания желчного пузыря, патология щитовидной железы, ожирение, курение [1, 7].

Общеизвестным этиопатогенетическим фактором гиперплазии эндометрия является гормональный дисбаланс между уровнем эстрогенов и прогестерона, в результате которого возникает состояние относительной гиперэстрогении [8]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, четкого понимания патогенеза ГЭ нет [4, 8]. Как известно, эндометрий является органом-мишенью для стероидных гормонов, кото-

рые влияют на функцию этого органа через рецепторный аппарат. Циклическое преобразование эндометрия происходит за счет сбалансированного воздействия гормонов через цитоплазматические и ядерные рецепторы клеток. Чувствительность эндометрия к гормонам определяется рецепторным фенотипом эндометрия. В настоящее время выделяют эстрогеновые рецепторы – ER-α и ER-β, и прогестероновые – PR-α и PR-β, которые находятся в эпителиальных и стромальных клетках [9]. В течение нормального менструального цикла, в позднюю пролиферативную фазу количество эстрогеновых рецепторов увеличивается, достигая своего пика в середине менструального цикла и медленно снижаются в течение секреторной фазы эндометрия. Прогестероновые рецепторы достигают максимального количества в раннюю секреторную фазу и сохраняются в зависимости от варианта окончания МЦ (беременность или мензис). Нет единого

мнения в отношении связи модели рецепторного аппарата с формами ГЭ. Считается, что вид экспрессии рецепторов половых гормонов в гиперплазированном эндометрии связан с разным ответом на терапию гестагенами, которые нейтрализуют действие эстрогенов путем воздействия на содержание ER и PR [5, 10].

Рекомендуемым методом диагностики является УЗИ, как скрининговый метод. Основным клиническим симптомом гиперплазии эндометрия являются атипичное маточное кровотечение. Но для верификации данного диагноза следует проводить биопсию эндометрия или путем кюретажа, или гистероскопическим методом.

Стратегия терапии гиперплазии эндометрия заключается в восстановлении эстроген/гестагенного баланса за счет длительного назначения гестагенных препаратов. Для коррекции данного состояния у женщин с избыточным весом выбор препаратов ограничен. Большинство из существующих не полностью отвечают критериям метаболической инертности и способствуют развитию метаболического синдрома во время и после лечения [2].

Поэтому, в данном контексте актуальным является поиск наиболее эффективных медикаментозных препаратов прогестеронового ряда, путей их введения с целью коррекции относительной гиперэстрогемии, адекватной секреторной трансформации эндометрия без предварительной патологической пролиферации и минимальным влиянием на функцию печени.

Учитывая вышеперечисленные требования к препарату, которым следует проводить терапию гиперплазии эндометрия у женщин с избыточным весом, нами был выбран микронизированный прогестерон Лютеина. Одним из важных эффектов действия препарата является торможение избыточной гипертрофии эндометрия, возникающей под влиянием эстрогенов. Около 96–99% препарата связываются с белками плазмы крови, 50–54% – с

альбуминами и 43–48% – с транс-кортином. Прогестерон хорошо всасывается при сублингвальном применении, концентрация гормона в плазме крови быстро достигает максимального уровня, что сопоставимо с парентеральным введением препарата. Такой эффект возникает по причине отсутствия прохождения первичного печеночного метаболизма прогестерона, принятого сублингвально. После введения во влагалище прогестерон быстро всасывается слизистой оболочкой, максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 6–7 часов. Обе группы были репрезентативными по основным демографическим показателям, соматической и гинекологической заболеваемости.

Исследование

Целью нашей работы стала оценка эффективности применения и влияние на функцию печени сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона (Лютеина) при лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом.

Материалы и методы исследования

В исследование вошло 80 женщин позднего репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия (диагноз верифицирован по данным ультразвукового и гистологического исследований) и избыточной массой тела. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от пути введения препарата прогестерона. В I группу вошли 40 женщин с вагинальным путем введения микронизированного прогестерона (Лютеина) в дозе 100 мг 2 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 месяцев. Во II группу – 40 женщин с сублингвальным путем введения микронизированного прогестерона (Лютеина) по 50 мг 4 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 месяцев.

Общая длительность исследования составила 9 менструальных

циклов женщины, из них 6 месяцев – терапия препаратом Лютеина в вышеуказанных дозах и 3 полноценные МЦ – контроль после отмены препарата. Определение состояния показателей проводили через 6 месяцев (в последнем терапевтическом цикле) и через 3 месяца после окончания терапии.

Исследование проводилось на базе МКПБ №2 и №3 г. Винницы, клиники репродуктивной медицины «РЕМЕДИ» г. Винница.

Для мониторинга овариоменструального цикла применены измерения базальной температуры в течение всего исследования. Содержание стероидных гормонов определяли в зависимости от фазы МЦ, эстрадиол 2–4 день, прогестерон в середине лютеиновой фазы с помощью иммуноферментного анализатора StatFax 303 Plus.

Для определения функции печени проводили биохимические исследования по оценке уровня в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АЛТ, ALT), аспартатаминотрансферазы (АСТ, AST), общего белка, альбумина, общего билирубина, гамма-глутаматтрансферазы (ГГТ, GGT), щелочной фосфатазы (ЛФ, ALP) с использованием диагностической системы Roche Diagnostics, Sebia.

С целью определения фазовых структурных изменений эндометрия проводили УЗИ исследования на аппарате VOLUSON 730-pro GE Medical Systems с использованием вагинального трансдьюсера (7,5 МГц) согласно протоколу МЗ Украины, в середину второй фазы МЦ.

Морфологическое состояние эндометрия оценивали по гистологическим исследованиям биоптатов, полученных путем отдельного выскабливания, которое проведено за 7 дней до предполагаемой менструации (согласно протоколу МЗ Украины №676).

Математическая и статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 (Statistica Inc., США).

Результаты исследования

Средний возраст женщин, которые вошли в исследование, составил 38,9±2,3 года с ИМТ 25,16±4,66 кг/м².

По результатам фракционного выскабливания, установлено, что среди пациенток первой группы железистую гиперплазию эндометрия имели 19 женщин, железисто-кистозную – 12 и у 9 наблюдался смешанный гиперпластический эндометрий. Во второй группе у 23 больных имела место железистая гиперплазия эндометрия, у 11 – железисто-кистозная и у 6 женщин – смешанный гиперпластический эндометрий.

При исследовании гормонального профиля женщин на момент включения в группы исследования в обеих группах отмечались повышение уровня эстрогенов (I группа 105,25 пг/мл, II группа – 114,75 пг/мл, p>0,05). Проводя анализ уровня эстрадиола через 6 месяцев отмечено значительное снижение его уровня в обеих группах (I группа 21,14±11,14 пг/мл, 2 группа 23,51±10,73 нг/мл, p>0,05), с нормализацией показателей через 3 месяца после прекращения лечения Лютеина (I группа 45,21±12,34 пг/мл, 2 группа 38,67±14,78 пг/мл, p>0,05). (табл. 1).

По данным УЗИ, М-эхо эндометрия у всех женщин исследуемых групп соответствовало сонографическим признаками гиперплазии и составило 19,8±8,7 мм у женщин первой группы и 19,1±7,9 мм у

женщин второй группы (p>0,05), структурных изменений матки и яичников не было выявлено. После окончания терапии в 6 МЦ М-эхо эндометрия истончилось, и составило в первой группе 4,2±2,1 мм, во второй группе – 4,8±1,93 мм, p>0,05. При проведении контроля состояния эндометрия через 3 месяца после прекращения лечения М-эхо эндометрия составляло 10,4±3 мм у женщин из первой группы и 11,2±2,5 мм у женщин 2 группы, без сонографических признаков гиперпластического процесса и структурных изменений со стороны матки и яичников.

Согласно цели нашего исследования, определены и проанализированы биохимические показатели печеночных функций. Нами установлено, что уровень альбумина был неизменным у женщин обеих групп в течение всего срока лечения и через 3 месяца после его прекращения (I группа: до лечения 49,98±5,15 г/л, после 6 месяцев 38,4±4,12 г/л, через 3 месяца после лечения 41,4±3,18 г/л, p_{1-2,2-3,1-3}>0,05, 2 группа: до лечения 51,23±4,84 г/л, после 6 месяцев 39,4±5,01 г/л, через 3 месяца после прекращения лечения 44,0±4,61, p_{1-2,2-3,1-3}>0,05). Уровень аспартат-аминотрансферазы (АСТ) продемонстрировал подобную тенденцию (в группе 1 до лечения уровень составил 25,47±12,23 Ед/л и после курса лечения – 19,98±10,21 Ед/л, через 3 месяца после лечения 28,42±10,41 Ед/л, p_{1-2,2-3,1-3}>0,05; в

группе 2 до лечения уровень составил 26,87±10,12 Ед/л, после – 21,43±9,98 Ед/л, через 3 месяца 20,48±11,12 Ед/л, p_{1-2,2-3,1-3}>0,05. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в группе 1 до лечения составил 22,47±8,54 Ед/л и после курса лечения – 20,98±7,28 Ед/л, через 3 месяца после лечения – 19,14±8,94 Ед/л, p_{1-2,2-3,1-3}>0,05, во 2 группе до лечения уровень АЛТ был 29,77±8,25 Ед/л, после лечения – 20,41±9,86 Ед/л, через 3 месяца после лечения 20,24±8,14 Ед/л p_{1-2,2-3,1-3}>0,05. Уровень фермента гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), один из основных показателей функции печени, не отличался по своим значениям в группах. Так, в 1 группе до лечения уровень ГГТ составила 21,43±4,51 Ед/л, после лечения 20,15 Ед/л, через 3 месяца после прекращения лечения 19,83±5,02, p_{1-2,2-3,1-3}>0,05; во 2 группе до лечения уровень составлял 19,98±5,15 Ед/л, после 20,35±4,12 Ед/л, через 3 месяца после проведенного лечения 20,57±4,12 Ед/л, p_{1-2,2-3,1-3}>0,05. Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) в группе 1 до лечения составлял 92,3±8,14 Ед/л и после лечения 84,52±7,32 Ед/л, через 3 месяца лечения, p_{1-2,2-3,1-3}>0,05, во 2 группе до лечения уровень составил 95,24±8,05 Ед/л, после курса лечения 87,87±7,61 Ед/л, а через 3 месяца после лечения 90,41±7,92 p_{1-2,2-3,1-3}>0,05. Уровень общего билирубина в группе 1 до лечения был 17,56±3,82 мкмоль/л, по-

Таблица 1. Уровень эстрадиола

Показатель	Схема лечения	До лечения	Через 6 месяцев после лечения	Через 3 месяца после лечения	P ₁	P ₂	P ₃
1	2	3	4	5	6	7	8
Эстрадиол (пг/мл)	Л1	105,25±12,41	21,14±11,14	45,21±12,34	<0,05	<0,05	<0,05
	Л2	114,75±13,10	23,51±10,73	38,67±18,78	<0,05	<0,05	<0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			

Примечания: здесь и в дальнейшем: Л1 – разработанная схема лечения; Л2 – стандартная схема лечения; p – достоверность различий между соответствующими показателями разработанной и стандартной схемы лечения; p₁ – достоверность различий между показателями до лечения и через 3 месяца после лечения; p₂ – достоверность различий между показателями до лечения и через 6 месяцев после лечения; p₃ – достоверность различий между показателями через 3 месяца после лечения и через 6 месяцев после лечения.

Таблица 2. Показатели биохимического профиля (M±σ)

Показатель	Схема лечения	До лечения	Через 6 месяцев после лечения	Через 3 месяца после лечения	P ₁	P ₂	P ₃
1	2	3	4	5	6	7	8
АСТ (Ед/л)	Лютеина Сублингвально	25,47±12,23	19,98±10,21	28,40±10,41	>0,05	>0,05	>0,05
	Лютеина Вагинально	26,87±10,12	21,43±9,98	20,84±11,12	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			
АЛТ (Ед/л)	Лютеина Сублингвально	22,47±8,54	20,98±7,28	19,14±8,91	>0,05	>0,05	>0,05
	Лютеина Вагинально	29,77±8,25	20,41±9,86	20,24±8,14	>0,05	>0,05	
p		>0,05	>0,05	>0,05			
Альбумин (Ед/л)	Л1	49±5,14	38,40±4,12	41,40±3,18	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	19,98±5,35	39,41±5,01	44,44±4,61	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			
ЩФ (Ед/л)	Л1	92,30±8,14	81,14±9,02	84,52±7,32	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	95,24±8,05	90,11±7,92	87,87±7,61	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			
Общий белок (г/л)	Л1	76,37±4,18	71,4±7,32	73,82±6,32	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	76,93±5,16	70,45±4,61	74,58±4,61	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			
Общий билирубин (мкмоль/л)	Л1	17,56±3,84	17,24±3,82	16,40±3,31	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	18,66±4,21	17,58±3,82	18,45±4,61	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			
ГГТ (Ед/л)	Л1	21,43±4,51	20,15±5,17	18,89±5,02	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	19,98±5,15	20,35±4,12	20,57±4,17	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			

сле лечения 17,24±3,82 мкмоль/л, через 3 месяца после окончания лечения 16,4±3,31 мкмоль/л, $P_{1-2,2-3,1-3} > 0,05$; в группе 2 до лечения общий билирубин составил 18,66±4,21 мкмоль/л, после курса лечения 17,58±3,82 мкмоль/л, через 3 месяца после окончания – 18,45±4,61 мкмоль/л, $P_{1-2,2-3,1-3} > 0,05$. Уровень общего белка в плазме до лечения в группе 1 составил 76,37±4,18 г/л, после 6 месячного курса лечения составил 71,41±5,14 г/л, а через 3 месяца после лечения 73,82±6,32 г/л, $P_{1-2,2-3,1-3} > 0,05$; в группе 2 уровень общего белка до лечения составлял

76,93±5,16 г/л, после курса лечения 70,45±7,14 г/л, через 3 месяца после окончания проведенного лечения уровень составил 74,58±4,61 г/л, $P_{1-2,2-3,1-3} > 0,05$ (табл. 2).

При проведении ультразвукового исследования и анализе биоптатов, взятых у пациенток обеих исследуемых групп через 6 месяцев после лечения, гиперпластических изменений эндометрия не выявлено.

Выводы

Микронизированный прогестерон (Лютеина) эффективен в лечении гиперпластических про-

цессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом, как в вагинальной, так и в сублингвальной форме.

Применение вагинальной формы микронизированного прогестерона (Лютеина) в течение 6 месяцев не вызывает нарушений со стороны функции печени, что позволяет рекомендовать его в широкую акушерско-гинекологическую практику для лечения женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом и гиперпластическими процессами эндометрия.

Список литературы

1. Веропотвелян П.М. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієток з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці / П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, С.П. Яручик // ПАГ. – 2012. – №5. – С. 73–75.
2. Донская Ю.В. Стратегия лечения сочетанных гормонозависимых заболеваний у женщин репродуктивного возраста / Ю.В. Донская, В.А. Потапов, М.В. Медведев // Здоровье женщины. – 2014. – Т. 89. – №3. – С. 62–65.
3. Потапов В.О. Гістологічна та імуногістохімічна оцінка стану міоматозної тканини та ендометрія у хворих на лейоміому матки та гіперплазію ендометрія / В.О. Потапов, Ю.В. Донська, М.В. Медведев // Морфологія. – 2014. – Т. 8. – №1. – С. 80–84.
4. Чернуха Г.Е. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме / Г.Е. Чернуха, М.Р. Думанская, А.В. Бурманская // Акушерство и гинекология. – 2013. – №1. – С. 63–69.
5. Breijer M.C. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis / M.C. Breijer, J.A. Peeters, B.C. Opmeer et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 40. – P. 621–629.
6. Dreisler E. EMAS clinical guide: Assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women / E. Dreisler, L.G. Poulsen, S.L. Antonsen et al. // Maturitas. – 2013. – Vol. 75. – P. 181–190.
7. Kim J.H. Effect of genisten in combination with conjugated estrogens on endometrial hyperplasia and metabolic dysfunction in ovariectomized mice / J.H. Kim, Y.J. Kim // Endocr J. – 2015. – №4. – P. 125–131.
8. Prakansamut N. The percentage of endometrial hyperplasia and endometrial cancer among polycystic ovary syndrome (PCOS) patients presenting with abnormal menstrual pattern / N. Prakansamut, P. Sirayapiwat, S. Tritatanachai // J. Med Assoc Thai. – 2014. – 97 (2). – P. 159–164.
9. Jagielski L. Increase of nuclear expression of metallothionein I/II neoplastic transformation of the endometrium / L. Jagielski, M. Kobierzycki, G. Jagielska, R. Blok // Ginecol Pol. – 2015. – 83 (3). – P. 182–187.
10. Yang C.H. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations / C.H. Yang, A. Almoment, Y.S. Wee et al. // Cancer Med. – 2015. – №3. – P. 1–11.



ПРОГЕСТЕРОН
ДЛЯ
ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ
100 И 200МГ



Лутена

Прогестерон

- Угроза выкидыша
- Профилактика выкидыша
- Привычное невынашивание
- Бесплодие
- При программе ЭКО

Показания к применению:

поддержка лютеиновой фазы при искусственном оплодотворении
привычные и угрожающие выкидыши на фоне дефицита прогестерона

Способ применения и дозы:

Полное отсутствие прогестерона у женщин с нефункционирующими (отсутствующими) яичниками (донорство яйцеклеток): на фоне эстрогенной терапии по 100 мг в сутки на 13 - 14-й день цикла, затем по 200 мг в сутки с 15 по 25-й день цикла, с 26-го дня, в случае определения беременности дозу увеличивают на 100 мг в неделю до максимальной 600 мг в сутки, разделенной на 3 введения. Такая дозировка может применяться до 60 дня, при необходимости до 12 недель беременности.

Поддержка лютеиновой фазы во время проведения цикла при искусственном оплодотворении: рекомендуется доза 400 - 600 мг в сутки (в 2-3 введения), начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина в течение I триместра беременности.

Поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела: рекомендуется 200-300 мг в сутки, начиная с 17-го дня цикла на протяжении 10 дней, в случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено до 12 недели беременности. В случаях угрозы аборта или в целях профилактики привычных абортов, возникающих на фоне недостаточности прогестерона: 200 - 400 мг в сутки ежедневно в 2 введения до 12 недели беременности. Необходимость и возможность дальнейшего применения препарата определяет лечащий врач на основании клинических данных, функции плаценты и уровня прогестерона в крови беременной женщины.

