

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
Лечение бесплодия  
методом  
ЭКО/ЭКО-ИКСИ.  
Длинный протокол**

**VIII Международный  
конгресс «Современные  
подходы к лечению  
бесплодия. ВРТ:  
Настоящее и будущее»**

**Современное состояние  
вопроса профилактики  
послеродовых  
кровотечений**

**Опыт лечения  
бактериального  
вагиноза и кандидозного  
вульвовагинита  
у беременных**

**Берегите женщин**



**№ 7 (85), 2017**

**Гинекология**





# НО-ШПА®

## ОТ БОЛИ И СПАЗМА



**Международное непатентованное название:** Дротаверин.

**Показания к применению:**

- спазмы гладкой мускулатуры при заболеваниях желчевыводящих путей: холецистит, холангит, холангит, холангит, папиллит;
- спазмы гладкой мускулатуры мочевыводящих путей: нефролитиаз, уретеролитиаз, пиелит, цистит, тенезмы мочевого пузыря.

**В качестве вспомогательной терапии:**

- при спазмах гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, спазмы кардии и привратника, энтерит, колит, спастический колит с запором и метеоризм при синдроме раздраженного кишечника;
- при головных болях напряжения;
- при гинекологических заболеваниях: дисменорея (болезненные менструации).

**Способ применения и дозы:**

Взрослые: обычная доза составляет 120-240 мг в день (разделенная на 2-3 приема). Клинические исследования применения дротаверина у детей не проводились; если назначение дротаверина необходимо: - детям в возрасте от 6 до 12 лет максимальная суточная доза составляет 80 мг в два приема, - детям старше 12 лет максимальная суточная доза составляет 160 мг в 2-4 приема.

**Особые указания:**

При пониженном артериальном давлении применение препарата требует повышенной осторожности. Таблетка Но-шпы® 40 мг содержит 52 мг лактозы. Пациентам с редко встречающимися заболеваниями наследственной непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы принимать данный препарат не следует.

**Беременность:**

можно назначать только после тщательного взвешивания соотношения пользы и риска.

**Лактация:**

в период грудного вскармливания не рекомендуется.

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность;
- сердечная недостаточность (синдром низкого сердечного выброса);
- детский возраст до 6 лет.

**Побочные действия**

Редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

- головная боль, головокружение, бессонница
- тошнота, запор
- учащенное сердцебиение, гипотензия
- аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница, сыпь, зуд)

**Условия отпуска из аптек: Без рецепта**  
**Перед применением внимательно прочтите инструкцию по применению.**

ТОО «Санofi-авентис Казахстан», 050013, г. Алматы, ул. Фурманова, 187 «Б»  
 Тел.: +7-727-244-50-96  
 Факс: +7-727-258-25-96

РК-ЛС-5 №000989 от 12.10.2013 г.  
 Действительно до 12.10.2018

www.sanofi.kz www.sanofi.com

**SANOFI**



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

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

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

**Выпускающий редактор:**  
Карманова Нуртолкын

**Журналисты:**  
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Владимирская Валентина  
**Технический редактор:**  
Канахина Оксана

**Выпускающий дизайнер:**  
Тарадай Татьяна

**Фотографы:**  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050059 Республика Казахстан  
г. Алматы, пр. Достык, 97Б  
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

№ 7 (85), 2017  
Гинекология

## Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный гинекологии.

Проблема бесплодия, к большому сожалению, весьма актуальна в современный век. Именно поэтому на первых страницах журнала мы опубликовали «Протокол оперативного вмешательства. Лечение бесплодия методом ЭКО/ЭКО-ИКСИ». По мнению ученых, при бесплодии, не поддающемся терапии, вероятность преодоления его с помощью ЭКО выше, чем другими методами.

В разделе «События» вы сможете ознакомиться с отчетом о состоявшемся в Алматы VIII Международном конгрессе «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ:

Настоящее и будущее». Участниками конгресса стали ведущие специалисты: врачи акушеры-гинекологи, урологи-андрологи, генетики, работающие в области репродуктивной медицины и организаторы здравоохранения из 16 стран мира.

Рациональное, сбалансированное, насыщенное всеми необходимыми витаминами и минералами питание беременной женщины составляет основу для вынашивания плода и рождения здорового ребенка. Какова роль магния при физиологической беременности, расскажут материалы этого номера журнала.

На страницах данного выпуска также опубликованы актуальные и познавательные статьи об опыте применения комбинированного препарата, содержащего метронидазол и миконазол; о терапии дидрогестероном для нормализации менструального цикла в рутинной клинической практике; о профилактике послеродовых кровотечений.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz).

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

## Уважаемые коллеги!

**Приглашаем вас принять участие в X Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» – 2017.**

**Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана:  
25-26 октября в г. Алматы, 27 октября в г. Шымкенте**

**Также приглашаем вас на I Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике», который проводится  
08 ноября в г. Усть-Каменогорске, 10 ноября в г. Караганде,  
15 ноября в г. Костанай**

С программой конгрессов можно ознакомиться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz) с 1 октября 2017 г.