Более подробную информацию о способе применения аппликатора смотрите в инструкции по медицинскому применению.

Побочные действия:

сонливость, нарушения концентрации и внимания, чувство страха, депрессивные состояния, головные боли и головокружение; аллергические реакции (сыпь, зуд), желтушность кожи и склер.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к компонентам препарата; склонность к тромбозам, острый флебит или тромбозомболия; кровоизлияние в мозг.

Лекарственные взаимодействия:

При совместном применении препарата усиливает действие диуретиков, гипотензивных лекарственных средств, иммунодепрессантов, антикоагулянтов. Уменьшает лактогенный эффект окситоцина. Может изменить действие бромкриптина, повысить концентрацию в плазме циклоспорина.

Применение в детском возрасте:

назначение детям и подросткам до 18 лет противопоказано.

Применение в период беременности и лактации:

Прогестерон может безопасно применяться в I триместре беременности. Не оказывает маскулинизирующих, вирилизирующих, кортикоидных и анаболических эффектов. Отсутствуют клинические данные о безопасности применения прогестерона во II и III триместре беременности. Грудное вскармливание является ограничением к применению препарата.

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.

PK-ЛС-5 № 021469, 021468 от 25.06.2015г. до 25.06.2020г.

Недержание мочи у женщин с дисфункцией тазового дна в перименопаузе и постменопаузе



В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, Н.А. Щукина, И.В. Краснопольская
Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии,
г. Москва

Актуальность. В последние десятилетия отмечается прогрессирующий рост частоты развития дисфункции тазового дна, отрицательно влияющей на качество жизни женщин всех возрастов. К неотъемлемым симптомам этой патологии относят различные виды недержания мочи.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 299 пациенток с пролапсом гениталий II–IV стадии по классификации POP–Q. В соответствии с жалобами, наличием или отсутствием нарушения функций смежных органов больных разделили на четыре группы. Помимо стандартных методов исследования: заполнения дневников мочеиспускания, осмотра на гинекологическом кресле – пациенткам проводилось комплексное уродинамическое исследование, на основании которого с учетом жалоб устанавливался диагноз недержания мочи и его вид.

Результаты исследования. Результаты опроса и анкетирования показали, что различные виды недержания мочи отмечены у 203 (67,8%) обследованных женщин с генитальным пролапсом. У 93 (45,8%) пациенток второй и четвертой групп одновременно определялись симптомы гиперактивного мочевого пузыря и стрессового недержания мочи. Однако у 65 (69,8%) из них доминировали ургентные симптомы, а у 28 (30,2%) – симптомы недержания мочи при напряжении. Таким образом, стрессовое недержание мочи в чистом виде встретилось у 66 (32,5%) пациенток, а изолированный гиперактивный мочевой пузырь – у 44 (21,6%).

Выводы. К основным факторам риска всех типов проявлений дисфункции тазового дна относятся роды через естественные родовые пути в анамнезе, ожирение, длительность постменопаузы более шести лет, вульвовагинальная атрофия и экстрагенитальные заболевания. Огромное значение в развитии данной патологии имеют недифференцированная дисплазия соединительной ткани и дефицит эстрогенов в пери- и постменопаузе.

Введение

Несмотря на успехи современной медицины и внедрение новых технологий, в последние десятилетия наблюдается неуклонный рост частоты болезней цивилизации, в том числе генитального пролапса и недержания мочи, которые отрицательно влияют на качество жизни женщин всех возрастов. При этом рост заболеваемости, обусловленной дисфункцией тазового дна, по мнению большинства исследователей, приобретает уже масштаб скрытой эпидемии [1, 2]. Так, пролапс гениталий встречается у 40–60% рожавших женщин [3, 4].

В США ежегодно проводится 10–30 хирургических вмешательств по поводу пролапса гениталий на 10 тыс. женщин [5]. В России частота диагностирования пролапса гениталий колеблется от 3 до 50% в зависимости от региона [5]. Статистические данные весьма приблизительные, а эпидемиологических исследований недостаточно, поскольку большинство больных с различными заболеваниями мочеполовой системы, в том числе пролапсом гениталий, находятся под наблюдением разных специалистов.

Практически всегда пролапс гениталий сочетается с нарушени-

ем функции тазовых органов, часто – с сексуальной дисфункцией [6]. К неотъемлемым симптомам дисфункции тазового дна относят различные виды недержания мочи. Так, частота сочетания пролапса со стрессовым недержанием мочи может превышать 80% [7]. 73% пациенток с генитальным пролапсом сообщают о недержании мочи, 86% – об императивных позывах, 62% – о нарушении опорожнения мочевого пузыря и 31% – о фекальном недержании [8, 9].

В связи с прогрессивным увеличением продолжительности жизни (77–82 года по данным Всемирной

организации здравоохранения) и повышением требований к качеству жизни в любом возрастном периоде [10] диагностика и лечение дисфункции тазового дна становятся особенно актуальными. Ведущие урогинекологи мира озабочены поисками молекулярно-генетических маркеров развития этой патологии. Обобщенные данные с 1995 г. по февраль 2011 г. о нарушениях метаболизма соединительной ткани у женщин со стрессовым недержанием мочи и пролапсом гениталий позволили подтвердить гипотезу о ее деградации с участием матриксных металлопротеиназ и сериновых протеаз в тазовых связках женщин. Высокая чувствительность различных структур нижних отделов мочеполовой системы к эндо- и экзогенным эстрогенам обусловлена их эмбриологической общностью. В климактерии дефицит эстрогенов приводит к нарушению пролиферации вагинального эпителия и уротелия. В среднем в течение жизни по поводу пролапса гениталий оперируется каждая десятая женщина (к примеру, только в Московской области с населением около 8 млн. человек в оперативной коррекции пролапса и недержания мочи нуждаются более 100 тыс. женщин). Таким образом, проблема дисфункции тазового дна и развития нарушений мочеиспускания – единое целое и требует совершенствования диагностических и лечебных стратегий.

Материал

Под наблюдением находились 299 пациенток в возрасте от 40 до 84 лет (в среднем $57,7 \pm 11,2$ года) с пролапсом гениталий II–IV стадии по Стандартизированной классификации пролапса гениталий (Pelvic Organ Prolapse Quantification – POP-Q). Пациентки были разделены на четыре группы в соответствии с жалобами, наличием или отсутствием нарушения функций смежных органов:

- первая группа – 82 пациентки с пролапсом гениталий без нарушения функций смежных органов;

- вторая группа – 95 пациенток с пролапсом гениталий и нарушением функции мочевого пузыря;
- третья группа – 14 пациенток с пролапсом гениталий и нарушением функции прямой кишки;
- четвертая группа – 108 пациенток с пролапсом гениталий и нарушением функции как мочевого пузыря, так и прямой кишки.

В группу контроля вошли 65 женщин в постменопаузе без симптомов дисфункции тазового дна, обратившихся в поликлиническое отделение Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии по поводу климактерического синдрома различной степени тяжести. Группы были сопоставимы по основным возрастным и антропометрическим показателям.

Методы

Для выявления распространенности симптомов нарушения мочеиспускания, оценки факторов риска и качества жизни проведены детальное клинико-лабораторное обследование и опрос с применением опросников Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (PFIQ-7), Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20). Для оценки интенсивности симптомов использовалась Визуальная аналоговая шкала и шкала D. Barlow.

Помимо стандартных методов исследования, заполнения дневников мочеиспускания, осмотра на гинекологическом кресле 165 пациенткам с пролапсом тазовых органов и различными видами недержания мочи проводилось комплексное уродинамическое исследование (КУДИ), которое включало урофлоуметрию, цистометрию, профилометрию. КУДИ выполнялось на установках Delphis (Laborg, Канада). Согласно рекомендациям Международного общества по проблемам недержания мочи, пациентки находились в положении лежа. На основании результатов КУДИ и с учетом жа-

лоб устанавливался диагноз недержания мочи и его вид.

Результаты

Как показали опрос и анкетирование, недержанием мочи страдали 203 (67,89%) женщины с генитальным пролапсом (пациентки второй и четвертой группы). Средний возраст женщин, у которых помимо пролапса тазовых органов имели место нарушения мочеиспускания, сопоставим с общегрупповым – $58,8 \pm 10,9$ года во второй группе и $60,8 \pm 10,8$ года в четвертой. Средний возраст наступления менопаузы в этих группах – $50,5 \pm 4,3$ года. Доминировали пациентки ($n=165$, 79,9%) с длительностью постменопаузы от 1 до 19 лет (в среднем – $9,4 \pm 5,5$ года). Пациентки репродуктивного возраста составили только 15,4% ($n=46$). При анализе возрастного распределения пациенток с различными типами нарушений мочеиспускания достоверных различий не выявлено.

У 93 (45,8%) пациенток второй и четвертой групп одновременно определялись симптомы гиперактивного мочевого пузыря и стрессового недержания мочи. Однако у 65 (69,8%) из них доминировали urgentные симптомы, а у 28 (30,2%) – симптомы недержания мочи при напряжении. Таким образом, стрессовое недержание мочи в чистом виде встретилось у 66 (32,5%) обследованных больных, а изолированный гиперактивный мочевой пузырь – у 44 (21,6%).

Соотношение между симптомами гиперактивного мочевого пузыря и недержанием мочи при напряжении в случае смешанного недержания гораздо сложнее, чем принято считать. В настоящее время используются термины «смешанное недержание мочи с преобладанием стрессового компонента» и «смешанное недержание мочи с преобладанием urgentного компонента». Однако оценка преобладания urgentного или стрессового компонента до сих пор не стандартизована и

достаточно субъективна. Таким образом, в нашем исследовании среди пациенток с пролапсом гениталий встречались все виды недержания мочи, но доминировало смешанное. Полученные результаты совпадают с данными других авторов [8, 11, 12].

Особый интерес представляет так называемое скрытое недержание мочи, которое чаще присутствует на более выраженных стадиях несостоятельности мышц тазового дна. Для выявления скрытого недержания мочи обследованы пациентки 55–84 лет без жалоб на недержание мочи с выраженным пролапсом гениталий (III–IV стадии). При заполнении дневников мочеиспускания все пациентки ответили «никогда» на вопрос о стрессовых/ургентных потерях мочи и эпизодах недержания мочи. Пациентки были сопоставимы по числу родов и весу рожденных детей, индексу массы тела, возрасту, длительности постменопаузы и степени вагинальной атрофии. Затруднения мочеиспускания отмечались у 11 (5,4%) пациенток (средний возраст – $62,7 \pm 11,2$ года).

КУДИ женщинам со скрытым недержанием мочи проводилось с редукцией пролапса гениталий при помощи кубического гинекологического пессария. Гиперактивность детрузора установлена у двух (18,1%) пациенток, нестабильность уретры – у одной (9,1%), гипотония мочевого пузыря – у одной (9,1%), обструктивный тип мочеиспускания – у шести (54,5%), гиперсенсорный мочевого пузыря – у одной (9,1%) пациентки. Дальнейшее лечение проводилось в соответствии с данными КУДИ. При клиническом обследовании после введения кубического гинекологического пессария кашлевой тест был положительным у восьми (72,7%) из 11 пациенток.

Без сомнения, КУДИ – важная составляющая диагностики различных видов недержания мочи. Однако при хорошем знании па-

тологии и понимании симптоматики стрессового недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря показания к КУДИ могут быть несколько изменены. Практически у всех пациенток в постменопаузе ($n=165$, 79,9%) отмечались проявления вульвовагинальной атрофии (генитоуринарного синдрома), степень которой определяли как по характерным жалобам (сухость и дискомфорт во влагалище, диспареуния), так и с помощью Индекса вагинального здоровья, в том числе у 15,3% – с формированием декубитальных язв.

Обсуждение результатов

Причины одновременного развития пролапса гениталий, недержания мочи и кала изучаются на протяжении многих лет. Именно развитие сочетанной симптоматики в подавляющем большинстве случаев привело к отходу от термина «пролапс тазовых органов» (или «опущение и выпадение внутренних половых органов») и введению в практику термина «дисфункция тазового дна». Под дисфункцией тазового дна понимают комплекс нарушений функции связочного аппарата и мышц тазового дна, удерживающих органы малого таза в нормальном положении и обеспечивающих удержание мочи и кала.

Многочисленными отечественными и зарубежными исследователями предпринимаются попытки рассмотреть и систематизировать общие факторы риска развития проявлений дисфункции тазового дна.

Эпидемиологические исследования указывают на увеличение частоты дисфункции тазового дна у пожилых женщин. Однако старение – не отдельно взятый фактор риска этого тяжелого симптомокомплекса. Увеличение частоты заболевания прежде всего обусловлено возрастанием сопутствующих заболеваний, которые в совокупности определяют факторы риска. Несомненно, воз-

растные изменения связочного и мышечного аппарата тазового дна предрасполагают к развитию его дисфункции и появлению симптомов пролапса внутренних половых органов, недержания мочи и кала. Помимо возрастных изменений в урогенитальном тракте, заключающихся в уменьшении емкости мочевого пузыря, снижении эластичности уретры и мочевого пузыря, уменьшении максимального давления закрытия уретры и скорости потока мочи, в литературе определен ряд факторов риска, способствующих реализации пролапса гениталий [5–7, 11, 13, 14]:

- роды через естественные родовые пути в анамнезе;
- индекс массы тела более 25 кг/м^2 ;
- длительность постменопаузы более шести лет;
- возраст пациенток старше 60 лет;
- вульвовагинальная атрофия;
- экстрагенитальные заболевания (особенно хронические бронхолегочные заболевания и заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся запорами).

Огромное значение в развитии множественной патологии при дисфункции тазового дна уделяется недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Механическая устойчивость нижней трети мочевого тракта и тазового дна тесно связана с прочностью коллагеновых волокон, поддерживающих шейку мочевого пузыря, уретру и органы малого таза. Установлено, что генетические изменения метаболизма коллагеновых структур, вероятно, способствуют формированию дисфункции мышц малого таза [15].

Критерии выраженности дисплазии соединительной ткани у пациенток с пролапсом гениталий в данном исследовании оценивались по балльной шкале [16]. Проявления (признаки) не-

дифференцированной дисплазии соединительной ткани имели 28,4% пациенток с пролапсом гениталий, в том числе 7,7% – легкую степень тяжести, 12,7% – среднюю степень, 8% – тяжелую. В контрольной группе дисплазия соединительной ткани обнаруживалась достоверно реже – у 2% женщин.

Не вызывает сомнения, что именно дефицит эстрогенов в пери- и постменопаузе приводит к нарушению пролиферативных процессов как в вагинальном эпителии, так и в уретели. Резкое снижение кровоснабжения ведет к ишемии влагалища, детрузора и мочеиспускательного канала, ухудшению процессов трансудации, развитию гиперактивного мочевого пузыря и истинного недержания мочи при напряжении. В связочном аппарате малого таза происходит нарушение обмена коллагена, повышение его деградации и снижение синтеза, способствующие опущению стенок влагалища, нарушению подвижности и положения уретры, что вносит важный вклад в развитие стрессового недержания мочи и пролапса гениталий [17].

Известно, что эстрогенный дефицит играет важную роль в патогенезе всех форм недержания мочи в климактерии за счет различных механизмов:

- уменьшения количества альфа- и бета-адренорецепторов в уретре, шейке и дне мочевого пузыря;
- изменения чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину;
- снижения чувствительности миофибрилл к норадреналину;
- уменьшения объема мышечной массы и сократительной активности миофибрилл.

В крупном многоцентровом проспективном американском исследовании SWAN показано, что у большинства женщин недержание мочи дебютирует при наступлении менопаузы [16]. Следует отметить, что в тех случаях, когда заболевание прогрессировало в менопаузе, мы чаще диагностировали выраженные функциональные расстройства смежных органов при умеренных анатомических изменениях.

Подавляющее большинство работ, посвященных дисфункции тазового дна, содержат резуль-

таты изучения качества жизни с использованием таких востребованных вопросников, как Pelvic Floor Disorders Distress Inventory (FDI-20) и Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ-7). В нашем исследовании анализ заполненных пациентками вопросников показал, что самое большое негативное влияние на качество жизни оказывали симптомы недержания мочи и колоректальной дисфункции. Безусловно, значительно ухудшал качество жизни и пролапс гениталий, но, что парадоксально, в меньшей степени, чем, например, дизурические расстройства и дисхезия.

Заключение

Причины развития недержания мочи при пролапсе тазовых органов крайне разнообразны. Их профилактика возможна, но этому вопросу посвящены единичные исследования [2, 7, 18, 19]. Надеемся, что со временем при решении обозначенного круга медицинских проблем профилактика станет по праву ведущим направлением.

Список литературы находится в редакции.

Первый триместр беременности: особенности течения и роль витаминно-минеральных комплексов



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

И.С. Сидорова, А.Л. Унаниян
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),
г. Москва

Сохранение и обеспечение физиологического течения беременности и родов, рождение здорового полноценного ребенка относятся к первостепенным задачам акушерско-гинекологической службы страны. При этом перинатальный период является определяющим и формирующим состояние здоровья во все последующие периоды жизни [6, 7, 10–12].

Одной из важнейших проблем современного акушерства являются перинатальные потери, в структуре которых особое место занимают врожденные пороки развития. Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодная частота рождения детей с врожденными пороками развития составляет 4–6%. В России среднее число рождений детей с пороками развития составляет около 50 тыс. в год. Эффективная профилактика пороков развития подразумевает применение комплекса мер, среди которых немаловажное значение имеют сбалансированное питание и адекватное обеспечение витаминами и микроэлементами. В I триместре беременности дефицит ряда витаминов и микроэлементов может приводить не только к порокам развития плода и к нарушениям нормального внутриутробного развития, но и к гибели плода.

Первый триместр беременности является наиболее критическим периодом развития, когда имеет место повышенная чувствительность зародыша, эмбриона, плода к действию повреждающих факторов [8]. Он начинается от момента оплодотворения яйцеклетки и образования зиготы до 12-недельного срока и включает в себя периоды имплантации и бластогенеза (первые 2 нед. развития), эмбриогенеза

и плацентации (3–8 нед. гестации). С момента оплодотворения до 10-й недели гестации (8-я неделя после оплодотворения) продукт зачатия называют эмбрионом, а после 10-й недели и до рождения – плодом. I триместр также включает в себя ранний фетальный и период ранней плаценты (9–12 нед. беременности).

Рост плода требует от матери все большей адаптации и, если у женщины имеют место какие-то заболевания, в том числе скрыто протекающие, возникают осложнения беременности, которые носят в основном дезадаптационный характер.