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке  
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Лечение бесплодия методом ЭКО/ЭКО-ИКСИ. Длинный протокол .....	6
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: Настоящее и будущее .....	12
Берегите женщин .....	20

## ОБЗОРЫ

Роль магния при физиологической беременности: контрарверсии и доказательства. <i>Г.Б. Дикке</i> .....	27
Эндометриоз – доброкачественное заболевание? Современные дискуссионные аспекты эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника. <i>А.Э. Протасова, Е.Н. Вандеева, Н.С. Кузьмина</i> .....	34
Ановуляторное бесплодие: оптимизация диагностики и алгоритмов лечения. <i>А.Л. Тихомиров, И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Е.И. Манухина, В.В. Казенашев</i> .....	47

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Опыт применения местного комбинированного препарата, содержащего метронидазол и миконазол, для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных. <i>В.О. Бицадзе, Л.С. Радецкая</i> .....	50
Комбинированное лечение (лапароскопия + диеногест) эндометриоз-ассоциированного бесплодия. <i>А.А. Попов, А.А. Федоров, Т.Н. Мананникова, К.Н. Абрамян, С.А. Орлова, Ш. Зинган</i> .....	58
Терапия дидрогестероном для нормализации менструального цикла в рутинной клинической практике: многоцентровое наблюдательное исследование. <i>Н. Подзолкова, Т. Татарчук, А. Доцанова, Г. Ешимбетова, К. Пексман-Фейс</i> .....	63
Планирование беременности. Дефицит витамина Д – бесплодие, коррекция дефицита витамина Д. <i>О.И. Языкова, Е.Г. Хилькевич</i> .....	69

## КЛУБ ГИНЕКОЛОГОВ: ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Современное состояние вопроса профилактики послеродовых кровотечений. <i>Т.Д. Алиева, Л.Е. Укибаева, С.С. Дуйсенбаева</i> .....	72
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики. <i>О.В. Рыкова</i> .....	77
Метаболические эффекты Магнерота в акушерстве и гинекологии. <i>Ю.В. Савочкина, О.В. Козлякова, О.Б. Станкевич</i> .....	80
Совершенствование протокола медикаментозного аборта в ранние сроки беременности: медицинское, социальное и экономическое значение. <i>Н.Е. Кан, И.И. Баранов, Г.Б. Дикке, В.Л. Тютюнник</i> .....	89
Пути преодоления формирования резистентности грибов рода <i>Candida</i> к итраконазолу при лечении острого кандидозного вульвовагинита. <i>Е.Н. Носенко</i> .....	96

<b>НОВОСТИ</b> .....	105
----------------------	-----



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



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

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

Подписка на сайте: [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

# Протокол оперативного вмешательства. Лечение бесплодия методом ЭКО/ЭКО-ИКСИ. Длинный протокол

Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения и социального развития Республики  
Казахстан от 29 ноября 2016 года. Протокол №16

Приложение к клиническому протоколу диагностики  
и лечения по профилю «Акушерство и гинекология»  
Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год  
(пересмотрен 2017 г.).

## I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

1. **Цель проведения процедуры/вмешательства:** наступление беременности.

Показания для проведения процедуры ЭКО/ЭКО-ИКСИ:

- бесплодие, не поддающееся терапии, вероятность преодоления которого с помощью ЭКО выше, чем другими методами.

Противопоказания к процедуре ЭКО/ЭКО-ИКСИ:

- соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов;
- врожденные пороки развития, приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов и вынашивание беременности;
- доброкачественные опухоли матки, препятствующие имплантации эмбрионов и требующие оперативного лечения;
- острые воспалительные заболевания любой локализации;
- злокачественные новообразования любой локализации на момент начала процедуры (за исключением случаев планирования отсроченного материнства).

2. **Перечень основных диагностических мероприятий:**

Для женщины:

- определение группы крови и резус-фактора;
- клинический анализ крови, включая время свертываемости;
- анализ крови на сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С;
- определение в крови пролактина, ЛГ, ФСГ, тестостерона, ТТГ на 3–5 день менструального цикла;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ,

билирубин, глюкоза, общий белок, мочеви́на, креатинин);

- коагулограмма (протромбиновый индекс, АЧТВ, фибриноген);
- исследование на инфекции (хламидии, ВПГ, ЦМВ, уреоплазма, микоплазма, гонорея, трихомоназ, токсоплазмоз, краснуха);
- исследование на флору из уретры и цервикального канала и степень чистоты влагалища;
- цитологическое исследование мазков шейки матки;
- общий анализ мочи;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- УЗИ молочных желез;
- исследование состояния матки и маточных труб методом гистеросальпингографии и/или лапароскопии;
- флюорография/обзорная рентгенография грудной клетки;
- электрокардиография;
- осмотр терапевта о состоянии здоровья и возможности вынашивания беременности с предоставлением заключения;
- справка с центра психического здоровья.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- определение в крови эстрадиола, прогестерона, кортизола, трийодтиронина, тироксина, дегидроэпиандростендиона сульфата, антимюллеровского гормона;
- обследование на наличие антиспермальных и антифосфолипидных антител;
- волчаночный антикоагулянт, гемостазиограмма;
- определение онкомаркеров;
- бактериологический посев с цервикального канала и определение чувствительности к антибиотикам;
- гистероскопия с гистологическим исследованием эндометрия;
- УЗИ брюшной полости и почек;
- осмотр других специалистов по показаниям с предоставлением заключения;
- исследование на кариотип и консультация генетика.

Перечень основных диагностических мероприятий:

Для мужчины:

- анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С;
- спермограмма, морфологическое исследование эякулята;
- определение группы крови и резус-фактор;
- микроскопия мазка из уретры.



Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- консультация уролога-андролога;
- ультразвуковое исследование органов мошонки, органов малого таза;
- обследование на ЛГ, ФСГ, тестостерон, пролактин, тест на простатспецифические антитела;
- исследование секрета предстательной железы;
- бактериологический посев спермы (или секрета предстательной железы);
- гипоосмолярный тест и флотация спермы (при некроспермии);
- MAR-тест (определение выключенных из оплодотворения сперматозоидов);
- инфекционное обследование (хламидиоз, уро- и микоплазмоз, вирус простого герпеса, цитомегалия);
- исследование кариотипа и другие генетические исследования.

### 3. Методика проведения процедуры/вмешательства:

При индукции суперовуляции могут использоваться следующие группы препаратов: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; гонадотропины (человеческий менопаузальный гонадотропин, фолликулостимулирующий гормон, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, рекомбинантный лютеинизирующий гормон, хорионический гонадотропин/рекомбинантный); агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона); агонисты/антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, соматотропные гормоны, антиэстрогены и другие.

#### Порядок главных этапов выполнения:

- десенситизация гипофиза с 19–25 дня цикла до пункции агонистами гонадолиберинов;
- стимуляция суперовуляции препаратами гонадотропинами (с 2–5 д.ц.);
- введение триггера – хорионического гонадотропина за 32–36 часов до пункции;
- пункция яичников на 12–22 день от начала стимуляции яичников;
- перенос эмбрионов на 2–6-й день после пункции;
- поддержка беременности 14 дней. Осуществляется после пункции, заканчивается после того, как будет сделан контрольный ХГЧ 14 дней после переноса;
- контроль беременности по УЗИ на 21 день после переноса эмбрионов;
- общая длительность протокола примерно 20–50 дней.

Этапы проведения ЭКО:

- пункция фолликулов после стимуляции суперовуляции для получения ооцитов;
- оценка ооцит-кумулясного комплекса;
- подготовка сперматозоидов для ЭКО;

- инсеминация яйцеклеток обработанной спермой;
- отсутствие прямых показаний к ИКСИ.

#### Пункция фолликулов:

Врачебная часть: проводят под общей анестезией, иглу проводят трансвагинально, ход иглы контролируют аппаратом УЗИ. Целью пункции является аспирация фолликулярной жидкости.

#### Оценка ооцит-кумулясного комплекса:

Эмбриологическая часть: полученную жидкость исследуют с помощью микроскопа для обнаружения яйцеклеток. Визуально производится оценка ооцит-кумулясного комплекса. Обнаруженные яйцеклетки отмывают от фолликулярной жидкости в специальной среде с буфером, и переносят в лабораторную посуду с культуральной средой. В качестве лабораторной посуды используют чашки Петри, либо культуральные планшеты. Чашки с яйцеклетками помещают в CO<sub>2</sub>-инкубаторы, в которых поддерживается температура 37–37,5°C и содержание CO<sub>2</sub> в атмосфере 5–6%.

#### Подготовка сперматозоидов для процедуры ЭКО:

- оценка качества спермы в эякуляте, используя камеру Маклера. Оценивается подвижность сперматозоидов, и проводится подсчет концентрации сперматозоидов категории А+В;
- провести обработку сперматозоидов специальными средами;
- произвести конечную оценку качества сперматозоидов в обработанной среде. Подсчитать концентрацию сперматозоидов категории А+В в камере Маклера.

#### Инсеминация яйцеклеток обработанной спермой:

- день оплодотворения считается нулевым днем. Оплодотворение проводится обработанной спермой через 2–6 часов после получения яйцеклеток. Для обычного оплодотворения используется приблизительно 50–100 тысяч сперматозоидов на каждую яйцеклетку;
- чашка с яйцеклетками и сперматозоидами находится в инкубаторе до утра следующего дня, где температура и подача CO<sub>2</sub> выдерживаются 37–37,5°C и 5–6% соответственно. Утром следующего дня производится оценка наличия оплодотворения.

Необходимые условия для проведения ИКСИ:

- получение сперматозоидов у мужчин, пригодных для оплодотворения;
- наличие качественных ооцитов у женщины (зрелые ооциты, наличие первого полярного тельца);
- наличие оборудования, сред и расходных материалов для проведения ИКСИ.

Показания к проведению ИКСИ:

- олигозооспермия – снижение концентрации

сперматозоидов менее 15 млн./мл;

- астенозооспермия – менее 25% активно-подвижных сперматозоидов в 1 мл эякулята;
- тератозооспермия – менее 4% сперматозоидов нормального строения;
- сочетанная патология спермы (возможно различное сочетание изменений в концентрации, подвижности и строении сперматозоидов, что значительно снижает оплодотворяющую способность спермы);
- наличие антиспермальных антител в эякуляте (MAR-тест более 50%), которые препятствуют естественному оплодотворению даже в случаях нормальной концентрации сперматозоидов;
- неудачные предыдущие попытки ЭКО в анамнезе.

Этапы проведения ИКСИ:

- пункция фолликулов после стимуляции супероовуляции для получения ооцитов;
- денудация ооцитов;
- подготовка сперматозоидов для ИКСИ;
- иммобилизация сперматозоида;
- аспирация сперматозоида в иглу (инжектор);
- закрепление ооцита на присоске (холдинге);
- введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.