Начало беременности определяется моментом оплодотворения зрелой яйцеклетки сперматозоидом, в результате чего образуется одна новая клетка. Успешное развитие беременности после оплодотворения зависит от имплантации зародыша в эндометрий.

Плацентация (образование первичных и вторичных ворсин хориона) и бластогенез (дифференцировка зародышевых листков) – второй критический период беременности. Однако при наличии воспалительного процесса слизистой оболочки и ее базального слоя (хронический базальный эндомиометрит), особенно в области внут-

реннего зева или в шейке матки, возникает низкая имплантация, а так как имплантация бластоцисты совпадает с местом образования плаценты, то может иметь место низкая плацентация или даже предлежание плаценты.

Очевидно, что основной причиной аномальной плацентации (низкая, предлежание, ложное или истинное приращение плаценты) является хронический эндометрит (ХЭ). Клиническая картина ХЭ неспецифична и малосимптомна, частота ХЭ варьирует от 10 до 75% у женщин репродуктивного возраста. Кроме нарушения плацентации, одним из главных проявлений ХЭ является срыв имплантации и выкидыши на ранних сроках беременности. До 85% выкидышей приходится на долю первого триместра беременности, причем практически каждая вторая женщина даже не предполагает, что у нее была беременность, остальные 15% – прерывание во втором и третьем триместрах [9, 11].

Большое значение в развитии указанных патологических процессов придается дисбалансу про- и антиоксидантной системы, недостаточности антиоксидантной защиты [1]. Стимуляция естественных антиоксидантных систем, привнесение экзогенных

антиоксидантов – один из ключевых моментов фармакологической коррекции ХЭ и профилактики осложнений беременности, обусловленных данным заболеванием. С целью уменьшения последствий оксидативного стресса применяются различные антиоксиданты: витамины А, С, Е, бета-каротин, селен и другие микроэлементы. Необходимо отметить, что отсутствие побочных эффектов при приеме большинства синтетических антиоксидантов – еще один важный факт, позволяющий дополнительно аргументировать целесообразность применения антиоксидантных препаратов в составе сбалансированных витаминно-минеральных комплексов в первом триместре беременности.

С 3-й недели развития плацента осуществляет функции: питания; дыхания; выделения; синтеза гормонов, необходимых для развития плода; иммуносупрессии (подавление клеточного иммунитета); регуляции гемостаза в межворсинчатом пространстве и системе кровообращения плода, обеспечивая низкорезистентный кровоток.

Начало эмбрионального периода (3-я неделя развития) совпадает с началом первой волны инвазии интерстициального цитотрофобласта и образованием нового круга кровообращения – маточно-плацентарно-плодового.

Первым органом становится сердце, его сокращения можно наблюдать с помощью УЗИ с 22-го дня от момента оплодотворения. Формирование женской половой гонады и внутренних половых органов плода женского пола протекает на фоне высокого содержания эстрогенов материнского происхождения. И хотя считается, что для внутриутробного развития плода женского пола гормоны не являются столь необходимыми, как тестостерон для образования мужских половых органов, тем не менее гормональные нарушения в сроки 6–12 нед. беременности могут вызывать отклонения в формировании фетальной матки. Следует отметить, что витамин А (ретинола

ацетат) способствует нормализации метаболизма стероидных гормонов.

Кроме сердца и половых гонад в 4 нед. гестации у эмбриона четко видны зачатки жаберных карманов, из которых развиваются щитовидная и паращитовидная железы.

Щитовидная железа, развиваясь, постепенно накапливает йод и синтезирует йодтиронины. К 18-недельному сроку щитовидная железа полностью дифференцирована и активно функционирует. В околоплодных водах определяется тироксин. Для развития и функционирования щитовидной железы плода необходима материнская стимуляция тиреолиберинном в достаточном количестве [2].

Снижение или слишком сильная стимуляция щитовидной железы может привести к усилению, а затем к ослаблению ее функции. Это нарушает развитие мозга плода (уменьшение массы головного мозга), вызывает образование зоба, приводит к различным нарушениям со стороны нейропсихической сферы в постнатальном развитии (косоглазие, снижение памяти, трудности обучения, концептуального и числового мышления) [3].

Критическое значение для развития плода имеют дополнительные количества тиреоидных гормонов и стимуляции щитовидной железы. Наиболее важна в этом плане стимуляция щитовидной железы в I триместре беременности. Развитие плода на протяжении, как минимум, I триместра беременности, в котором происходит формирование большинства структур нервной и других систем, обеспечивается исключительно тиреоидными гормонами беременной, и в это время продукция тиреоидных гормонов щитовидной железой женщины должна возрасти примерно на 30%. Однако это возможно только при адекватном поступлении в организм беременной женщины йода. В условиях, когда ее щитовидная железа еще до беременности функционировала, используя все свои компенсаторные возможности, такого физиологиче-

ского повышения уровня тиреоидных гормонов не происходит [18].

Йод необходим для синтеза тиреоидных гормонов тироксина, трийодтиронина и кальцитонина. Недостаток тиреоидных гормонов (в частности, тироксина) приводит к аномалиям и замедлению развития плода. В целом дефицит йода характеризуется снижением фертильности, повышением числа мертворождений и перинатальной смертности, снижением степени физического и интеллектуального развития детей и подростков. Потребность в йоде для профилактики кретинизма и нарушений развития плода максимальна в первом триместре, что связано с увеличенной экскрецией йода в данный период и формированием щитовидной железы плода именно в эти сроки [14, 15].

Восполнение дефицита йода, начиная с первого триместра беременности, ведет к коррекции указанных расстройств и практически полностью предупреждает йоддефицитные заболевания и осложнения у матери и плода.

С целью обеспечения нормального развития плода необходим достаточный уровень секреции тиреоидных гормонов беременной и соответственно йод, потребность в котором во время беременности составляет около 150 мг в сутки. Известно, что с пищей не поступает достаточного количества йода, особенно если беременная проживает в регионах, эндемичных по дефициту йода, в связи чем необходим дополнительный прием йода в виде витаминно-минеральных комплексов. Биологические функции йода у беременной, плода, а также у репродуктивно активных женщин в прегравидарный период и в период послеродовой реабилитации проявляются гораздо слабее, если дефицит йода сочетается с дефицитами таких микронутриентов, как селен, витамин А, витамины группы В, цинк, медь, железо. Информация о синергистах йода весьма важна для осознания необходимости приема беременными йода в комплексе с его синергиста-

ми, которые оптимально сочетаются в составе витаминно-минеральных комплексов [5]. С целью восполнения дефицита йода целесообразно применение витаминно-минеральных комплексов для беременных с содержанием не менее 150 мкг йода – например, Витрум® Пренатал Форте.

Гормоны щитовидной железы играют ключевую роль также в развитии головного мозга плода, особенно в первом триместре беременности на этапе нейрональной пролиферации и нейрональной миграции.

На 4–6-й неделях происходит образование нервной системы – нейруляция, и к концу этого периода у эмбриона имеются сегменты головного и спинного мозга, в головном мозге возникают зачатки аденогипофиза, а затем гипоталамуса. На ранних стадиях пренатального онтогенеза (5–6 нед.) имеет место митоз нейронов в зоне мозговых пузырей и миграция нейронов к месту своей дальнейшей локализации. В 8 нед. выявляется закладка новой коры, стенка полушария большого мозга состоит из четырех основных слоев: матрикса, межуточного слоя, корковой закладки и мозгового слоя.

Общеизвестно, что недостаток фолиевой кислоты в первом триместре беременности является причиной возникновения дефектов нервной трубки – менингоцеле, менингомиелоцеле, энцефалоцеле, которые встречаются в среднем у 15 на 1000 новорожденных. Кроме того, недостаток фолатов приводит к значительному увеличению риска других врожденных дефектов: пороков сердца, расщелины верхнего неба.

Ряд пороков развития нервной трубки плода связана с нарушением обмена гомоцистеина, на который влияют фолиевая кислота, витамины B_6 и B_{12} . По данным Frank T. et al. [17] и Madigan S.M. et al. [19], генетически обусловленная гипергомоцистеинемия является причиной возникновения пороков нервной трубки от 12 до 27%

случаев всех пороков развития нервной трубки. В норме гомоцистеинметилтрансфераза катализирует гомоцистеин в метионин с помощью фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12} . При генетически обусловленном дефекте гомоцистеинметилтрансферазы имеет место гипергомоцистеинемия, которая оказывает токсическое воздействие на нервную ткань. Назначение фолиевой кислоты является эффективной компенсацией пониженной активности гомоцистеинметилтрансферазы.

Согласно данным многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного Elwood M. [16] у женщин, родивших ребенка с пороком развития нервной трубки, риск развития повторных пороков нервной трубки уменьшается на 72% при приеме фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности.

Прием фолиевой кислоты является эффективной мерой профилактики возникновения данных пороков. С учетом вышесказанного необходимо осуществлять прием фолиевой кислоты в периконцептуальном периоде, включающем 4 недели до зачатия и до 8 недель после него. Для профилактики фолатзависимых пороков развития оптимальным является прием фолиевой кислоты в дозе 800 мкг в сутки. Помимо фолиевой кислоты, в данный комплекс мероприятий целесообразно включать и другие витамины, участвующие в обмене гомоцистеина – B_1 , B_6 , B_{12} .

Витамин B_6 (пиридоксин) необходим в качестве кофактора для ферментов метаболизма аминокислот, в том числе для ферментов, трансаминирующих, дезаминирующих и декарбоксилирующих аминокислоты. Кроме того, витамин B_6 совместно с витамином B_{12} и фолатами необходим для профилактики дефектов нервной трубки плода и других пороков развития. В первом триместре беременности существуют критические периоды, связанные

с увеличивающейся потребностью в пиридоксине. Отмечается повышенная потребность в пиридоксине у беременных с тошнотой и рвотой в первом триместре, причем применение препаратов пиридоксина (обычно в дозе 10 мг/сут.) в подобных случаях уменьшает выраженность тошноты и рвоты.

По данным С.М. Толмачева, в первом триместре при критически низких значениях пиридоксина снижается усвоение магния [13]. Магний играет существенную роль в метаболических процессах различных органов и систем. Недостаточность магния является одним из наиболее распространенных дефицитных состояний человека. У больных с гипомagneмией встречается ряд генетических дефектов (генетические дефекты 602014, 9g22.2, HOMG, HSH, HMGX.p.). Одной из основных причин, обуславливающих дисбаланс поступления и утилизации магния в организме, в настоящее время является состояние хронического эмоционального стресса. Младенцы, неадекватно реагирующие на родовой стресс, чаще имеют в первые сутки после родов гипомagneмию, именно гипомagneмические плоды хуже переносят роды и также имеют гипомagneмию, но уже значительно более выраженную и длительную.

Витамин B_{12} (цианокобаламин) – кофактор ферментов, вовлеченных в катаболизм ряда аминокислот, жирных кислот и нуклеотидов, а также метионинсинтазы, конвертирующей гомоцистеин в метионин. Дефицит витамина B_{12} при беременности подобен дефициту фолатов вследствие общего их выраженного негативного влияния на интенсивность роста клеток. Кроме того, витамин B_{12} необходим в качестве гепатопротектора.

В 6–8 нед. беременности имеет место наиболее активный синтез хорионического гонадотропина (ХГ), что совпадает с закладкой ядер гипоталамо-гипофизарной области и формированием поло-

вой гонады. После 10 нед. беременности уровень ХГ в крови и моче снижается и остается постоянно низким до конца беременности, повышаясь на 5% в 32–34 нед. беременности. В эти же сроки возрастает проницаемость микроканалов плаценты. При многоплодной беременности содержание гормонов выше (пропорционально числу плодов).

ХГ обладает важным для беременности свойством иммуносупрессии. Эмбрион, имеющий чужеродные отцовские гены, при отсутствии снижения клеточного иммунитета должен отторгаться из организма матери, как чужеродный трансплантат. Однако чаще всего этого не происходит именно благодаря подавлению активности иммунной системы. ХГ обеспечивает иммунологическую толерантность, снижая риск иммунного отторжения плода в первые 12 нед. беременности.

ХГ является первым гормоном, который синтезируется клетками трофобласта зародыша. Его появление в крови сигнализирует о произошедшей имплантации. На ранних сроках беременности содержание этого гормона удваивается каждые 2–3 дня, так как синтез ХГ связан с общей массой цитотрофобласта. На самых ранних сроках беременности ХГ предотвращает регрессию желтого тела в яичнике в связи с тем, что занимает рецепторы лютеоцитов, а к концу периода эмбриогенеза (8 нед. гестации) стимулирует гонады плода к синтезу гормонов.

ХГ является гормоном белковой природы, обладает биологической активностью гонадотропных и тиреотропных гормонов (ТТГ). Все эти свойства ХГ необходимы для становления, развития и функционирования у плода половой системы, включая ее высшие отделы регуляции – гипоталамус, гипофиз, надпочечники, щитовидную железу.

Низкое содержание ХГ на ранних сроках беременности (до 6 нед.) свидетельствует о недостаточности развития ворсин трофо-

бласта (точнее, о снижении количества синцитиотрофобластных клеток), что может прогнозировать самопроизвольный выкидыш или указывать на эктопическую (внематочную) беременность.

ХГ обладает тиреоидстимулирующим действием на щитовидную железу материнского и плодового организмов. В I триместре беременности синтезируемый ХГ вследствие схожести по структуре с тиреотропным гормоном (ТТГ) приводит к стимуляции щитовидной железы с повышением уровня свободного тироксина и переходящим угнетением тиреотропной активности аденогипофиза. Важно отметить, что примерно у 18–20% беременных женщин в I триместре уровень ТТГ может снижаться ниже пределов нормальных значений.

8 неделя развития – последняя неделя периода эмбриогенеза, в течение которого у эмбриона появляются все признаки, чтобы считаться плодом.

В 8 нед. беременности заканчивается первая волна инвазии цитотрофобласта. Все стенки спиральных артерий выстланы фибриноидом. Спиральные артерии матки, по сути, превращаются в типичные маточно-плацентарные артерии, обеспечивающие постоянный приток артериальной крови к межворсинчатому пространству. Процесс инвазии цитотрофобласта обеспечивается за счет матриксных металлопротеиназ, относящихся к семейству цинк-содержащих протеиназ. Цинк играет исключительно важную роль как в период прекоцепции, так и во время беременности и особенно важен для нормального развития плода. В настоящее время известно 3000 разновидностей цинк-связывающих белков, цинк необходим для работы более 500 ферментов. Цинк обеспечивает контроль экспрессии большинства генов человека, без чего невозможно нормальное развитие плода, поэтому адекватное поступление цинка особенно важно в I триместре беременности.

Применение цинк-содержащих витаминно-минеральных комплексов у беременных эффективно как для снижения риска развития дефектов нервной трубки плода, так и для профилактики гестационного сахарного диабета. Потребность в цинке увеличивается от первого триместра к третьему в связи с интенсивными процессами развития центральной нервной системы, иммунной системы, желудочно-кишечного тракта и других систем плода.

К 8 нед. беременности у плода есть своя группа крови, имеется (или не имеется) резус-фактор. В зонах головного мозга происходит дифференцировка первого слоя коры большого мозга, хотя их отростки еще коротки и клетки не контактируют друг с другом. Углубляются границы переднего, заднего и среднего мозга, четко прослеживаются границы продолговатого мозга. Все мозговые структуры интенсивно снабжаются кровью.

Окончание эмбрионального периода характеризуется полной дифференцировкой головного и спинного мозга, центрального отдела и периферической нервной системы.

После 8-й недели развития, когда произошла закладка всех органов и дифференцировка клеток и тканей, наступает период их интенсивного роста, функционального становления и усложнения специализации действия.

С 9 нед. плод с каждой неделей роста оказывает все большее влияние на организм матери, которая является для него средой развития, условием существования и жизнеобеспечения. Возрастает значение гормонов, синтезируемых плацентой и гонадами плода. С 9-й недели формируются наружные половые органы плода в соответствии с генетическим набором хромосом, половой дифференцировкой гонад и образованием рецепторов на мембранах клеток вольфовых или мюллеровых протоков.

Следует особо подчеркнуть сложность I триместра, когда одновременно происходят процессы

пролиферации, дифференцировки, митоза и мейоза клеток с запрограммированной клеточной гибелью.

На 10–11-й нед. развития продолжается рост плода. Образовалась вилочковая железа, появились первые лимфоциты, выполняющие защитную функцию против чужеродных белков. В печени, почках плода образуются эритропоэтин, эритроциты и другие клетки крови. Формируется лимфатическая система. На 10 нед. отмечается максимальная продукция тестостерона фетальными гонадами у плода мужского пола. В это же время имеет место максимальная продукция ХГ (пик содержания в моче и крови материнского организма), что свидетельствует о важной роли этого гормона в начальном периоде половой дифференцировки гипоталамуса.

В 12 нед. развития длина плода достигает 85–90 мм. Его масса составляет 45–50 г. В ответ на раздражение плод отдергивает конечности. Отчетливо регистрируются поверхностные дыхательные движения грудной клетки, функционируют органы пищеварения и мочеиспускания (в мочевом пузыре накапливается моча). Частота сердечных сокращений – 148 уд./мин.

К концу I триместра беременности (10–12 нед. гестации) плацента полностью сформирована и оптимально обеспечивает потребности интенсивно растущего плода.

Таким образом, I триместр является сложным, критическим периодом, поскольку именно в этот период осуществляется закладка органов, отдельных групп клеток, тканей, происходит дифференцировка клеток. В I триместре плод особенно уязвим и зависим от обеспеченности многими эссенциальными микронутриентами.

Согласно показателям нормы физиологической потребности у женщин, в конце первого триместра беременности суточная потребность в железе увеличивается

в 1,8 раза, а потребность в витамине С – в 1,1 раза.

Необходимо отметить, что дефицит железа и анемия у беременных ассоциируются с повышением материнской и перинатальной смертности, увеличением частоты задержки внутриутробного развития, преждевременных родов.

В I триместре беременности анемия встречается реже за счет прекращения менструаций, однако от количества запасов железа в I триместре беременности зависит вероятность возникновения анемии во II и III триместрах. Наличие в рационе питания беременной женщины продуктов, содержащих большое количество железа, не всегда обеспечивает всасывание адекватного количества железа, то есть даже при правильном питании беременная женщина получает чуть меньше железа, чем ей требуется.

Очевидно, что в данной ситуации баланс железа в организме может поддерживаться или при наличии адекватных запасов железа в организме до беременности или в виде фармакологической коррекции. В этих условиях неудивительно, что во время беременности часто усугубляется или развивается дефицит железа, что приводит к появлению анемии, которая, в свою очередь, оказывает отрицательное влияние на здоровье матери и плода. Возникновению и развитию железодефицитной анемии у беременных также способствует недостаток ряда витаминов, в частности, С, В₂, В₆, В₁₂ и др. Так, известно, что низкая концентрация витаминов С и В₂ отрицательно влияет на всасывание и транспорт железа, а недостаток витаминов В₁₂ и В₆ уменьшает синтез гема и замедляет созревание эритроцитов. Суточная потребность в железе у беременной женщины – около 60 мг.

По данным ряда исследователей, 60–70% беременных в I триместре имеют дефицит витамина D. Биологически активной формой витамина D (холекальциферола) является кальцитриол, образу-

ющийся после воздействия ультрафиолетового излучения солнца. Кальцитриол увеличивает адсорбцию кальция и фосфатов из желудочно-кишечного тракта и почек у беременной, тем самым увеличивая концентрацию кальция в крови как у беременной, так и у плода, и ингибирует секрецию паратгормона. Так как кальций наиболее необходим для роста костей плода, потребность в витамине D увеличивается от I к III триместру [4]. Низкие уровни витамина связаны с задержкой развития скелета плода, уменьшением массы тела при рождении и более высоким риском рахита у детей. Дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском внутриутробных инфекций и преэклампсии.

В настоящее время среди существующего разнообразия используемых в акушерстве витаминно-минеральных комплексов наибольшее распространение получил витаминно-минеральный комплекс Витрум® Пренатал Форте (Юнифарм, Инк), фармакологические эффекты которого определяются свойствами 13 жизненно необходимых витаминов и 10 макро- и микроэлементов. Витрум® Пренатал Форте – один из эффективных комплексов, получивший достаточное распространение и применение на российском рынке препаратов, доказавший свою эффективность и безопасность на протяжении более чем 10-летнего применения в акушерской практике.

Понимание фармакологических свойств составных компонентов витаминно-минеральных комплексов позволяет врачу в условиях большого количества присутствующих на современном фармацевтическом рынке препаратов наиболее рационально выбрать витаминно-минеральный комплекс для профилактики определенного патологического состояния при беременности. Правильный выбор препарата, безвредность, его дозировка, длительность применения – предмет серьезных размышлений специа-

VITRUM® Prenatal *Plus*

Здоровье
МАЛЫША
и МАМЫ
в плюс!



made in USA



японский кон-
троль качества



на рынке
витаминов



1 таблетка
в день

- ♥ для правильного развития плода
- ♥ для профилактики железодефицитной анемии
- ♥ для снижения риска развития дефицита йода
- ♥ для хорошего самочувствия мам (планирующих беременность, беременных и кормящих)

Рекомендации по применению ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ПЛЮС: беременным и кормящим женщинам принимать по 1 таблетке в день во время еды. **Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Женщинам с заболеваниями щитовидной железы проконсультироваться с врачом-эндокринологом. **Изготовитель:** «Eagle Nutritional, Inc.», 111 Commerce Road, Carlstadt, NJ 07072, USA (США).

www.vitrum-plus.kz

RU.77.99.11.003.E.003856.08.17 от 31.09.2017 г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:
ТОО «Такеда Казахстан», г. Алматы, ул. Шашкина 44, тел: +7 (727) 244-40-04, E-mail: DSO-KZ@takeda.com



листа перед началом витаминотерапии при беременности.

Особенно важно выявлять соответствие содержания компонентов рекомендуемой суточной нормы потребления пищевых и биологически-активных веществ для беременных женщин, поскольку при переизбытке того или иного компонента возможен противоположный ожидаемому эффект. При нерациональном употреблении больших доз

некоторых витаминов и минералов возможно возникновение ряда патологических состояний.

Опыт многочисленных исследователей свидетельствует, что применение витаминно-минеральных комплексов играет важную роль в профилактике и терапии таких осложнений беременности, как преэклампсия и невынашивание беременности.

В заключение следует отметить, что все вышеизложенные аспекты

применения витаминно-минеральных комплексов в I триместре беременности идеально сочетаются в составе препарата Витрум® Пренатал Форте, что позволяет широко рекомендовать его в качестве эффективного средства восполнения витаминов и микроэлементов с целью нормального физиологического течения беременности и профилактики развития осложнений у матери и плода.

Список литературы

1. Бурмистров С.О., Опарина Т.И., Прокопенко В.М. и др. Показатели процесса деградации белков и антиоксидантной системы при нормальной беременности. Акуш. и гинекол. – 2001; 6: 17–20.
2. Бурумкулова Ф.Ф., Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы и беременность. Проблемы эндокринологии. – 1998; 2: 27–32.
3. Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания. Диагностика, методы профилактики и лечения. Тер. архив. – 1997; 10: 1–3.
4. Громова О.А., В.Н.Серов, И.Ю. Торшин // Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать–плацента–плод.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. // Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йоддефицитных заболеваний у беременных. Русский медицинский журнал (РМЖ) // 2011 г. – №1.
6. Кормление детей первого года жизни: физиологические основы. // Бюллетень, ВОЗ. – 1991.
7. Кулаков В.И., Прилепская В.И., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 945–948.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей, издание четырнадцатое. Изд-во «Новая волна», Москва, 2000.
9. Плеханова Е.Р. Антиоксиданты в комплексной терапии угрозы преждевременных родов // Журнал для практических врачей «Гинекология». – Том 09. – N1. – 2007.
10. Подзолкова Н.М., М.Ю. Скворцова, А.А. Нестерова, С.В. Назарова, Ю.А. Евдокимова, М. Аль-Сайед // Опыт применения комплексного препарата «Элевит Пронаталь» у беременных с заболеваниями щитовидной железы // Журнал Гинекология. – Том 06. – N3. – 2004.
11. Сидельникова М.В. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – С. 31–2.
12. Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Синергичная витаминотерапия – основа оптимизации прегравидарной подготовки и ведения беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006.
13. Толмачева С.М. // Индивидуальные методы профилактики кариеса зубов и болезней пародонта у беременных женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2004.
14. Фадеев В.В. // Йоддефицитные заболевания и беременность РМЖ // 16 сентября 1999 г. – Том 7, №18.
15. Bonet-Manso M.P., Atienzar-Martinez M.B., Fuentes-Gomez M.I., Plaza-Vicente C. Iodine levels and intake in a population of healthy pregnant women. Enferm Clin. – 2007; 17 (6): 293–9; quiz 300–1.
16. Elwood M., Little J., Elwood J.H. Epidemiology and control of the neural tube defects. Oxford: Oxford University Press, 1992.
17. Frank T., Bitsch R., Maiwald J. et al. Alteration of thiamine pharmacokinetics by end-stage renal disease. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 1999; 37, 9, 449–55.
18. Glinioer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy. Thyroid. – 1999; 9 (7): 631–5.
19. Madigan S.M., Tracey F., Mc Nulty H. et al. Riboflavin and vitamin B₆ intakes and status and biochemical response to riboflavin supplementation in free-living elderly people. Am. J. Clin. Nutr. – 1998; 68, 2, 389–95.

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Мать и дитя», №20, 2011 г., стр. 1223.

Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста *



Н.М. Подзолкова¹ – д.м.н., профессор, зав. кафедрой,
С.В. Назарова¹, М.А. Чижова¹, И.А. Прилепина²

¹ Кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, г. Москва

² Кафедра поликлинической педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, г. Москва

Обсуждается проблема беременности и родов у женщин позднего репродуктивного периода. Представлены факторы заведомой отягощенности «поздней» беременности и данные о различных осложнениях ее течения, психологическом статусе, гинекологической и соматической заболеваемости женщин старше 35 лет, возрастных изменениях репродуктивной системы и их связи с развитием осложнений беременности и родов в позднем репродуктивном возрасте. Описаны перинатальные исходы и особенности дальнейшего физического и психического развития детей, рожденных женщинами старше 35 лет.

Ключевые слова: женщины позднего репродуктивного периода, «поздние» беременности и роды, осложнения «поздней» беременности, аномалии развития «поздних» детей.

N.M. Podzolkova¹ – MD, Professor, Head of the Department, S.V. Nazarova¹, M.A. Chizhova¹, I.A. Prilepina²

¹ Department of Obstetrics and Gynecology SBEI FPE RMAPE of RMPH, Moscow

² Department of Outpatient Pediatrics SBEI FPE RMAPE of RMPH, Moscow

Pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in women of late reproductive age*

The article discusses the problem of pregnancy and childbirth in women of late reproductive age. Factors of notorious burdeness of «late» pregnancy and data on the various complications of its course, psychological status, somatic and gynecological diseases of women over 35 years of age, changes in the reproductive system and their relationship with the development of complications of pregnancy and childbirth in late reproductive age are presented. The perinatal outcomes and further features of physical and mental development of children born by women older than 35 years are described.

Keywords: women of late reproductive age, «late» pregnancy and childbirth complications of «late» pregnancy, abnormal development of «late» children.

За последние годы в мировой научной литературе и средствах массовой информации все чаще можно встретить сообщения о беременности и первых родах у женщин старше 40 и даже 50 лет. Давно осталось позади то время, когда первобеременной старше 30 лет ставился диагноз «первые поздние роды», а факт беременности женщины позднего репродуктивного возраста рассматривался скорее как ошибка в вопросе планирования семьи [4]. В наши дни желание и возможность впервые или снова родить ребенка появились у пациенток, чей возраст прежде не оставлял им шанса.

Безусловно, тенденция к увеличению числа «поздних» беременностей и родов, ставшая объективной реальностью современного акушерства, значительно изменила отношение к этой проблеме среди врачей и в обществе в целом. Однако, несмотря на социальный и научный прогресс, большинство авторов и сейчас рассматривают возраст женщины старше 35 лет как самостоятельный фактор высокого риска осложнений беременности, родов и послеродового периода [1, 2, 8, 10–13].

Спектр причин значительно увеличения числа пациенток,

решивших родить ребенка после 35–40 лет, довольно широк и в известной степени обусловлен стремительно меняющимися условиями современной жизни. К самым очевидным из них можно отнести приобретение женщиной позднего репродуктивного периода необходимой материальной стабильности, государственная поддержка повышения рождаемости (выплата материнского капитала), развитие современных репродуктивных технологий [7, 11]. Не последнюю роль играет и изменившееся отношение общества к «возрастным» мамам, как находящимся в браке, так и ро-

*Для цитирования: Подзолкова Н.М., Назарова С.В., Чижова М.А., Прилепина И.А. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста. Фарматека. 2016; 3: 62–7.

жающим долгожданного ребенка «для себя». Очевидно, рост числа первых беременностей у женщин старше 35–40 лет – скорее результат социальных изменений и достижений медицины, нежели эволюционный феномен.

Объясним тот факт, что с «поздней» беременностью и ее последствиями в ежедневной практике сталкиваются не только акушеры-гинекологи, но и перинатальные психологи, педиатры, другие специалисты.

Безусловно, только комплексный подход к данной проблеме позволит ее всецело изучить и разработать необходимые алгоритмы поведения врачей разных специальностей.

В первую очередь стоит акцентировать внимание на возрастных изменениях в органах женской репродуктивной системы. Известно, что с годами способность женщины зачать ребенка снижается. В литературе по сей день ведутся дебаты на тему: что в большей степени влияет на снижение фертильности – «возраст яичников» или «возраст матки»?

Возрастные изменения яичников и нерегулярный менструальный цикл, предшествующие менопаузе, начинают оказывать свое действие на репродуктивную функцию пациентки уже после 35 лет, особенно ослабляя ее в возрасте старше 40 лет [5, 7, 11, 12]. У женщин позднего репродуктивного периода способность к зачатию в 2–3 раза ниже, а риск прерывания беременности в 4–7 раз выше по сравнению с женщинами оптимального репродуктивного возраста [11].

К основной особенности периода угасания активности репродуктивной системы относится изменение функции гонад. Известно, что средняя масса яичников начинает уменьшаться после 30, а после 40 лет яичник превращается в орган, богатый стромальными элементами и характеризующийся развитием в нем регрессивных процессов [1, 5, 11].

Следует заметить, что у женщин

старше 35 лет в конце беременности абсолютные показатели и средние величины содержания эстрадиола (E_2) в крови значительно ниже по сравнению с первобеременными оптимального репродуктивного возраста. Можно предположить, что это служит одной из причин более высоких показателей осложнений родового акта, в частности развития аномалий родовой деятельности у первородящих женщин старше 30 лет. Известно, что у женщин старшего репродуктивного возраста снижается не только продукция половых гормонов, но и рецепция к ним. Установлено, что в активную фазу родов в миометрии число рецепторов к прогестерону (ПГ) у женщин позднего репродуктивного периода ниже по сравнению с более молодыми пациентками [5, 6].

Ослабление рецепторного аппарата и структурные изменения миометрия у пациенток старше 35–40 лет доказывают правомочность понятия «возраст матки». Несмотря на то что в настоящее время описаны уникальные наблюдения беременности и родов у женщин после трансплантации матки от донора, находящегося в периоде постменопаузы, еще в 1990-е гг. при исследовании возрастных особенностей архитектоники артериальных сосудов матки и структурных элементов ее стенки учеными из Великобритании обнаружены склеротические изменения сосудов миометрия, их облитерация и увеличение количества коллагеновых волокон во всех слоях стенки матки у пациенток позднего репродуктивного возраста вне зависимости от паритета родов [9].

Очевидно, общей базовой причиной снижения фертильности после 35–40 лет является совокупность регрессивной динамики гормонального профиля женщины, «возраста матки» и «возраста яичников». Бесспорно, негативный отпечаток на возможность зачатия и особенности течения гестации налагают индивидуально перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания, «багаж»

которых объяснимо увеличивается с возрастом, что ведет к росту числа осложнений беременности и родов в данной группе [12].

Особый аспект «поздней беременности» – частые генетические аномалии плода. Считается, что накопление хромосомно-аномальных яйцеклеток может быть связано с их «перезреванием», обусловленным задержкой овуляции, столь характерной для женщин позднего репродуктивного возраста. Подтверждением этой теории служит большой процент спонтанного прерывания беременности в сроках до 5–6 недель, наблюдаемого у женщин старше 35–40 лет с частыми ановуляторными циклами [2, 10].

С другой стороны, высокая частота хромосомно-аномальных яйцеклеток у женщин позднего репродуктивного возраста может быть обусловлена постепенным накоплением аномалий в яйцеклетках при воздействии разнообразных повреждающих факторов внешней среды [2].

Так или иначе, доказано, что риск рождения ребенка с синдромом Дауна и другими хромосомными аномалиями резко повышается вместе с возрастом матери (для 20-летних – 1 случай на 1923 родов, для 35-летних – 1 на 365, а для 40-летних – это уже 1 случай на 109–100 родов). Троекратно увеличивается риск рождения детей, страдающих аутизмом, особенно у супружеских пар, в которых оба родителя находятся в позднем репродуктивном периоде [2, 12].

Все вышеперечисленные факторы объяснимо подводят исследователей и практикующих врачей к заключению о заведомой отягощенности «поздней» беременности, что всецело подтверждается данными о различных осложнениях ее течения. Наиболее часто встречаемые из них: преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, преждевременные роды, переносная беременность, аномалии родовой деятельности, акушерские кровотечения [1, 5]. С увеличением материнского возраста растет риск

аномалий прикрепления плаценты, преждевременной ее отслойки, кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периодах (6,2–35%), особенно у многорожавших [12, 13].

Ведущим фактором в исходе родов для матери и плода пациенток старше 35–40 лет остается метод родоразрешения. Ввиду большого процента осложнений беременности и родов таким пациенткам в 46–50% наблюдений выполняется кесарево сечение, которое, к сожалению, часто влечет за собой большой риск послеоперационных осложнений по сравнению с более юными пациентками (39%) и в ряде случаев откладывает психологический отпечаток на взаимоотношения матери и малыша [13].

Все вышеуказанные осложнения гестации и родов у женщин позднего репродуктивного возраста негативно сказываются на показателях материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [3–5, 8].

Несомненно, в настоящее время уточнение особенностей течения беременности, родов и послеродового периода у женщин позднего репродуктивного возраста, а также исследование психического и физического развития рожденных ими детей представляют собой одно из наиболее актуальных и интересных направлений современного акушерства. Существующие данные противоречивы, а по некоторым аспектам – недостаточны.

Материал и методы

Исследование проведено в два этапа: на первом этапе методом сплошной выборки нами было проанализировано 20 649 историй родов, прошедших в родильном доме ГKB №72 с 2001 по 2009 г. После выявления общего числа «поздних» родов за указанный период (1950 пациенток) из проанализированного материала была сформирована ретроспективная группа. В нее вошли 100 историй родов пациенток в возрасте 40–45 лет. На втором этапе методом случайной выборки была сформирована проспектив-

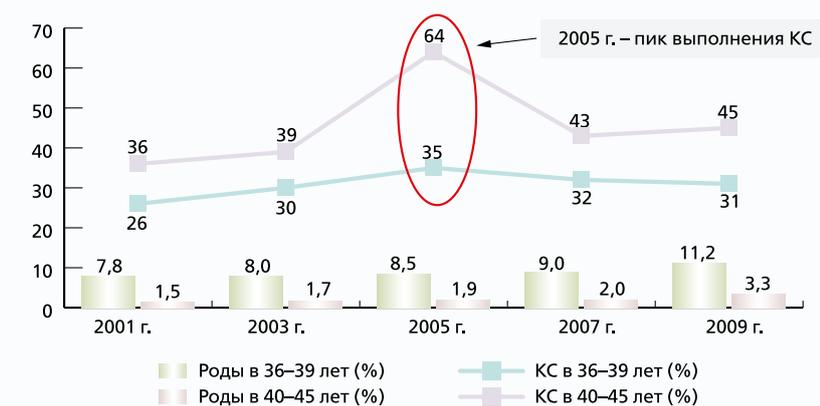


Рисунок 1. Динамика числа родов и частота выполнения операции кесарева сечения (КС) пациенткам позднего репродуктивного возраста в прошлом десятилетии

ная группа (150 беременных), которая по возрастному критерию была разделена на основную (100 беременных позднего репродуктивного возраста) и группу сравнения (50 пациенток оптимального репродуктивного возраста). Отдельно изучалось течение беременности и родов у первородящих позднего репродуктивного возраста.