**Врачебная часть:**

Пункцию фолликулов проводят под общей анестезией или без нее. Иглу проводят трансвагинально, ход иглы контролируют аппаратом УЗИ и производят забор фолликулярной жидкости в пробирку или шприц.

**Эмбриологическая часть:**

1) **Полученную жидкость исследуют с помощью микроскопа** для обнаружения яйцеклеток. Обнаруженные яйцеклетки отмывают от фолликулярной жидкости, и переносят в лабораторную посуду с культуральной средой. В качестве лабораторной посуды используют чашки Петри, либо культуральные планшеты. Посуду с яйцеклетками помещают в CO<sub>2</sub>-инкубаторы, в которых поддерживается температура 37–37,5°C и содержание CO<sub>2</sub> в атмосфере 5–6%.

2) **Денудация ооцитов** проводится через 2–4 часа после ТВП. Денудирование ооцитов следует проводить, избегая сильного механического воздействия (риск разрыва оболочки клетки, повреждение мейотического веретена деления и искусственного разделения цитоплазмы). Денудированные (очищенные) ооциты помещают в микрокапли со средой для проведения ИКСИ. Инъектирование проводится не ранее чем через 30 минут после денудации.

3) **Подготовка сперматозоидов для ИКСИ.** Суспензию сперматозоидов для ИКСИ добавляют в специальные среды непосредственно перед началом проведения микроинъекции.

4) **Иммобилизация сперматозоида.** Выбрать сперматозоид правильной морфологии, и иммобилизовать его двумя-тремя поперечными движениями инъекционной пипетки, прижимая хвост ко дну чашки или с помощью лазера.

5) **Аспирация сперматозоида в иглу.** Сперматозоид аспирировать в иглу со стороны хвоста, остановить движение жидкости в пипетке.

6) **Закрепление ооцита на присоске.** Переместить чашку так, чтобы капля с ооцитом была в фокусе. Ооцит фиксируют присоской.

7) **Введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.** Инъекция сперматозоида проводится путем введения пипетки через оболочку до середины цитоплазмы яйцеклетки. Перенести инъектированные ооциты в среду для культивирования.

8) **Вспомогательный хэтчинг** – методика, применяемая для улучшения имплантации эмбрионов в эндометрий матки путем надрезания наружной оболочки эмбриона.

Показания к применению ВХ:

- возраст пациентки превышает 37 лет;
- повышенный базальный уровень ФСГ (>10);
- предыдущие безуспешные попытки ЭКО;
- утолщенная или уплотненная наружная оболочка эмбриона.

**Методика проведения переноса эмбриона(ов) в полость матки:**

Перенос эмбрионов возможен через цервикальный канал или трансмиотральное при наличии специальными катетерами для переноса. Основная задача переноса состоит в ведении эмбриона(ов) в верхнюю треть полости матки в среде для переноса или среде дальнейшего культивирования. Для лучшего контроля процедуры возможен контроль УЗИ. Возможен перенос не более 3 эмбрионов.

**4. Индикаторы эффективности:**

- наступление беременности, рождение здорового ребенка.

**5. Сокращения, используемые в протоколе:**

- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ВХ – вспомогательный хэтчинг
- ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон
- ИИ – искусственная инсеминация
- ИИСД – искусственная инсеминация спермой донора
- ИИСМ – искусственная инсеминация спермой мужа
- ИКСИ – инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- МЕЗА – аспирация сперматозоидов из придатка яичка
- ПЭ – перенос эмбрионов в полость матки
- ССО – стимуляция супероовуляции



сЭКО – стандартная процедура экстракорпорального оплодотворения  
ТВП – трансвагинальная пункция  
ТЕЗА – аспирация сперматозоидов из ткани яичка  
ТЕЗЕ – экстракция сперматозоидов из ткани яичка  
ТТГ – тиреотропный гормон  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон  
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека  
ЦМВ – цитомегаловирус  
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

#### 6. Список разработчиков протокола:

- 1) Локшин Вячеслав Натанович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН РК, президент Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, президент Ассоциации международных фармацевтических производителей.
- 2) Валиев Равиль Камилевич – кандидат медицинских наук, врач МКЦР (международный клинический центр репродукции) «Персона», г. Алматы.
- 3) Карibaева Шолпан Кенесовна – кандидат медицинских наук, главный врач МКЦР (международный клинический центр репродукции) «Персона», г. Алматы.
- 4) Рыбина Анастасия Николаевна – акушер-гинеколог I категории, врач МКЦР «Персона», г. Алматы.

**7. Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

#### 8. Список рецензентов:

Утепова Гульнара Тлеулесовна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая отделением ЭКО Национального научного центра материнства и детства.

#### 9. Список использованной литературы:

- 1) Кодекс Республики Казахстан о здоровье народа и системе здравоохранения 18 сентября 2009 года (с изменениями и дополнениями по состоянию на 27.04.2012) №193-IV ЗРК.
- 2) Кодекс Республики Казахстан от 26 декабря 2011 года №518-IV «О браке (супружестве) и семье».
- 3) Приказ МЗ РК №627 от «30» октября 2009 года «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий».
- 4) Приказ МЗ РК №162 от «30» марта 2011 года «Об изменениях и дополнениях в Приказ №627».
- 5) Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н.
- 6) Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения. Гинекология. – №3. – Том 11. – 2009 г. Феоктистов А.А., Овсянникова Т.В., Камилова Д.П.