Всем пациенткам основной группы помимо сбора анамнеза, традиционного клинико-лабораторного и антропометрического обследований было проведено общее анкетирование, исследование социальной фрустрированности и уровня невротизации. Уровень социальной фрустрированности изучался по методике Л.И. Вассермана (модификация В.В. Бойко). Невротическая предрасположенность выявлена с помощью экспресс-опросника К. Хека и Х. Хесса. Ультразвуковое исследование фетоплацентарной системы и доплерометрическое исследование сосудов матери и плода выполнены на аппарате TECHNOS ESAOTE (Partner) датчиком 3,5 и 4,5 Гц в положении беременной на спине или на боку. Полученные показатели сравнивали с нормативными значениями (А.Н. Стрижаков, 1998).

Пациенткам, имевшим в анамнезе артериальную гипертензию, а также тем, у кого в течение беременности были отмечены подъемы артериального давления, провели суточный мониторинг артериального давления (СМАД) с использо-

ванием аппарата Meditech АВРМ-02 и последующей обработкой полученных данных с помощью программы АВРМbase (Венгрия).

Иммуногистохимическое исследование фрагментов миометрия и плаценты провели в отделе патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН пероксидазно-антипероксидазным методом с применением антител к эстроген- и прогестерон-рецепторам фирмы «BIOCARE» (ER Qone SP1, 1:300; PGR Qone SP2, 1:300) и Ki-67 фирмы DAKO (clone MIB 1) с предварительным разведением их в Primary Antibody Dulent (Diagnostic BioSystems). Полуколичественная оценка иммуногистохимического определения рецепторов гормонов выполнена на основе учета процента позитивных клеток и определения интенсивности их окрашивания. Для определения индекса пролиферации Ki-67 подсчитан процент позитивных клеток в 50 полях зрения $\times 400$.

В лаборатории гистохимии и электронной микроскопии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН изучены ультраструктурные особенности миометрия с помощью электронно-микроскопического исследования, в ходе которого в двух возрастных группах определены количество микрофиламентов и внутриклеточных органелл, форма ядра, субплазмемальные уплотнения и контакты, развитие коллагена, васкуляризация биоптата,

полученного в ходе операции кесарева сечения.

Определение концентрации ПГ и E_2 в латентную и активную фазы родов в сыворотке крови выполнено радиоиммунологическим методом (лаборатория Литех, Москва).

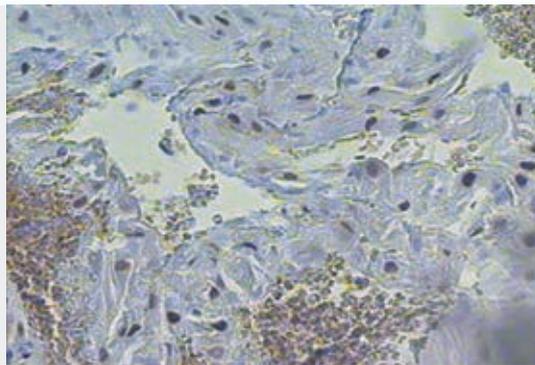
Многофакторная оценка состояния здоровья детей, рожденных женщинами позднего репродуктивного возраста, проведена по 6 критериям (методика З.С. Макаровой, 2001) на базе кафедры поликлинической педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ. Результаты сравнили с установленными в педиатрии нормативами для детей данного возраста (В.А. Доскин, 1995).

Все полученные данные были обработаны с помощью статистического пакета BioStatistica. Для каждого вариационного ряда рассчитали среднюю (M) и ошибку средней арифметической (m). Оценка достоверности различий результатов исследования проведена по критерию Манна-Уитни, парному критерию Стьюдента для параметрических критериев и χ^2 -критерию – для непараметрических. Разницу считали достоверной, если величина p не превышала 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Выявлено, что число 36–39-летних родильниц за десятилетие увеличилось в 1,5, а 40–45-летних почти в 2,5 раза (рис. 1). Установлено, что частота выполнения операции кесарева сечения среди пациенток позднего репродуктивного периода нарастала вплоть до середины 2000-х гг., после чего отмечена тенденция к регулируемому снижению частоты оперативных родов в этой возрастной группе (рис. 1).

Анализ результатов анкетирования продемонстрировал, что увеличение числа «поздних беременностей» большинство респондентов объясняли взрослением старших детей (56%), достижением необходимых социального и материального статусов (28%), развитием вспомогательных репро-



Масса темных, хорошо окрашенных ядер.
Окраска – гематоксилин-эозин.
Объектив $\times 100$.

Рисунок 2. Концентрация свободных рецепторов к ПГ у пациентки старше 40 лет

дуктивных технологий (10%). Установлено, что пациентки позднего репродуктивного возраста менее социально фрустрированы (средний индекс фрустрированности – 1,25) и подвержены неврозу (4% выявления против 8,7 у беременных оптимального репродуктивного возраста).

В структуре экстрагенитальной заболеваемости в позднем репродуктивном возрасте преобладали нарушения жирового обмена (64%) и заболевания желудочно-кишечного тракта (32%), а также системы мочевого выделения (25%), усугублявшие тяжесть течения преэклампсии у «возрастных» беременных.

В структуре гинекологической заболеваемости доминировала миома матки (34% обследованных основной группы против 2 в группе сравнения), отмечена высокая частота первичного или вторичного бесплодия (23%). Эти данные коррелируют с массой искусственных абортов на ранних сроках в анамнезе у пациенток позднего репродуктивного возраста (38,3% среди 36–39-летних и 60% среди 40–45-летних против 20% в группе сравнения). В структуре наиболее частых осложнений беременности доминировали токсикоз 1-й половины беременности (33%), преэклампсия (25%), угроза прерывания беременности, с трудом поддающаяся терапии и переходящая в угрозу преждевременных родов (22%), анемия – в 17% наблюдений.

Если рассмотреть в комплексе выявленные особенности течения родов у женщин основной группы

(высокий процент преждевременного излития околоплодных вод, относительно небольшую продолжительность родов – $5,9 \pm 1,9$ и $6,4 \pm 2,24$ часа соответственно) и высокую частоту операции кесарева сечения, можно предположить, что большая часть женщин, включенных в исследование, были родоразрешены оперативно до постановки диагноза «аномалия родовой деятельности» и без стимуляции родов.

Подобный подход к выбору метода родоразрешения можно считать оправданным, исходя из полученных результатов анализа содержания половых стероидов и чувствительности рецепторов миометрия к ним у женщин разных возрастов. В ходе исследования пациенток позднего репродуктивного возраста выявлено не описанное ранее в литературе парадоксальное нарастание уровня ПГ в родах (табл. 1) и его корреляция с высоким содержанием свободных рецепторов к ПГ в миометрии (табл. 2).

Установлено снижение в родах чувствительности миометрия женщин позднего репродуктивного возраста к ПГ и увеличение концентрации последнего в крови. В ходе исследования выявлено снижение чувствительности миометрия пациенток старше 35 лет к E_2 , что подтверждает низкую эффективность родостимуляции простагландинами E_2 в группе женщин позднего репродуктивного возраста. Важно уточнить, что наиболее полярные значения концентраций половых стероидов и количества

Таблица 1. Концентрация ПГ и E₂ в разные фазы родов у женщин разных возрастов

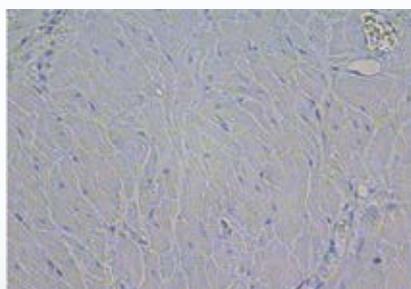
Параметры	Пациентки 36–45 лет (перво- и повторнородящие) (n=40)	Пациентки моложе 30 лет (n=20)
ПГ в латентную фазу родов, нг/мл	107,75±61*	136±50,7*
E ₂ в латентную фазу родов, пг/мл	21 819±7662	21 808±6131
ПГ в активную фазу родов, нг/мл	157,7±133,13*	123±67,8*
E ₂ в активную фазу родов, пг/мл	23 710±10 335	23 449±13 592

* p<0,05 – достоверность различий между пациентками основной группы и группы сравнения.

Таблица 2. Концентрация рецепторов к ПГ и E₂ у пациенток разных возрастов

Параметры	Первородящие позднего репродуктивного возраста (n=17)	Повторнородящие позднего репродуктивного возраста (n=23)	Пациентки оптимального репродуктивного возраста (n=20)
Концентрация рецепторов ПГ, %	64±15*, °	89±11*, **	32±37°, **
Концентрация рецепторов E ₂ , %	50±10*, °	40±12*, **	7,6±19°, **
Индекс пролиферативной активности Ki-67, %	4,2±1,3°	3±1,5**	0,6±1,3°, **
Соотношение рецепторов ПГ/E ₂	1,28*, °	2,2*, **	4,2°, **

* p<0,05 – достоверность различий между перво- и повторнородящими основной группы, ** p<0,05 – достоверность различий между повторнородящими позднего репродуктивного возраста и пациентками до 30 лет, ° p<0,05 – достоверность различий между первородящими позднего репродуктивного возраста и пациентками до 30 лет.

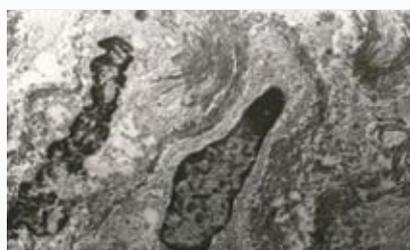


Отсутствие реакции.
Окраска – гематоксилин-эозин.
Объектив ×100.

Рисунок 3. Концентрация рецепторов к ПГ у пациентки моложе 30 лет (группа сравнения)

свободных рецепторов получены нами у первородящих позднего репродуктивного возраста и пациенток моложе 30 лет.

Следует подчеркнуть, что не только изолированная концентрация свободных рецепторов, но и их соотношение, во многом определяющее нормальное течение родового акта у женщин позднего репродуктивного периода, было нарушено. Наименьшим было соотношение рецепторов к ПГ/E₂ у первородящих (1,28), средним – у

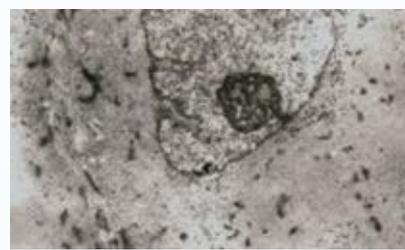


Объектив ×6000.
Клетка и ядро неровной формы.

Рисунок 4. Ультраструктура биоптата миометрия пациентки старше 40 лет

повторнородящих позднего репродуктивного возраста (2,2), наибольшим – у пациенток моложе 30 лет (4,2) (табл. 2, рис. 2 и 3).

Анализ вариабельности индекса пролиферативной активности миометрия в зависимости от возраста пациентки показал, что у женщин позднего репродуктивного возраста он значительно превышает таковой в группе сравнения. Для первородящих старше 35–40 лет характерно семикратное, а для повторнородящих – пятикратное



Объектив ×6000.
Правильная форма клетки и ядра.

Рисунок 5. Ультраструктура биоптата миометрия пациентки моложе 30 лет (группа сравнения)

превышение Ki-67 относительно его значения у пациенток оптимального репродуктивного возраста (табл. 2).

Данные электронно-микроскопического исследования биоптатов миометрия свидетельствуют о том, что с возрастом женщины миоциты накапливают ряд структурных изменений как в ядре, так и в цитоплазме клеток. В биоптатах миометрия женщин позднего репродуктивного возраста чаще встречаются

Таблица 3. Структура отклонений в поведении детей первого года жизни с факторами риска в раннем онтогенезе, рожденных женщинами позднего репродуктивного возраста

Отклонения в поведении	Число детей	
	абсолютное число	% (M±m)
Нарушения засыпания	88	84,21±5,91
Нарушения сна	68	65,78±7,69
Отклонения в эмоциональном состоянии	60	57,89±8,0
Нарушения аппетита	55	52,63±8,09
Отклонения в бодрствовании	52	50,0±8,11

Таблица 4. Наиболее часто выявляемые малые аномалии развития у детей, рожденных женщинами позднего репродуктивного возраста

Малые аномалии развития	Число детей	
	абсолютное число	% (M±m)
Низкое расположение пупка	62	60,0±3,26
Высокое небо	60	57,78±3,29
Широкое пупочное кольцо	55	53,33±3,32
Широкая переносица	42	40,44±3,27
Гипертелоризм сосков	40	38,22±3,24
Укорочение мизинца	38	36,0±3,2
Сандалевидная щель	38	36,0±3,2
Двузубец на стопе	38	36,0±3,2
Низкое расположение ушей	36	34,22±3
Запавшая переносица	30	27,96±2,98
Трезубец на стопе	28	26,56±2,98
Девиация мизинца	25	24,56±2,53
Гипертелоризм глаз	21	20,33±2,73

внутриклеточные органеллы, клетки с каплями липидов, крупными ядрышками, лизосомами; сильнее развит коллаген, выражен гладкий эндоплазматический ретикулум, вакуоли (рис. 4, 5), что, по нашему мнению, нарушает их функцию и гипотетически может стать причиной гистопатического разрыва матки в родах, кровотечений во время операции кесарева сечения, последовом и раннем послеродовом периодах.

Перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста в целом благоприятны, однако при катамнестической оценке физического и умственного развития «поздних» детей отмечены некоторые особенности. Ожидаемо, что только социальный анамнез семьи не выявил у большинства из них высокую степень отягощенности. Мы объясняем это уже описанным ранее социальным и материальным благополучием, присутствующим

пациенткам позднего репродуктивного возраста. По остальным критериям более половины детей были отнесены к группе высокого риска (табл. 3).

Высоким среди исследуемых детей от «поздних» беременностей был и уровень стигматизации (у 88% детей отмечено превышение порога) (табл. 4).

Малые аномалии развития в данном случае выступают в качестве маркеров степени генетически детерминированных нарушений эмбрионального развития и свидетельствуют о возможном воздействии повреждающих факторов различной природы на протяжении периода морфогенеза. Установлено, что лишь 62,5% детей в обследуемой группе были гармонично развиты. К основным отклонениям в физическом развитии остальных «поздних» детей отнесены замедление прибавки и дальнейшее сочтанное снижение росто-весовых

показателей (16%). Замедленная прибавка массы тела у детей, рожденных женщинами позднего репродуктивного возраста, вероятно, обусловлена гипогалактией и ранним переводом на искусственное вскармливание. Эти факторы в совокупности определили распределение исследуемых детей по группам здоровья: 88% из них отнесены ко II и 12% – к III группам здоровья, причем большинство (63,6%) детей II группы находились в состоянии декомпенсации. Ухудшение состояния здоровья этих детей, возможная манифестация дизонтогенеза и снижение компенсаторных возможностей со временем происходят под влиянием постнатальных дизонтогенетических факторов и наиболее это выражено в критические периоды развития [7].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Список литературы

1. Белоусова В.С. Течение беременности, родов и перинатальных исходов у первородящих старше 30 лет. Дисс. канд. мед. наук. – М., 2002.
2. Воскресенская С.В., Удалова О.В., Войцехович И.Л., Староверова Е.Г. Пренатальная диагностика хромосомной патологии плода в группе беременных старше 35 лет. *Акушерство и гинекология.* – 2002; 5: 54–6.
3. Гусева Е.В., Филиппов О.С. Особенности материнской смертности женщин старшего репродуктивного возраста в Российской Федерации. *Проблемы репродукции. Специальный выпуск.* – 2009; 12–3.
4. Чижова М.А. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста. Дисс. канд. мед. наук. – М., 2012.
5. Курцер М.А., Кузьмина З.В., Фомичева Е.Н., Шацкая В.А. Состояние стероидных рецепторов в матке, плаценте и околоплодных оболочках. *Акушерство и гинекология.* – 1990; (5): 42–4.
6. Мишиева И.Г. Лечение бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2008; 8 (5): 51–5.
7. Подзолкова Н.М., Назарова С.В., Анташова М.А. Беременность и роды у женщин старше 40 лет – объективная реальность современного акушерства. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2011; 10 (1): 44–50.
8. Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др. Течение беременности и родов у женщин различных возрастных групп. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2009; 8 (5): 40–4.
9. Grawford B.S., Davis J., Harrigill K. Uterin artery atherosclerotic disease. Histologic features and clinical correlation. *Obstet. Gynecol.* – 1997; 90: 210–15.
10. Khoshnood B., Leridon H. Impact of maternal age on fecundity and women's and children's health. *J. Gynecol., Obstet. Reprod (Paris).* – 2008; 37 (8): 733–47.
11. Kleyn J., Sauer M. Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001; 185 (3): 758–67.
12. Montan S. Increased risk in the elderly parturient. *Curr. Obstet. Gynecol.* – 2007; 19 (2): 110–12.
13. Srinivas S.K., Sammel M.D. Vaginal birth after caesarean delivery: does maternal age affect safety and success? *Pediatric. Perinatal. Epidemiol.* – 2007; 21 (2): 114–20.

Впервые опубликовано в журнале «Фарматека», №3, 2016 г., стр. 62–67.

Трихопол в лечении бактериального вагиноза



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, М.В. Луньков, Е.М. Скворцова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, Волгоград

Данная статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике, терапии и профилактике бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, трихопол, дисбиоз влагалища, лактобациллы, метрогил, метрид, биоценоз влагалища, условно-патогенная флора, кандидоз.

V.V. Skvortsov, M.V. Lunkov, E.M. Skvortsova
VSMU, Volgograd

Trichopolum in the treatment of bacterial vaginosis

This article is devoted to questions of etiology, pathogenesis, clinical manifestations, approaches to diagnosis, therapy and prevention of bacterial vaginosis.

Keywords: bacterial vaginosis, trichopolum, vaginal dysbiosis, lactobacilli, metrogil, metriz, vaginal biocenosis, conditionally pathogenic flora, candidiasis.

Бактериальный вагиноз (БВ) – это дисбиоз влагалища, сопровождающийся высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella/Paraphyromonas spp.*, *Bacteroids spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*) и резким снижением или отсутствием молочнокислых бактерий в отделяемом влагалища [1].