- 7) Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринного бесплодия. И.В. Загребельная. Международный медицинский журнал. – 2010 г. – №1.
- 8) Синдром поликистозных яичников. Тактика лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ. О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева. Гинекологическая эндокринология. – Том 7. – №9. – 2005 г.
- 9) К вопросу обеспечения мониторинга гормонального статуса женщин. В.В. Каминский, С.И. Жук, Н.А. Синенко, А.В. Каминский. Репродуктивное здоровье женщины. – 2 (36). – 2008 г.
- 10) Тактика ведения больных с синдромом «пустых» фолликулов в программах экстракорпорального оплодотворения. Палиева Наталья Викторовна. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 2005 г.
- 11) Модифицированный протокол циклов ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом. А.М. Феськов, В.В. Лазуренко, О.В. Мерцалова, И.А. Феськова. – УДК: 618.177-02:616.43:611.
- 12) Совершенствование методов диагностики и лечения в гинекологии. Кудайбергенов Т.К., Султанова Ж.У., Манасова И.К. Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. – Алматы, 2007. – С. 177–178.
- 13) Особенности вспомогательных репродуктивных технологий при некоторых гинекологических заболеваниях. Локшин В.Н. Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. – Алматы, 2007. – С. 185–187.
- 14) Неполноценная лютеиновая фаза – тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности. Сидельникова Н.М. – Гинекология. – 2002. – №4.
- 15) Controlled Ovarian Stimulation with recombinant-FSH plus recombinant-LH vs. human Menopausal Gonadotropin based on the number of retrieved oocytes: results from a routine clinical practice in a real-life population. Revelli A., Pettinau G., Basso G., Carosso A., Ferrero A., Dallan C., Canosa S., Gennarelli G., Guidetti D., Filippini C., Benedetto C. Reprod Biol Endocrinol. – 2015 Jul 25; 13: 77. doi: 10.1186/s12958-015-0080-6.

Приложение 1

Класс	МНН	Преимущества	Недостатки	Уровень доказательности
Гормоны и их антагонисты	Менотропин	Человеческий менопаузальный гонадотропин, содержащий ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1	Молекула ЛГ по своей формуле напоминает ХГЧ. Получен из мочи человека СГЯ Возможны аллергические реакции	A (12)
Гормоны и их антагонисты	Фоллитропин бета	Рекомбинантный ФСГ	СГЯ Возможны аллергические реакции	A (17)
Гормоны и их антагонисты	Фоллитропин альфа	Рекомбинантный ФСГ	СГЯ Возможны аллергические реакции	A (17)
Гормоны и их антагонисты	Фоллитропин альфа, Лутропин альфа	Рекомбинантный ФСГ Рекомбинантный ЛГ	СГЯ Возможны аллергические реакции Использование в данном протоколе крайне нежелательно в связи с высоким риском СГЯ	B (17)
Гормоны и их антагонисты	Трипторелин	Обладает большей чувствительностью к клеткам аденогипофиза, чем человеческий ГнРГ	При длительном приеме возможны менопаузальные проявления и вымывания кальция из костной ткани Возможны аллергические реакции	B (11)
Гормоны и их антагонисты	Хорионический гонадотропин	Способствует созреванию яйцеклеток в программах ССО	Запускает развитие СГЯ Возможны аллергические реакции	A (11)
Гормоны и их антагонисты	Хориогонадотропин альфа	Способствует созреванию яйцеклеток в программах ССО	Запускает развитие СГЯ Возможны аллергические реакции	A (11)
Гормоны и их антагонисты	Эстрадиол	Использование эстрадиола способствует необходимому росту и созреванию эндометрия	Повышает риски формирования гормон-индуцированных опухолей Возможны аллергические реакции	A (10)
Гормоны и их антагонисты	Прогестерон	Необходим для полноценного «окна имплантации» и поддержания лютеиновой фазы и ранних сроков беременности	Возможны аллергические реакции	A (10)

Приложение 2

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
N97.1	Женское бесплодие трубного происхождения	610-611	Воспалительные болезни женских тазовых органов и болезни молочной железы
N97.2	Женское бесплодие маточного происхождения	614-616	
N97.0	Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции	617-629	Другие болезни женских половых органов
N97.3	Женское бесплодие цервикального происхождения		
N97.4	Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами	591-599 600-608	Другие болезни мочевыделительной системы и мужских половых органов



Национальная Палата Здравоохранения РК  
ОО «Медицинское Объединение профессионального роста»  
Профессиональная Ассоциация клинических фармацевтов и фармакологов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

# X Международный конгресс – 2017 **ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН**



**25-26 октября г. Алматы**

Атакент Парк Отель  
ул. Тимирязева, 42

**27 октября г. Шымкент**

Театр оперы и балета  
ул. Аскарова, 45

**Ведущие ученые  
Казахстана, России, Украины**

## **Направления Конгресса:**

кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,  
неврология, эндокринология,  
педиатрия, гинекология, отоларингология

**Мастер-классы, круглые столы,  
симпозиумы**

Организатор

КОМПАНИЯ



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru) [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

## Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: Настоящее и будущее

Ведущие специалисты в области репродуктивных технологий: врачи акушеры-гинекологи, урологи-андрологи, генетики, работающие в области репродуктивной медицины и организаторы здравоохранения из 16 стран мира приняли участие в VIII Международном конгрессе «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: Настоящее и будущее». Мероприятие, организованное Казахстанской ассоциацией репродуктивной медицины, проходило с 3 по 5 ноября 2016 года в г. Алматы при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

Торжественная церемония открытия конгресса с участием ведущих специалистов: акушеров-гинекологов, андрологов, эмбриологов, генетиков из России, Украины, Израиля, Германии, Дании, Бельгии, Великобритании, Испании, Италии, Индии, Таиланда, Кыргызстана, Узбекистана, Таджикистана и Казахстана, а также известных в Казахстане и медицине деятелей – депутата Мажилиса Ивана Клименко и других знаменитостей, состоялась 4 ноября в конференц-зале бизнес-центра Almaty Tower.

Приветствуя участников съезда, Иван Клименко напомнил, что государство создало все условия для соблюдения репродуктивных прав граждан, в первую очередь, законодательную базу. Государство также финансирует проведение программ ВРТ и в этом году из республиканского бюджета на эти цели выделено около 600 млн. тенге и возможность бесплатного ВРТ была предоставлена 820 супружеским парам.

Деловую часть конгресса – первое пленарное заседание «ВРТ в разных странах мира» открыл блестящий доклад президента КАРМ, члена-корреспондента НАН РК, генерального директора международного центра клинической репродуктологии (МЦКР) «Персона» профессора Вячеслава Локшина «ВРТ в Казахстане. Современные тенденции».

Двадцать один год назад в городском Центре репродукции человека (ГЦРЧ) была организована первая лаборатория экстракорпорального оплодотворения. Уже через год родился первый казахстанский ребенок «из пробирки».

Бесплодие, современные принципы его диагностики и лечения – одна из наиболее актуальных тем медицинской науки и практики. Бесплодный брак остается серьезной медико-социальной проблемой, решение которой важно для улучшения демографической ситуации в стране и для улучшения качества жизни пациентов, лишенных возможности иметь детей. По данным Вячеслава Локшина, 170 миллионов людей сегодня обращается за методами ВРТ – методами лечения и процедурами, применяемыми при бесплодии и направленными на достижение пациенткой беременности, при которых отдельные или все этапы зачатия осуществляются вне организма будущей матери, – а это значит, что от бесплодия страдает более 250 миллионов людей на планете.

Проф. Локшин коротко осветил исторические вехи развития ВРТ. В 2010 году Нобелевская премия по медицине была вручена «за развитие экстракорпорального оплодотворения». Это событие подчеркнуло значимость для человечества данной технологии.

Новейшая история развития ВРТ пишется у нас на глазах: еще 10 лет назад о таких направлениях, как криоконсервация половых клеток и эмбрионов, вспомогательный хетчинг и инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), знали лишь единицы, а сегодня эти процедуры доступны клиентам любого серьезного ЭКО-центра. Появляются новые услуги в этой сфере. К примеру, сейчас ученые работают над внедрением в практику методики дозревания фолликулов вне организма женщины (IVM), которая позволит избежать гормональной нагрузки на организм пациентки и поможет забеременеть женщинам, прошедшим лечение рака.

Первый младенец «из пробирки» в СССР – закрытой стране, которой понадобилось больше времени, чтобы пройти этот путь, тем не менее родился в 1986 году, всего через 9 лет после Луиз Браун, а первый казахстанский – в 1996 году.

За последние десятилетия в мире накоплен огромный опыт лечения разных форм бесплодия. Казалось бы, все технологии созданы. Что еще? Но исследования продолжают. Совсем недавно, в сентябре, родился ребенок от трех родителей, что позволило избежать наследственных заболеваний. «Наши коллеги из Украины получили такую беременность и мы ожидаем рождения ребенка», – гордится проф. Локшин.



Частота бесплодия составляет в среднем 15% и не снижается. Развитие современных методов диагностики позволяет достаточно точно установить основные причины бесплодия и определить методы его лечения.

Причин бесплодия много. Одна из них – ожирение, как у мужчин, так и у женщин. Примерно у 30% людей с избыточным весом возникают нарушения репродуктивной системы. Еще одна причина – аборт. Мешают рождению детей в семьях злоупотребление алкоголем и половые заболевания, неблагоприятное течение беременности и многочисленные перенесенные инфекционные заболевания. «Проблема бесплодия – не нова. На сегодняшний день примерно в 60% случаев супругам можно помочь медикаментозным или хирургическим лечением. Оставшиеся 40% пациентов нуждаются в проведении вспомогательных репродуктивных технологий», – говорит Локшин.

За 21 год в Казахстане освоены новейшие репродуктивные технологии лечения женского и мужского бесплодия. На современном уровне развивается эндовидеохирургия, гормональные методы диагностики и лечения, регистрируются новые лекарственные препараты с высоким профилем безопасности и эффективности. Быстро растут андрология, медицинская генетика, эмбриология. Это приводит к созданию и активному внедрению в практику

вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Успешно применяется криоконсервация эмбрионов, программы с донорскими половыми клетками, суррогатное материнство. С 2007 года осуществляется преимплантационная диагностика наследственных заболеваний у эмбрионов до беременности. В этом году началось проведение CGH (современной преимплантационной диагностики 46 хромосом эмбриона).

В настоящее время в стране работают 22 центра экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в том числе, 17 частных. Такие клиники работают во всех регионах Казахстана. К открытию готовятся новые лаборатории ВРТ. В этом году выполнено чуть более 6000 программ ВРТ, в том числе, 820 – в рамках государственного объема бесплатной медицинской помощи. Это – замечательно, но по данным Европейской ассоциации репродукции человека, на 1 миллион населения нужно делать 1000 программ. Значит, цель всех тех, кто работает в сфере ВРТ – 17 000 программ в год.

Динамика программ в год ухудшается и это связано только с одной причиной – невозможностью оплачивать программы. Несмотря на то что цены остаются в тенге, программы на сегодня все равно недоступны для многих людей. И поэтому государство вкладывает средства. Казахстан внедрил с 2010 года Государственную программу лечения пациентов с бесплодием методами

ВРТ за счет средств республиканского бюджета. МЗСР РК выделяет средства для проведения программ ЭКО нуждающимся супружеским парам. С 2010 года в рамках ГОМБТ было профинансировано около 3000 программ ВРТ. В 2016 году государством оплачены 820 программ. Лечение пациенты получают в государственных и частных центрах, по своему выбору. Программы проводятся в лучших двух государственных и трех частных клиниках. Благодаря бюджетным программам в Казахстане в 2010–2016 годах родились около 1200 детей. Но, тем не менее, государственное финансирование позволяет делать только 10–15% от того, что нужно.

Развитие программ суррогатного материнства сдерживается также, как оказывается, нашим хорошим, разрешающим донорские программы и многое другое, не разрешаемое в Италии, Германии, Польше, но пока, тем не менее, несовершенным законодательством. Эта проблема, впрочем, характерна для многих стран, в том числе, для Великобритании. Но еще более развитие сдерживается финансированием. Средняя стоимость программы суррогатного материнства в Казахстане высока.

«Дети из пробирки» отличаются от обычных, зачатых в естественных условиях. В физическом развитии они – такие же и болеют, как все дети. «Но мы заметили, что дети, рожденные с помощью ЭКО, как правило, рождаются очень долго-



жданнами и обеспеченными. Поэтому особых проблем со здоровьем у них не наблюдается. Другое дело, могут возникнуть проблемы у тех, у кого многоплодие, двойня или тройня. Однако сегодня весь мир стремится к пересадке только одного эмбриона и мы тоже идем этим путем», – заверил проф. Локшин.

Лечение методами ВРТ в стране прошли более 50 тысяч супружеских пар. Эффективность лечения выросла от 15% до 43% в среднем. Показатель эффективности лечения по факту рождения ребенка (take baby home) приближается к 33% – высокий показатель, соответствующий среднеевропейскому. В Казахстане в результате успешного применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) за 20 лет родилось 12 тысяч 200 детей. В год сейчас рождается около 2000 детей «из пробирки».

По данным статистики ИРМ, других центров, представители 46 стран – почти всего мира: Австралии, Южной Кореи, США, Канады, европейских стран едут сегодня в Казахстан. Они составляют примерно 10%-ю долю пациентов наших клиник. По данным Министерства здравоохранения и социального развития, ВРТ в медицинском въездном туризме Казахстана занимает первое место.

Проблем у ВРТ – тоже немало. Многоплодие сегодня – серьезная акушерская проблема, в Казахстане оно – на уровне 17%. Специалисты борются с ним.

Проблемы осложнений во время беременности и родов, повышении удельного веса кесарева сечения, осложнений послеродового периода, повышенном уровне антенатальных потерь в различные гестационные сроки, высокой частоте неврологических нарушений у выживших детей тоже надо решать.

Казахстанской сфере ВРТ необходим регистр пациентов. Аттестация врачей, аккредитацией с 2018 года будут заниматься ассоциации. Есть такое решение правительства и на это будут выделяться деньги. Нужна открытость результатов, программ – в электронном виде. Пока в Казахстане много бумажных

носителей и это мешает прийти и ознакомиться с результатами лечения любому доктору из Франции, Бельгии. Необходимо также изучение состояния здоровья детей до года и анализ эффективности в зависимости от возраста пациентов. Это – наши инициативы.

При участии специалистов центров ЭКО разработаны основные нормативные документы по организации специализированной помощи пациентам с бесплодием. Мы на уровне МЗСР РК разрабатываем новые стандарты, требования к специалистам, завершаем разработку новых протоколов, которые устарели пять лет назад. И сегодня ни один стандарт, ни один протокол в области репродуктивных законов без одобрения КАРМ в Казахстане не принимается.

Казахстан вступает в общее обязательное медицинское страхование. В Парламенте считают, что надо страховать врачей и от врачебных ошибок, от неуспеха – сегодня этого в Казахстане тоже нет.

Что нам нужно?

– Конечно, непрерывное повышение качества. Клиники ЭКО должны иметь специалистов по качеству медицинской помощи. Ведь по показателям инфекционных заболеваний в мире составляются рейтинги, которые публикуются. Эти рейтинги открыты для всех. Нас это тоже ожидает. И мы идем этим путем.

Особенности формирования казахстанской системы и оценки качества медицинской помощи – оценки работы учреждения заключаются в том, что отсутствуют стандарты качества, специфичные для ВРТ, формы отчетов учреждений постоянно меняются, многие отчеты находятся только на бумажных носителях, а времени для заполнения и анализа выделяется недостаточно. Объединенная комиссия по качеству медицинских услуг создана в Казахстане.