Бактериальный вагиноз (БВ), как сообщается, является наиболее распространенным заболеванием нижних половых путей у женщин репродуктивного возраста [2]. Он характеризуется заменой микробиоты влагалища, в которой преобладают лактобациллы, вариативной смесью анаэробных и факультативных бактерий. Хотя состав бактериальной микробиоты у женщин с БВ варьирует между индивидуумами, наиболее частыми микроорганизмами являются *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*,

Megasphaera, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Bifidobacterium*, *Dialister* и три вида *Clostridium*, известные как БВ-ассоциированные бактерии. Многочисленные исследования связывают диагноз БВ с широким спектром нарушений репродуктивного тракта. Сообщалось, что БВ в три раза чаще встречается среди бесплодных женщин, чем у фертильных женщин, и связан с двукратным повышенным риском потери доклинической беременности после экстракорпорального оплодотворения. Также сообщалось о положительной связи между БВ, цервикальная папилломавирусная инфекция и предраковые поражения шейки матки [3]. У женщин с БВ отмечается более высокая частота послеоперационных инфекций, включая вагинальную инфекцию манжеты после гистерэктомии. Также сообщается, что в 1,6 раза повышен риск заражения ВИЧ [4]. Бактериальный вагиноз может также способствовать передаче других венерических

бактерий, таких как *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Также были сообщения о том, что БВ связывают с подтвержденным лапароскопией сальпингитом и с бесплодием из-за окклюзии фаллопиевых труб [5].

Этиология и патогенез

У здоровых девушек и женщин 16–40 лет ведущее место в вагинальном биоценозе занимают лактобактерии, имеющие историческое название «палочки Додерлейна». Они занимают более 95% всей микрофлоры влагалища.

Кроме лактобактерий, в состав влагалищной микрофлоры входят более 300 микроорганизмов, которые составляют оставшиеся 5%. В состав нормальной микрофлоры влагалища могут входить всевозможные микроорганизмы (*Lactobacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Por-*



phyromonas spp., *Leptotrichia spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus varians*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus viridans*, *Veilonella spp.*, *Acidominococcus fermentans*, непатогенные *Neisseria spp.* (не *gonorrhoeae*), *Echerihia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* и др.) [6].

Колонизируя слизистую влагалища, лактобациллы принимают участие в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым резистентность влагалищной микрофлоры. Защитные свойства лактобацилл реализуются по-разному: за счет антагонистической активности, способности продуцировать лизоцим, адгезивных свойств. Однако основным механизмом, обеспечивающим устойчивость влагалищной микрофлоры, являются кислотообразование и продукция перекиси водорода. В норме вагинальное содержимое имеет кислую реакцию ($pH=3,8-4,5$), возникающую в результате образования молочной кислоты (продукта метаболизма лактобактерий). При низких показателях pH влагалища происходит подавление роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, таких как гарднерелла, стрептококки и облигатные анаэробы [7].

Особенностью микрофлоры влагалища является ее изменчивость под действием как экзогенных, так и эндогенных факторов. На биоценоз оказывают влияние физиологические и гормональные изменения (пубертатный период, беременность, менопауза), фазы менструального цикла, различные нарушения менструальной функции. Большое значение имеют степень половой активности, использование антибактериальных препаратов, гормонотерапия, хирургические вмешательства. При бактериальном вагинозе, развившемся в результате действия одного или сочетания перечисленных факторов, происходит существенное снижение количества лактобацилл, сопровождаю-

щееся колонизацией влагалища *Gardnerella vaginalis* и другими БВ-ассоциированными микроорганизмами (всего около 200 видов) [8]. Резкое снижение или отсутствие молочнокислых бактерий (палочек Додерлейна) при значительном увеличении числа и разновидностей условно-патогенных, преимущественно анаэробных микроорганизмов и изменении других показателей эко-среды влагалища. Микрофлора влагалища характеризуется большим разнообразием (анаэробы, стрептококки, коринебактерии, микоплазмы, бактероиды и др.). Нарушение равновесия влагалищной среды со сдвигом pH в сторону щелочной реакции при резком снижении количества лактобацилл обуславливает интенсивное размножение других условно-патогенных, особенно анаэробных, микроорганизмов, взаимодействие которых сопровождается выработкой большого количества аминов (путресцин, кадаверин).

Клиника и диагностика

Воспаление влагалища обычно имеет ограниченный набор симптомов и может быть связано с болью, зудом, жжением, дискомфортом и выделениями из влагалища с или без явных медиаторов воспаления. Эти обобщенные симптомы связаны со многими различными биологическими маркерами, включая изменения гормонального фона или инфицирование конкретными микроорганизмами, такими как *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* и *Candida sp.* Культурная оценка симптоматических женщин обычно используется для выявления вагинита, вызванного этими агентами. Тем не менее, недавние исследования показали, что использование таксонов-специфических молекулярных зондов для известных этиологических агентов в сочетании с клиническими симптомами является более чувствительным и точным методом диагностики вагинита [9]. Когда присутствует конкретный патоген, вагинит

обычно называют в честь инфекционного агента, который, как было задокументировано, вызывает симптомы (то есть гонорею, трихомониаз или кандидоз влагалища). Однако иногда неспецифические изменения во влагалищном микробиоме связаны с этим комплексом симптомов.

Существует много различных способов обозначить клинический синдром, связанный с неспецифическими изменениями в вагинальном микробиоме, начиная с предложенного Gardner и Dukes, которые наблюдали большое количество бактерий *Haemophilus vaginalis* (переименованное в *Gardnerella vaginalis*) у субъектов с симптомами, отмеченными выше в отсутствие каких-либо известных патогенов [10]. Они назвали эту особую форму вагинального воспаления *H. vaginalis vaginitis*. За последние несколько десятилетий филогенетическая характеристика подозрительного организма была изменена, и произошли уточнения этой терминологии, чтобы отразить наличие клинических симптомов (неспецифический вагинит), не связанных с известным патогеном; термин БВ вошел в употребление в начале 1980-х годов и в целом отражает понимание того, что БВ, в отличие от других форм вагинита, вызванного конкретными микроорганизмами, часто проявляется без признаков острого инфекционного воспалительного процесса, который включает высокий уровень полиморфно-ядерных клеток, как часть выделения из влагалища. Мавзютов Р.А. и соавт. предложили дифференцировать бактериальный вагиноз по трем степеням [11]:

1 степень – компенсированный, для которого характерно полное отсутствие в исследуемом материале микрофлоры при неизменных эпителиоцитах. Указанное состояние слизистой влагалища не рассматривается в качестве патологического, но отсутствие лактобактериальной

флоры свидетельствует о принципиальной возможности заселения пустующей экологической ниши попадающими из наружных половых органов микроорганизмами с последующим формированием БВ ввиду нарушения на фоне отсутствия лактобактерий естественной колонизационной резистентности слизистой. Описанные формы могут наблюдаться при микроскопии в результате «чрезмерной» подготовки пациентки к посещению врача или же после проведения интенсивной химиотерапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия (цефалоспорины, макролиды и т.д.).

2 степень – субкомпенсированный, характеризующийся количественным снижением лактобактерий, соизмеримым с возрастанием количества сопутствующей грамвариабельной полиморфной бактериальной флоры и появлением в поле зрения единичных (1–5) «ключевых» клеток при относительно умеренном лейкоцитозе (15–25 в поле зрения). «Ключевые» клетки могут быть представлены как покрытыми бактериальной флорой снаружи эпителиоцитами, так и содержащими бактерии внутриклеточно ввиду неспецифического осуществления эпителиальными клетками функций фагоцитоза.

3 степень – декомпенсированный, являющийся клинически выраженным в соответствии с симптоматикой БВ и микроскопически характеризующийся полным отсутствием лактобактерий, когда все поле зрения заполнено «ключевыми» клетками. Бактериальная флора при этом может быть представлена самыми различными (за отсутствием лактобактерий) микроорганизмами как в монокультуре, так и в различных морфо- и видовых сочетаниях. Подтверждением правильности предварительного диагноза является оценка количественного и качественного состава микрофлоры вагинального тракта пациентки, полученная в результате бактериологического исследования выделений из вла-

галища. Микробиологическое исследование является наиболее достоверным этапом в диагностике бактериального вагиноза. Кроме того, этот метод служит критерием для оценки клинического значения скрининговых методов диагностики и эффективности этиотропной терапии [12].

Несмотря на то что дисбиотические нарушения влагалища не относятся к острым заболеваниям, назначаемая терапия этим больным является чрезвычайно важным и ответственным моментом не только потому, что пациентки годами мучаются выделениями, не получая соответствующей помощи, а еще и в целях профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний и их осложнений.

Критерии Амсея и система подсчета Нугента являются наиболее распространенными диагностическими методами для БВ [13]. Система оценки Nugent, разработанная Nugent et al. в 1991 г., основана на окрашивании по Граму и наблюдении за количеством лактобацилл и других морфотипов (различные формы *gardenerella vaginalis*, *prevotella* разновидностей и *mobiluncus*), которые оцениваются между 0 и 10, где баллы 7–10 показывают БВ. Его высокая чувствительность привела к его признанию в качестве золотого стандарта диагностики БВ (Nugent, Krohn & Hillier, 1991).

Amsel et al. (1983) представили критерий диагностики БВ в 1983 г. Они утверждали, что наличие 3 из следующих четырех критериев свидетельствует о диагностике БВ:

- Увеличены однородные тонкие выделения из влагалища;
- pH секрета более 4,5;
- Аминный запах при добавлении 10% раствора гидроксида калия к капле влагалищного секрета;
- Присутствие ключевых клеток во влажных препаратах (Amsel et al., 1983) [14].

Taj et al. изучил критерии Амсея и другие микробиологические методы диагностики БВ и показал, что критерии Амсея являются

приемлемыми для диагностики БВ. Rangari et al. в своем исследовании 2013 г. сообщали, что система подсчета баллов Nugent имела более высокую чувствительность при диагностике БВ, в то время как критерии Амсея были менее чувствительными и более специфичными. Они пришли к выводу, что критерии Амсея без использования методов окрашивания могут вводить в заблуждение (Rangari Amit, Parmjit & Sharma, 2013). Менард и соавт. исследовали ПЦР, критерии Амсея и систему оценки Nugent и сообщили о полном согласии между системой оценки Nugent и критериями Amsel (значение каппа = 0,81, доверительный интервал 95% 0,70–0,81) (Menard et al., 2010) [15].

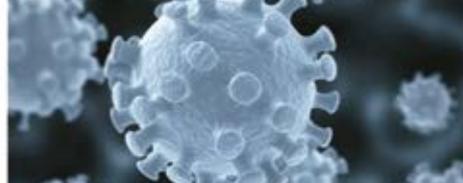
В настоящее время почти все амбулаторные больные лечатся на основании клинических данных. Отказ от использования лабораторных методов и микроскопических исследований, таких как подготовка мокрого предметного стекла, измерение pH влагалищных выделений, часто приводят к неправильной диагностике. Рекомендуется использовать эти методы для повышения точности диагностики вагинита до разумного уровня. Хотя система подсчета баллов Nugent является золотым стандартом для диагностики БВ, она требует много времени и средств, а для ее интерпретации необходимо лабораторное оборудование и специалисты. Кроме того, его отчет может быть не готов своевременно помочь в клинической диагностике БВ, поэтому большинство врачей предпочитают использовать простые точные клинические критерии [16].

Лечение

В настоящее время с целью терапии БВ предлагается широкий ряд медикаментозных средств.

Можно выделить основные принципы лечения БВ:

1. Противомикробная терапия, направленная на подавление анаэробной микрофлоры, местно или системно.
2. Создание оптимальных физиологических условий сре-



ды влагалища.

3. Восстановление нормального или максимально приближенного к норме микробиоценоза влагалища. Коррекция микробиоценоза кишечника.
4. Применение десенсебилизирующих средств.
5. Проведение иммунокорригирующей терапии.

Международные рандомизированные исследования показали, что метрогил и метрид – препараты, обеспечивающие индивидуальный подход к терапии БВ [17]. Исследования последних лет также были посвящены изучению Трихопола (метронидазол). При пероральном приеме 5-нитроимидазолов в 25% случаев наблюдаются различные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Поэтому совершенно очевидной стала необходимость выбора альтернативных методов лечения. Назначение антибактериальных препаратов энтерально и парентерально нецелесообразно, поскольку установлена высокая корреляция с дисбактериозом желудочно-кишечного тракта, что также подтверждает преимущество местного лечения БВ. Интравагинальное назначение Трихопола при лечении БВ отнесено к разряду предпочтительных согласно отечественным методическим рекомендациям и фигурирует как альтернативный способ лечения в Европейских рекомендациях и рекомендациях ВОЗ (2003) [18]. Сравнение результатов применения различных схем показало, что лечение, основанное на интравагинальном применении, является более мягким, минимизирует системное воздействие на организм и рекомендуется как более предпочтительное для лечения беременных. Назначать препараты внутрь во время беременности нужно очень осторожно и как можно более коротким курсом. Однако при таком лечении частота рецидивов достигала 40–50%, а в ряде случаев развивался вагинальный

кандидоз. В связи с этим в настоящее время предпочтение отдается такому высокоэффективному препарату, как Трихопол.

Чаще всего интравагинально назначают Трихопол гель 0,75%, а также интравагинальные таблетки и овули метронидазола. Эффективность такого лечения не уступает, по данным М. Yudin и соавт., курсовому применению метронидазола в таблетках (в режиме 500 мг 2 раза в день 5 дней). Эти авторы не отметили значимой разницы в терапевтической эффективности метронидазола в двух группах, получавших метронидазол внутрь и интравагинально (71 и 70% соответственно) [19]. С учетом эффективности и оценки затрат на установленный курс лечения разными лекарственными формами метронидазола экономически выгодным для лечения бактериального вагиноза все же является метронидазол в таблетках для приема внутрь. И хотя другие нитроимидазолы могут быть альтернативой при выраженных побочных реакциях на системное применение метронидазола, большинству пациентов рекомендуется назначать внутрь именно Трихопол. Сравнение результатов применения различных лекарственных форм для интравагинального применения (таблетки, овули, гель) показало, что их эффективность одинакова. Эти схемы лечения более мягкие, поскольку минимизируют системное воздействие на организм, и оказываются предпочтительными схемами для лечения беременных. Недельный курс метронидазола внутрь и интравагинальное назначение Трихопола во время беременности у женщин с дисбалансом микрофлоры влагалища оказалось равнозначным по терапевтической эффективности. Это тем более важно, что назначать препараты внутрь во время беременности нужно очень осторожно и как можно более коротким курсом [20].

Трихопол является производным 5-нитроимидазола с противопрозоидным и антибактериальным действием. Механизм

действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

Трихопол быстро и почти полностью всасывается из пищеварительного тракта, биодоступность не менее 80%. Наличие пищи снижает скорость всасывания и максимальную концентрацию метронидазола в сыворотке крови. Менее 20% препарата связывается с белками сыворотки крови [21].

Трихопол проникает в большинство тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, спинномозговую жидкость, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко, проникает через гемато-энцефалический и плацентарный барьер.

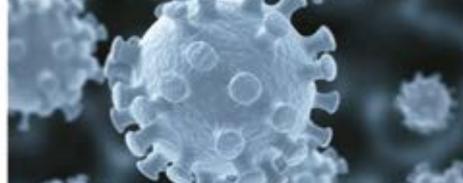
Максимальная концентрация метронидазола в крови достигается через 1–3 часа.

Около 30–60% Трихопола метаболизируется путем гидроксирования, окисления и взаимодействия с глюкуроновой кислотой. Главный метаболит метронидазола (2-оксиметронидазол) также проявляет антибактериальное и противопрозоидное действие.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) при нормальной функции печени составляет в среднем 8 ч. (от 6 до 12 ч.). Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе ($T_{1/2}$ сокращается до 2,6 ч.). У больных с нарушением функции почек после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови (поэтому у больных с тяжелой почечной недостаточностью частоту приема следует уменьшать). Почечное выведение метронидазола снижается у больных пожилого возраста [22].

Список литературы

1. Ефимов Б.А., Тютюник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – №1. – С. 18.
2. Кира Е.Ф., Гайтукиева Р.А., Беженарь В.Ф. и др. Многоцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов Полижинакс и Тержинал при лечении неспецифического вагинита // Гинекология. – 2009. – Т. 11. – №1. – С. 13–17.
3. 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.
4. Krauss-Silva L., Moreira M.E., Alves M.B. et al. A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results // *Trials*. – 2011. – Vol. 12. – P. 239.
5. Leppäluoto 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.
6. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И., Лазарева О.В. Бактериальный вагиноз // *Лечащий врач*. – 2008. – №6. – С. 61–66.
7. Тютюник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза // *Фарматека*. – 2005. – №2. – С. 20–24.
8. Eschenbach D.A. Vaginitis including bacterial vaginosis // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 4. – №6. – P. 389–391.
9. Sobel J., Peipert J.F., McGregor J.A. et al. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 9. – №1. – P. 9–15.
10. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии // *Гинекология*. – 1999. – Т. 1. – №3. – С. 80–82.
11. Краснопольский В.И. Патология влагалища и шейки матки. – М.: Медицина, 1997. – С. 82–85.
12. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Муравьева В.В. и др. Препарат тиберал в лечении бактериального вагиноза // *Гинекология*. – 2006. – Т. 8. – №4. – С. 44–47.
13. Thomason J.L., Gelbard S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 165. – №4. – Pt. 2. – P. 1210–1217.
14. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. – М.: Медицинская книга, 1999. – 414 с.
15. ДеЧерни А.Х., Натан Л. Акушерство и гинекология: уч. пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 216–217.
16. Livengood C.H. 3rd, Thomason J.L., Hill G.B. Bacterial vaginosis: diagnostic and pathogenetic findings during topical clindamycin therapy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 163. – №2. – P. 515–520.
17. Sobel J.D. Vulvovaginitis in healthy women // *Compr. Ther.* – 1999. – Vol. 25. – №6–7. – P. 335–346.
18. Machado A., & Cerca N. (2015). Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. *The Journal of Infectious Diseases*. – 212 (12): 1856–1861.
19. Verhelst R., Verstraelen H., Claeys G., Verschraegen G., Delanghe J., Simaey L.V., et al. (2004). Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiology*. – 4; 16.
20. Swidsinki A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladhoff A., Swidsinki S., Hale L.P., & Lochs H. (2005). Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstetrics & Gynecology*. – 106: 1013–1023.
21. Querol-García J., Fernández F.J., Marin A.V., Gómez S., Fullà D., Melchor-Tafur C., et al. (2017). Crystal Structure of Glycerinaldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase from the Gram-Positive Bacterial Pathogen *A. vaginae*, an Immuno-evasive Factor that Interacts with the Human C5a Anaphylatoxin. *Frontiers in Microbiology*. – 8; 541.
22. Hardy L., Jespers V., Abdellati S., De Baetselier I., Mwambarangwe L., Musengamana V., et al. (2016). A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sexually transmitted infection*. – 92 (7): 487–491.



Когда индукция родов в акушерстве – это современная, безопасная, эффективная и надежная стратегия



О.Б. Демченко – к.м.н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

Акушеры во всем мире решают непростую задачу управления репродуктивным процессом. Стремление не навредить и следовать природному течению и завершению беременности часто имеет негативные последствия. В то же время чрезмерно активная тактика в отношении ведения беременности и родоразрешения также иногда имеет неудовлетворительные исходы как для матери, так и для плода. Все это оборачивается конфликтами интересов в реальной жизни. На фоне тенденции к снижению индекса здоровья женского населения возрастает число осложненных беременностей, увеличиваются материнские и перинатальные риски этих осложнений и потерь. Агрессивная активность некоторых современных акушеров или выраженная консервативно-выжидательная стратегия порой приносят больше вреда, чем пользы. Где золотая середина? Важна оценка и внедрение в повседневную практику мирового доказанного положительного акушерского опыта. При этом следует учитывать национальные особенности, интересы пациенток, а также возможности и принципы системы оказания медицинской помощи матерям и детям. Насколько актуально сегодня говорить о такой проблеме, как преиндукция и индукция родов? В настоящее время споры и дискуссии по этим вопросам среди специалистов не прекращаются. Индукция родов проводится у женщин с высоким и низким материнским и перинатальным риском и имеет целью уменьшение продолжительности беременности и снижение этих рисков.

В течение последних нескольких десятилетий частота индукции родов имеет тенденцию к увеличению во всех странах. В развитых странах индуцированными являются четверть всех родов при доношенной и 20–30% при недоношенной беременности. Данные Глобального обзора ВОЗ по материнскому и перинатальному здоровью (2014), которые включали результаты анализа почти 300 тыс. родов из 373 лечебных учреждений 24 стран мира, показали, что индукция родов производится в 9,6% случаев. В обзоре было упомянуто, что в лечебных учреждениях стран Африки частота индукции родов находится на более низком уровне (самый низкий показатель в Нигере – 1,4%), чем в странах Азии и Латинской Америки (самый вы-

сокий показатель индукции родов в Шри-Ланке – 35,5%). По данным статистических центров Америки и Канады, количество программированных родов в Южной Америке составляет 58% от общего числа родов.

К росту числа индуцированных родов в мире приводит ряд причин. Увеличивается количество беременных старшей возрастной группы, этому есть социальные и медицинские причины. Растет число пациенток репродуктивного возраста, беременность у которых наступила на фоне экстрагенитальных заболеваний – ожирения, сахарного диабета, гипертензивных нарушений, хронических заболеваний мочевыделительной системы, эндокринных расстройств, инфекционных за-

болеваний. Течение беременности чаще осложняется преэклампсией, плацентарной дисфункцией, задержкой внутриутробного развития плода. Определенную долю при этом занимают случаи многоплодной беременности. Перечень показаний к преиндукции и индукции родов пока четко не определен, хотя постепенно расширяются относительные показания к их проведению. В последнее время все большее распространение получает опыт elective (от англ. *elective* – факультативный, выборный, избирательный, необязательный) индукции родов. Успехи в проведении индукции родов находят больше сторонников этой стратегии среди акушеров. Новые технологии в акушерстве предусматривают активное участие паци-

енток в репродуктивном процессе. Пациентка имеет право выбора времени разрешения беременности и даты рождения ребенка.

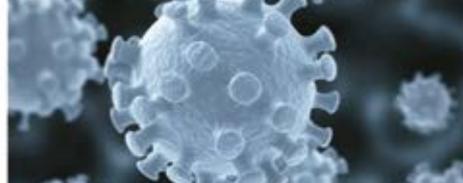
В последнее время различные профессиональные врачебные сообщества рекомендуют применять

индукцию родов в тех случаях, когда, по мнению врача, риски, связанные с ожиданием спонтанного начала родов, превышают риски, связанные с сокращением продолжительности беременности благодаря индукции.

Отсутствует консенсус в вопросах безопасности и эффективности индуцированных родов. Различные акушерские школы в мире выделяют и рекомендуют свой перечень показаний к индукции родов (ИР; табл.).

Таблица. Показания для индукции родов в руководствах акушерских школ мира

SOGC, Canada, 2012 г.	World Health Organization, 2014 г.	Amerlan College of Obstetricians and Gynecologists, 2009 г.	Queensland Clinical Guideline: Induction of labour, Australia, 2017 г.	RCOG clinical guideline Great Britain, 2001/2008 гг.
<ul style="list-style-type: none"> • Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) при доношенной беременности с колонизацией родовых путей <i>Streptococcus agalactiae</i> • Перенашивание беременности • Изосенсибилизация при доношенной или почти доношенной беременности • СВЗРП, плацентарная дисфункция • Двойня в сроке 38 недель и более • Тяжелая преэклампсия, эклампсия • Сахарный диабет (критерием служит уровень глюкозы крови) • Тяжелые заболевания матери, не поддающиеся терапии • Внутриутробная смерть плода <p>Логистические причины:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Риск быстрых родов при отдаленности от медучреждения места проживания беременной • Внутриутробная гибель плода при предыдущей беременности (цель ИР снизить уровень тревожности) • Хориоамнионит • Непрогрессирующее кровотечение из половых путей 	<ul style="list-style-type: none"> • ИР рекомендована женщинам, в отношении которых точно известно, что срок беременности достиг 41 недели (>40 недель + 7 дней) • В случае если гестационный диабет является единственной патологией, ИР в сроках менее 41 недели не рекомендуется • При подозрении на макросомию плода • ИР рекомендуется женщинам с ПРПО при доношенной беременности • Ввиду отсутствия достаточной доказательной базы относительно ИР у женщин с неосложненной доношенной или почти доношенной беременностью двойней рекомендация по этому вопросу не была вынесена 	<ul style="list-style-type: none"> • ПРПО • Переносная беременность <p>Показания со стороны матери: преэклампсия, эклампсия, гестационная гипертензия, сахарный диабет, хронические заболевания почек, легких, хроническая гипертензия</p> <p>Показания со стороны плода: изоиммунизация, тяжелая степень СВЗРП, внутриутробная гибель плода</p> <p><i>Логистические причины:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Риск быстрых родов при отдаленности от медучреждения места проживания беременной 	<ul style="list-style-type: none"> • Срок беременности более 41 недели • Гипертонические расстройства беременности • Гестационный сахарный диабет • Холестаз беременных (клинические проявления + лабораторные данные) • Ожирение во время беременности • Вагинальные роды после кесарева сечения • Инфицирование стрептококком группы В • ПРПО • Внутриутробная гибель плода • По просьбе беременной (только при исключительных обстоятельствах) 	<ul style="list-style-type: none"> • ПРПО • Пролонгированная беременность (>41 недели) • Сахарный диабет у беременной • Внутриутробная гибель плода • СВЗРП (IUGR) без дистресса плода • Быстрые роды в анамнезе (решается индивидуально) • Тазовое предлежание (исключая показание к кесареву сечению) • Многоплодная беременность • Высокий паритет • Крупный плод (подозрение на макросомию не является показанием к индукции) • Рубец на матке после кесарева сечения (возможно, если нет противопоказаний к индукции) • По желанию беременной (причины могут быть различными)



Сегодня отмечаются новые положительные тенденции в определении акушерской стратегии в вопросах индукции родов:

- расширяются материнские и фетальные показания для родовозбуждения;
- акушеры дифференцированно подходят к определению сроков преиндукции и индукции родов в зависимости от наличия и степени материнских и перинатальных рисков;
- проводится своевременное планирование индукции родов;
- осуществляется рациональное и последовательное применение акушерами методов преиндукции и индукции родов с тщательной поэтапной оценкой эффективности выбранных методов, минимизируется акушерская агрессия;
- применяются сертифицированные механические средства;
- эффективность индукции родов достигается использованием комбинации механических и фармакологических (медикаментозных) средств;
- проводится активное информирование беременных и их семей о преимуществах планового родоразрешения в оптимальные сроки, разъясняются безопасность и эффективность новейших методов подготовки к родам.

Чрезвычайно важным является вопрос о сроке проведения индукции родов. Рекомендации относительно сроков инициации родов основаны на оценке баланса материнских и перинатальных рисков. Индукция родов до 39 недель 0 дней беременности без медицинских показаний связана с худшими перинатальными исходами, чем роды в 40 и более недель. Для женщин, которые находятся на 41-й неделе беременности или позже, роды рекомендованы из-за увеличения перинатальных рисков. Никакая форма усиленного

антенатального мониторинга, как было отмечено в изданном в 2018 году Квинслендском клиническом руководстве «Индукция родов» (Queensland Clinical Guidelines, Australia), не снижает перинатальную смертность, связанную с длительной беременностью. Когда беременность достигает 39 недель 0 дней и продолжается до 40 недель 6 дней, общепринятой практикой было избегать активной тактики родоразрешения из-за отсутствия доказательств перинатальной пользы и опасений по поводу более частого проведения кесарева сечения и других возможных неблагоприятных исходов у матери, особенно среди нерожавших женщин. Перинатальные и материнские последствия индукции родов в 39 недель среди нерелигиозных женщин с низким риском не были определены.

Для проверки гипотезы о том, что выборочная индукция родов через 39 недель в большей степени снижает риск неблагоприятного исхода в перинатальном периоде или риск тяжелых неонатальных осложнений, чем выжидательная тактика среди нерожавших женщин с низким риском, было проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. Финансирование данного исследования осуществлялось Национальным институтом здоровья и развития ребенка им. Юнис Кеннеди Шрайвер. В общей сложности в исследовании приняли участие 6106 пациенток, у 3062 из них была проведена индукция родов в 39 недель – 39 недель 4 дня. Группу сравнения составили 3044 беременных, у которых применили выжидательную тактику до 40 недель и 5 дней, но не позднее 42 недель и 2 дней. В августе 2018 года в журнале *The New England Journal of Medicine* в статье *Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women* были опубликованы результаты этого исследования. Выводы были следующими:

индукция родов в 39 недель у нерожавших женщин с низким риском не обеспечила значительное снижение частоты неблагоприятных перинатальных исходов, но обеспечила значительное уменьшение частоты кесарева сечения. Дополнительно выяснилось, что женщины с индукцией родов испытывали меньшую родовую боль (имели более низкие оценки по 10-балльной шкале Лайкерта) и, хотя длительность госпитализации в акушерском стационаре у них была большей, продолжительность их послеродового пребывания в родильном отделении была короче.

Необходимо отметить, что показания для индукции родов в большинстве случаев не являются абсолютными. Время начала проведения преиндукции и индукции родов и выбор метода зависят от конкретной клинической ситуации, а также четких показаний и противопоказаний к применению выбранного метода. Индукцию родов следует проводить исходя из необходимой срочности достижения результата, учитывая доступность имеющихся ресурсов.

К наиболее частым осложнениям индукции родов относятся: гиперстимуляция или разрыв матки, дистресс плода, выпадение петель пуповины, послеродовое кровотечение, обусловленное атонией матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, инфекционные заболевания, увеличение количества инструментальных и оперативных родов.

Квинслендское клиническое руководство «Индукция родов» (2018) ссылается на то, что недостаточно доказательств в пользу эффективности применения для ИР стимуляции сосков, иглоукалывания, использования полового акта, применения ламинарии и масла примулы вечерней, касторового масла, гомеопатических препаратов, донаторов оксида азота, гиалуронидазы, эстрогенов и кортикостероидов.

Продолжение следует.

Впервые опубликовано в газете «Здоров'я України», Тематический номер «Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія», №4 (32), декабрь 2018 г.

Уменьшение массы тела не повышает эффективности лечения при бесплодии

и вероятности последующего наступления беременности и рождения здорового ребенка.

В ходе мультицентрового рандомизированного клинического исследования ученые Университетского медицинского центра Гронинген (University Medical Center Groningen), Нидерланды, пришли к выводу, что предварительное уменьшение массы тела у женщин с диагностированным бесплодием не приводит к значительному повышению эффективности их лечения и вероятности зачатия и рождения здорового ребенка. Результаты работы опубликованы онлайн в «New England Journal of Medicine».



Ожирение является важной медико-социальной проблемой во многих развитых странах мира. Специалисты отмечают, что значительное увеличение массы тела наблюдается у 14–20% женщин репродуктивного возраста. Патология негативно сказывается на состоянии половой системы, поскольку нередко ассоциирована с развитием менструальной дисфункции, частыми ановуляторными циклами и появлением признаков бесплодия. Известно, что эффективность стимулирования овуляции и применения прочих вспомогательных репродуктивных технологий значительно ниже у женщин с ожирением по сравнению с пациентками с нормальной массой тела. Кроме того, у первых существенно чаще отмечают самопроизвольные аборты, гестационный сахарный диабет, повышен-

ное артериальное давление и преждевременные роды.

Согласно рекомендациям, опубликованным профильными экспертами, женщинам с ожирением при подготовке к беременности специалисты должны рекомендовать изменить образ жизни и уменьшить массу тела на 5–10%. Однако крупных рандомизированных контролируемых исследований, в ходе которых были бы получены выводы, являющиеся доказательством эффективности таких рекомендаций, до настоящего времени не проведено. Изучение данного вопроса и стало целью настоящей работы, участницами которой стали женщины с диагностированным бесплодием (возраст – 18–39 лет), индекс массы тела которых превышал 29 кг/м². Ни у одной из них не наблюдалось тяжелого эндометриоза, преждевременного угасания функции яичников или эндокринопатии. Участниц распределили на две группы. Представительницы 1-й группы (n=289) в течение 6 мес. придерживались определенного образа жизни, направленного на уменьшение массы тела на 5–10%, и только после этого им назначали определенную терапию для устранения бесплодия. Женщинам 2-й группы (n=285) лечение патологического состояния было назначено сразу, без предварительной коррекции массы тела. Наблюдение всех участниц осуществляли в течение 24 мес.

В конце работы ученые отметили, что частота срочных вагинальных родов с рождением здоровых детей, что рассматривалось как первичная конечная точка исследования, была значительно ниже среди женщин 1-й группы (27,1% (n=76) против 35,2% (n=100)), а относительный риск такого исхода у женщин, проходивших предварительное лечение от ожирения, составил 0,77 (95% доверительный интервал 0,60–0,99). Когда же ученые проанализировали данные о беременностях, наступивших в исследуемый период после рандомизации участниц, однако закончившихся после завершения периода наблюдения, оказалось, что количество срочных вагинальных родов с рождением здоровых детей было практически равным в обеих группах.

К вторичным конечным точкам исследования ученые отнесли изменения в массе тела, окружности талии и показателях артериального давления, определенных через 6 мес. после начала работы. Другими вторичными точками были наступление беременности, а также состояние плода и будущей матери. Ученые отметили, что 63 (21,8%) женщины 1-й группы перестали придерживаться рекомендованного им образа жизни в среднем через 2,8 мес. после начала исследования (межквартильное отклонение (МКО) 14 дней–3,9 мес.). Через 6 мес. среднее уменьшение массы тела среди участниц

1-й группы составило 4,4 кг, а среди женщин 2-й – 1,1 кг ($p < 0,001$). Более 5% первоначальной массы тела потеряли 89 (37,7%) участниц 1-й группы и ни одна из 2-й группы. Частота наступления беременностей значительно не отличалась. Однако среди участниц 1-й группы зачатие происходило в среднем через 7,2 мес. после начала работы (МКО 2,6–12,0), 2-й – через 5,2 мес. (МКО 2,4–10,1; $p = 0,06$).

Автор исследования доктор Мейк А.К. Мутсертс (Meike A.Q. Mutsaerts) подчеркнул, что более интенсивная программа или другая стратегия могли бы привести к большему уменьшению массы тела, однако неизвестно, насколько бы такое уменьшение повлияло на эффективность лечения бесплодия. Кроме того, чрезмерное похудение в течение короткого периода может не лучшим образом влиять на эффективность проводимых вспомогательных репродуктивных технологий и быть ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных акушерских исходов.

Комментируя данную работу, доктор Каролин Александер (Carolyn Alexander) из Репродуктивного центра Южной Калифорнии (Southern California Reproductive Center), Беверли Хиллз, США, отметила, что считает данное исследование интересным, выполненным на высоком уровне. Однако полученные результаты немного удивили ее, поскольку принято считать, что нормализация массы тела способствует эффективному лечению при бесплодии и быстрому зачатию. Несомненно, очень важно вести здоровый образ жизни при подготовке к беременности, необходимо придерживаться принципов рационального питания и посвящать достаточное количество времени физическим, особенно аэробным упражнениям. Доктор К. Александер добавила, что своим пациенткам она рекомендует придерживаться средиземноморской диеты, предусматривающей высокий уровень потребления овощей, фруктов, зерновых, оливкового масла и рыбы, и уменьшить количество сладких газированных напитков, кофеина и алкоголя в рационе питания.

Brown T. (2016) *Weight loss does not improve infertility treatment outcomes*. Medscape, May 20 (<http://www.medscape.com/viewarticle/863581>).

Mutsaerts M.A.Q., Oers A.M., Groen H. et al. (2016) *Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women*. N. Engl. J. Med., May 19 [Epub ahead of print].

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Депрессия является причиной проблем с зачатием

Умеренная и тяжелая депрессия снижает вероятность зачатия на 38%.

Клиническая депрессия охватывает множество аспектов жизни, начиная с социальных обязательств и заканчивая физиологическими потребностями. Согласно результатам исследования ученых факультета общественного здравоохранения и медицины Бостонского университета (Boston University Schools of Public Health and Medicine), США, депрессия также снижает вероятность зачатия. Выводы специалистов опубликованы на страницах журнала «American Journal of Obstetrics & Gynecology».

Около 10–15% пар в США сталкиваются с проблемой бесплодия и, к сожалению, именно в детородном возрасте женщины подвержены более высокому риску развития депрессии по сравнению с другими периодами жизни. К факторам, влияющим на способность женщины к зачатию, относят возраст, курение, употребление алкоголя, стресс, а также интенсивные занятия спортом.

В исследовании американских ученых изучены данные 2100 женщин в возрасте 21 года – 45 лет, планирующих беременность. Они сообщали о симптомах и степени тяжести депрессии, а также применении медицинских препаратов. У 24% из них была диагностирована клиническая депрессия, 17,2% ранее применяли психотропные препараты и 10,3% – применяли их на момент исследования. Ученые выявили, что тяжелая и умеренная депрессия ассоциирована со снижением вероятности зачатия на 38% по сравнению с таковой у женщин с мягкой депрессией, независимо от того, применяли они психотропные препараты или нет.

Несмотря на результаты предыдущих исследований, свидетельствовавшие о связи между применением психотропных препаратов, аутизмом у рожденных детей и пороками развития, согласно данным текущей работы ученых отмечено отсутствие их влияния на вероятность зачатия.

Дизайн исследования не позволял выявить механизмы, лежащие в основе установленной закономерности. Однако ученые предполагают, что влияние депрессии обусловлено нарушением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, благодаря которой происходит регуляция множества реакций в организме, в том числе касающихся ответа на стресс и сексуальность. Нарушения взаимодействия компонентов оси зачастую сказываются на менструальном цикле и способности женщины к зачатию.

Nilni Y.I., Wesselink A.K., Gradus J.L. et al. (2016) *Depression, anxiety, and psychotropic medication use and fecundability*. Am. J. Obstet. Gynecol., Apr 27 [Epub ahead of print].

Venosa A. (2016) *Women with severe symptoms of depression may have difficulty getting pregnant; it's not the antidepressants*. Medical daily, May 25 (<http://www.medicaldaily.com/getting-pregnant-symptoms-depression-antidepressants-387731>).

А. Антонюк

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Материнство изменяет головной мозг женщины

Забота о ребенке может быть не инстинктивным ответом, а результатом активно происходящих изменений в головном мозгу.

Многие женщины отмечают, что в период беременности их мыслительные способности несколько изменяются. Они замечают несвойственные им ранее эпизоды забывчивости, касающиеся врачебных назначений, адресов или телефонов. Такое состояние принято называть спутанностью сознания, индуцированного беременностью, и оно чаще всего вызвано несбалансированным питанием и нарушением распорядка сна и бодрствования. Итак, какие же изменения происходят с головным мозгом женщины в период беременности и после рождения ребенка?

В ходе исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Behavioral Neuroscience», американские ученые обратили внимание, что у рожениц часто имеет место увеличение структур головного мозга, связанных с мотивацией и поведением, и чем эмоциональнее роженицы реагировали на рождение ребенка, тем значительно увеличивались структуры среднего мозга. Участниками исследования стали 19 женщин, рожавших в одной из американских больниц. Им проводили магнитно-резонансную томографию через 2–4 нед. и 3–4 мес. после родов. Средний возраст участниц составил 33 года, все они поддерживали грудное вскармливание. В ходе обследования ученые отметили, что у женщин происходило увеличение структур головного мозга, участвующее в формировании мотивации (гипоталамус), чувства награды и обработки эмоций (черная субстанция и миндалина), сенсорной интеграции (теменная доля коры) и суждения (префронтальная кора). Ученые отметили, что у взрослого человека увеличение объема серого вещества головного мозга обычно наблюдается только при интенсивном обучении, травматическом или инфекционном поражении мозга, а также в случае экстремальных изменений окружающей среды. Они предположили, что причиной выявленных изменений является специфичность гормонального фона женщины непосредственно после родов, в частности уровень эстрогена, окситоцина и пролактина. Это означает, что мотивация к заботе о ребенке, являющаяся отличительной чертой материнства, может быть не инстинктивным ответом, как принято считать, а результатом активно происходящих изменений в головном мозге. Авторы исследования отметили, что полученные выводы следует подтвердить в ходе более крупных и репрезентативных работ, которые будут посвящены изучению взаимодействий между родителем и ребенком, причем взаимодействия между отцом и

ребенком также рассматриваются перспективным объектом изучения.

Целью другого исследования, проведенного учеными Университета Торонто (University of Toronto), Канада, стало изучение изменений, возникающих в миндалине головного мозга женщин в то время, когда они смотрели на своих и на чужих детей. Исследователи проанализировали активность головного мозга у 22 матерей и выявили, что вид собственных детей чаще всего ассоциирован с возникновением чувства удовлетворения материнством, улучшением настроения, ощущением получения позитивного опыта. Такие изменения были характерны только для женщин с повышенной активностью миндалины. Если же за время материнства у женщин не изменялось функциональное состояние данной части головного мозга, это негативно повлияло на связь между ними и детьми. Материнский опыт у таких женщин отличался низким качеством, у них наблюдался высокий уровень стресса и тревожности.

В ходе данной работы ученые обратили внимание, что послеродовая депрессия часто ассоциирована с изменением чувствительности рецепторов в миндалине головного мозга и других структурах, входящих в состав допаминовой системы поощрения. Они отметили, что в формирование материнской любви вовлечены те же неврологические процессы, которые активируются при возникновении романтических чувств. А решающую роль в данном процессе играет «гормон любви» окситоцин. И в целом большинство процессов, происходящих в миндалине головного мозга женщины, недавно ставшей матерью, обусловлено влиянием различных гормонов. Тех гормонов, которые высвобождаются в момент родов и при грудном вскармливании. Именно они обеспечивают формирование эмоциональной взаимосвязи между матерью и ребенком. Пики синтеза окситоцина наблюдаются и в период беременности, что приводит к стимуляции зон мозга, содержащих большое количество специфических рецепторов, которые затем будут активироваться в ответ на вид и запах ребенка.

Таким образом, можно утверждать, что обычный рутинный уход за ребенком приводит к активации и увеличению объема отдельных зон головного мозга женщины.

Barrett J., Wonch K.E., Gonzalez A. et al. (2012) *Maternal affect and quality of parenting experiences are related to amygdala response to infant faces. Soc Neurosci.* – 7 (3): 252–268.

Borrelli L. (2016) *Pregnancy and the female brain: giving birth leads to increase in gray matter for mothers. Medicaldaily, April 26* (<http://www.medicaldaily.com/giving-birth-gray-matter-pregnancy-brain-383478>).

Kim P., Leckman J.F., Mayes L.C. et al. (2010) *The plasticity of human maternal brain: longitudinal changes in brain anatomy during the early postpartum period. Behav. Neurosci.* – 124 (5): 695–700.

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала»
Ссылка www.umj.com.ua

Как долго следует избегать новой беременности после мертворождения?

Согласно результатам нового исследования, проведенного учеными Университета Кёртина (Curtin University), Австралия, зачатие в течение года или даже 6 мес. после мертворождения не повышает вероятности еще одного случая мертворождения, преждевременных родов или рождения ребенка с недостаточной массой тела по сравнению с интервалом не менее 2 лет. Выводы, полученные в работе, опубликованы онлайн в журнале «Lancet».

Официальные рекомендации в случае мертворождения

В настоящее время специалисты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют женщинам не пытаться забеременеть как минимум в течение первых 6 мес. после самопроизвольного или медицинского аборта и по крайней мере в течение 2 лет после рождения живого ребенка. Однако рекомендации относительно оптимального интервала после случая мертворождения отсутствуют. В ходе нового исследования ученые попытались восполнить этот пробел с помощью анализа данных из реестров рождаемости на уровне населения в трех странах за 40-летний период.



Данная работа является первым крупномасштабным наблюдательным исследованием, посвященным изучению интервала между мертворождением и последующей беременностью. Участницами исследования стали более 14 500 женщин с наличием в анамнезе случая мертворождения. Ученые пояснили, что приблизительно 3,5 из каждых 1000 родов заканчиваются мертворождением, и на сегодняшний день существует ограниченное количество рекомендаций для планирования будущих беременностей после подобных родов.

Используя данные записей о рождении за 1987–2016 гг. в Финляндии, 1980–2015 гг. в Норвегии и 1980–2015 гг. в Западной Австралии, исследователи проанализировали результаты родов у женщин, произошедших после случая мертворождения на 22-й неделе

гестации или позже. Они отметили, что среди 14 452 родов 2% закончились мертворождениями, 18% – преждевременными родами, а в результате 9% родов на свет появились дети с недостаточной массой тела. Большинство (88%) мертворождений были преждевременными. Среднее время между случаем мертворождения и началом следующей беременности составляло 9 мес., при этом 63% женщин зачали в течение первых 12 мес. (и 37% – в течение 6 мес.) после мертворождения.

Результаты и выводы

Проанализировав полученные результаты, ученые пришли к выводу, что у женщин, забеременевших менее чем через 6–12 мес. после случая мертворождения, риск повторных неблагоприятных исходов родов был не выше, чем у тех, которые повторно забеременели через 24–29 мес. Полученные результаты не зависели от возраста женщины, уровня ее образования, отношения к курению и продолжительности предыдущей беременности.

В то же время авторы исследования отметили, что определенные факторы все же могли повлиять на окончательные результаты. Так, женщины, которые забеременели повторно через небольшой период, могли отличаться хорошим состоянием здоровья и повышенной фертильностью, что снижало у них риск повторного случая мертворождения или преждевременных родов. Ученые признали, что для полного анализа им не хватало данных о хронических заболеваниях женщин, их социально-экономическом статусе, причинах мертворождения, информации о выкидышах, абортах или использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Они высказали надежду на то, что полученные результаты придадут уверенности женщинам, желающим забеременеть вскоре после случая мертворождения.

Комментируя данную работу, доктор Марк А. Клебановф (Mark A. Klebanoff) из Общенациональной детской больницы в Колумбусе (Nationwide Children's Hospital in Columbus), штат Огайо, США, заметил, что интервал между беременностями, в частности после мертворождения, может быть не столь важным фактором риска, как предполагалось ранее. Вместо того чтобы придерживаться жестких правил, в клинических рекомендациях следует учитывать текущее состояние здоровья женщины, ее возраст в сочетании с ее желаниями относительно конечного размера семьи, особенно после репродуктивной потери, и ее эмоциональной готовностью снова забеременеть.

Haelle T. (2019) Pregnancies within months of a stillbirth have good outcomes. Medscape, Feb. 28.

Regan A.K., Gissler M., Magnus M.C. et al. (2019) Association between interpregnancy interval and adverse birth outcomes in women with a previous stillbirth: an international cohort study. Lancet, Feb. 28. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32266-9 [Epub. ahead of print].

Ю.С. Котикович

*Редакция «Украинского медицинского журнала».
Ссылка www.umj.com.ua*

Гипотиреоз в период беременности повышает риск развития шизофрении у будущего ребенка

вероятно, вследствие нарушения экспрессии отдельных генов у плода, что пагубно сказывается на процессах развития головного мозга.

У детей, рожденных женщинами с признаками гипотиреоза, значительно повышен риск развития шизофрении – к такому выводу в ходе новой работы пришли ученые из Университета Хельсинки (University of Helsinki), Финляндия. Они отметили, что материнская гипотироксинемия остается значимым фактором риска развития данной патологии после учета всех известных патогенетических механизмов и предложили рассматривать ее в качестве модифицируемого фактора, который оказывает влияние на развитие головного мозга во внутриутробный период. Результаты работы опубликованы в журнале «Biological Psychiatry».

В ходе предыдущих исследований ученые определили, что дефицит тиреоидных гормонов, особенно на ранних этапах гестации, пагубно сказывается на развитии головного мозга плода. Кроме того, известно, что шизофрения часто ассоциирована с возникновением пренатального инсульта. Цель работы – определение роли гипотиреоза у будущей матери в первой половине беременности в вероятности развития шизофрении у ее детей.

Для этого ученые проанализировали данные Финского пренатального исследования шизофрении (Finnish Prenatal Study of Schizophrenia), проведенного по типу случай – контроль, в ходе которого сохранялся архив сывороток крови, отобранной в I или III триместр у более чем 1 млн. беременных Финляндии, начиная с 1983 г., а также официальную медицинскую документацию для определения выявленных случаев шизофрении или шизоаффективных расстройств до 2009 г. у населения, не достигшего 29-летнего возраста. Согласно результатам анализа вышеописанной документации, ученые определили 903 пары, состоящие из пациента с шизофренией и здорового представителя контрольной группы, у которых были известны уровни свободного тироксина (св.Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ). Оказалось, что у матерей 11,8% пациентов с шизофренией и 8,6% здоровых участников во время беременности отмечали признаки гипотиреоза – уровень св.Т4 <10-й перцентили на фоне нормального уровня ТТГ (относительный риск (ОР) 1,75; $p=0,002$). Когда же уровень св.Т4 у женщины находился на уровне <5-й перцентили, ОР развития ши-

зофрении у ее потомства составлял 1,62 ($p=0,055$). Выявленная взаимосвязь оставалась статистически значимой и после учета известных факторов риска, таких как психиатрический анамнез матери, сфера ее занятости, а также отношение к курению в период беременности (ОР 1,70; $p=0,010$).

Одним из возможных объяснений полученных результатов ученые называют нарушения экспрессии отдельных генов у плода под влиянием материнской гипотироксинемии, что пагубно сказывается на процессах развития головного мозга. Другой возможной причиной может быть известная взаимосвязь между эндокринологической патологией будущей матери и вероятностью преждевременного рождения ребенка с недостаточной массой тела. Исследователи подчеркнули, что преждевременные роды и недостаточную массу тела при рождении следует рассматривать лишь как условия, потенциально ухудшающие прогноз, но не как активные факторы риска. Автор исследования доктор Дэвид Гилленберг (David Gyllenberg) высказал надежду, что полученные им результаты будут приняты во внимание исследователями, занимающимися изучением молекулярных и клеточных нарушений, приводящих к развитию шизофрении.

Комментируя данную работу, доктора Хеннинг Тиемеиер (Henning Tiemeier) и Тим И.М. Кореваар (Tim I.M. Korevaar) из Медицинского центра Эразмус (Erasmus Medical Center), Роттердам, Нидерланды, отметили, что они считают ее интересной, особенно учитывая доказательство наличия еще одного модифицируемого фактора риска развития шизофрении. Тем не менее, они подчеркнули, что, несмотря на то что в ходе рандомизированных исследований ученые доказали положительное влияние своевременного выявления и лечения гипотиреоза у будущей матери в период беременности на неврологическое развитие ее ребенка, ни показатели функции щитовидной железы, ни психиатрические исходы в данной работе не учитывались. Кроме того, специалисты обратили внимание на то, что в исследовании не анализировались причины, приводившие к гипотироксинемии, из которых основной принято считать дефицит йода в рационе питания. Они полагают, что ученым разных стран следует посвящать больше внимания изучению влияния йода на развитие гипотиреоза у беременных и особенности психомоторного развития их детей.

Davenport L. (2016) Hypothyroidism in pregnancy a schizophrenia risk factor? *Medscape*, July 4 (<http://www.medscape.com/viewarticle/865684>).

Gyllenberg D., Sourander A., Surcel H.-M. et al. (2016) Hypothyroxinemia during gestation and offspring schizophrenia in a national birth cohort. *Biol. Psych.*, June 18 [Epub ahead of print].
Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала».
Ссылка www.umj.com.ua

VITRUM® Prenatal *Plus*

Здоровье
МАЛЫША
и МАМЫ
в плюсе!



made in USA



японский кон-
троль качества



на рынке
витаминов



1 таблетка
в день

- ♥ для правильного развития плода
- ♥ для профилактики железодефицитной анемии
- ♥ для снижения риска развития дефицита йода
- ♥ для хорошего самочувствия мам (планирующих беременность, беременных и кормящих)

Рекомендации по применению ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ПЛЮС: беременным и кормящим женщинам принимать по 1 таблетке в день во время еды. **Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Женщинам с заболеваниями щитовидной железы проконсультироваться с врачом-эндокринологом. **Изготовитель:** «Eagle Nutritional, Inc.», 111 Commerce Road, Carlstadt, NJ 07072, USA (США).

www.vitrum-plus.kz

RU.77.99.11.003.E.003856.08.17 от 31.09.2017 г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:
ТОО «Такеда Казахстан», г. Алматы, ул. Шашкина 44, тел: +7 (727) 244-40-04, E-mail: DSO-KZ@takeda.com



СПЕРОТОН®

ПРЕГНОТОН®

СИНЕРГИН®

МАЛЫШ – ОДНА МЕЧТА НА ДВОИХ!



Для повышения мужской фертильности



Для прегравидарной подготовки женщин со сниженной фертильностью



Антиоксидантный комплекс для женщин и мужчин

Прошел 11 клинических исследований.

Увеличивает вероятность зачатия:

- на 15 % при 3-месячном приеме;¹
- на 26,7 % при 6-месячном приеме.²

Улучшает показатели спермограммы: подвижность, концентрацию, морфологию.

Может применяться при подготовке к ЭКО.

Снижает уровень пролактина при функциональной гиперпролактинемии (до 1000 мЕд/л).⁴

Нормализует толщину эндометрия до оптимальных значений.⁵

Способствует улучшению результатов программ ВРТ.⁵

Нормализует менструальный цикл после приема КОК.

Уменьшает вероятность рецидивов инфекционных заболеваний мочеполовой системы.⁶

Компоненты:

- предупреждают развитие осложнений беременности у женщин групп риска,
- участвуют в профилактике и комплексной терапии мастопатии.

Эффективен в комплексной терапии мужского бесплодия:⁷ снижает степень фрагментации ДНК сперматозоидов.



Совместный прием супругами СПЕРОТОНА и ПРЕГНОТОНА увеличивает вероятность зачатия на 28,6 %³



Синергичное действие липофильных и гидрофильных антиоксидантов



plan-baby.ru

АКВИОН

СГР № RU.77.99.57.003.E.002191.06.19 от 21.06.2019 г., СГР № RU.77.99.57.003.E.002189.06.19 от 21.06.2019 г., СГР № RU.77.99.57.003.E.002192.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

¹ Сухих Т. Т., Полова А. Ю., Овчинников Р. И., Ушакова И. В. Влияние комплекса Сперотон на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патозооспермией // Проблемы репродукции. – 2016 – № 40. – С. 97–101.

² Кузьменко А. В., Кузьменко В. В., Гургиев Т. А. Роль L-карнитина, фолиевой кислоты, а также антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия // Проблемы репродукции. – 2018 – № 5.

³ Кузьмина Т. Е., Пашков В. М., Клиндиков И. А. Прегравидарная подготовка. Современные концепции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015 – Т. 14. – № 5 – С.47–54.

⁴ Жуков О. Б., Евдокимов В. В., Жуков А. А., Шугушева Л. Х., Брагина Е. Е. Новая стратегия профессионального медицинского сопровождения супружеской пары при бесплодии // Андрология и генитальная хирургия. – 2013 – Июнь. – № 2.

⁵ Серебрянникова К. Г., Кузнецова Е. П., Ванке Е. С. и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – 2017 – № 3.

⁶ Навиочникова Н. А. Оценка эффективности использования препарата «Синергин» в комплексном лечении пиелонефрита, осложненного камнями почек // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 19. – № 3. – С. 75-80.

⁷ Навиочникова Н. А., Крулин В. Н., Селиванова С. А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия // Фарматека. 2016. К московской урологической школе: 68–71.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