Начинается новый этап развития ВРТ в Казахстане. Он включает развитие концептуального подхода к эпидемиологии, диагностике и лечению бесплодия с учетом современного развития медицинской науки, предусматривает систематизацию,

которая требуется для организационных аспектов внедрения ВРТ, развитие нормативной базы для успешного развития ВРТ и внедрения принципов персональной медицины в репродуктологии (перспективная, предсказательная, партнерская, профилактическая).

Необходимость персонализированного подхода при проведении ВРТ обусловлена многообразными причинами бесплодия и невозможностью найти универсальный подход, различным исходным состоянием репродуктивной системы пациентов: возрастом, овариальным резервом, наличием мужского фактора и другими факторами, различной чувствительностью к проводимой фармакотерапии и различным риском развития осложнений – СГЯ, различным психологическим статусом пациентов, различным качеством полученных ооцитов и эмбрионов, различными условиями для имплантации и особенностями течения индуцированной беременности.

Проблемы этического характера в сфере ВРТ включают взаимоотношения с пациентами и взаимоотношения с другими центрами и ЛПУ, взаимоотношения с фирмами-производителями лекарственных средств и корректность рекламы в СМИ и социальных сетях. КАРМ взаимодействует с Этическим советом МЗСР РК. Врачам необходим этический кодекс.

**Выступивший следом президент Российской Ассоциации репродукции человека проф. Владислав Корсак рассказал о результатах 30-летнего развития ЭКО в России.** Клиники России, которые работают на уровне лучших мировых стандартов, применяют новейшие технологии. Например, замораживание эмбрионов. Оно позволило решать проблемы, связанные с донорством яйцеклеток, сперматозоидов, эмбрионов, создавать банки всех стволовых клеток. Или технология диагностики и профилактики наследственных заболеваний.

В России ведется статистика по ЭКО. Информацию собирают уже много лет, данные сравнивают с европейскими, мировыми регистрами.



Это позволяет понимать российский уровень и совершенствовать те области, в которых Россия отстает. Но в общем, результаты соответствуют лучшим мировым.

**Директор Центра вспомогательной репродукции «Эмбрио» из Беларуси Олег Тишкевич задался вопросом о том, чем является медицина – помощью или услугой.** Он проанализировал рынок медицинских услуг Беларуси на примере развития рынка ВРТ и осветил его проблемы, противоречия и перспективы, включая неравенство условий, в которых работают 5 частных и 3 государственных клиники страны.

О развитии ВРТ в Великобритании рассказал участникам конгресса Стюарт Лавери (Stuart Lavery MRCOG MSc MBCh Director IVF Hammer-smith, Honorary Senior Lecturer Imperial College Department of Reproductive Medicine Hammer-smith Hospital).

Началу 30-летнего пути ЭКО в России посвятил свое выступление директор Балтийского Института репродуктивной медицины, автор первого ребенка «из пробирки» в СССР в 1986 году проф. Анатолий Никитин.

Насколько трудно быть первопроходцем? – Имена советских и российских первопроходцев: Борис Леонов и Владимир Кулаков, Валентин Лукин и Эдуард Китаев. «Государство не обращало внимания на ВРТ, которые 20 лет развивались благодаря инициативам энтузиастов», – считает признанный первопроходец Анатолий Никитин.

**Большой интерес у участников конгресса вызвало выступление директора признанного флагмана в сфере ВРТ – Института репродуктивной медицины (ИРМ) Тамары Джусубалиевой на тему: «Совершенствование организационной структуры клиники ВРТ, в целях повышения ее эффективности».**

Улучшение демографической ситуации остается одной из приоритетных задач на уровне как страны, так и регионов. В здравоохранении это означает прежде всего заботу о репродуктивном здоровье населения.

ИРМ ежегодно выполняет более 3000 программ, охватывая 70% всего рынка Казахстана. Показатель результативности, в зависимости от вида программы, составляет 42–60%.

По словам директора Джусубалиевой, ИРМ выполнил 40% госзаказа по ЭКО, из которых 52% были произведены успешно. Она уточнила, что в институте совместно со специалистами из Японии внедрили методику криоконсервации яичниковой ткани у онкологических больных. Как она пояснила, это было сделано для того, чтобы сохранить репродуктивные функции и возможности после лечения иметь детей.

Институт непрерывно совершенствует технологии. Внедрена технология PGD Array-CGH (сравнительная геномная гибридизация, биоп-



сия трофэктодермы). Она позволяет с высокой точностью исследовать все 23 пары хромосом на различные генетические патологии до момента подсадки эмбрионов в полость матки.

Постоянно совершенствуются технологии, оптимизируются протоколы лечения. Индивидуальный подход к каждому пациенту позволяют добиться высоких показателей частоты наступления беременности.

Поликлиника и женская консультация ИРМ в 2015 году из 1200 беременных имела лишь 10% многоплодной беременности. Были разработаны клинические протоколы по ведению беременности после ВРТ. Проводится отбор и направление на ВРТ пациентов.

Оперативная гинекология института – это сотруд-

ничество репродуктологов и хирургов. Здесь внедрена офисная гистероскопия перед программами ВРТ, которая позволила повысить эффективность циклов ЭКО ИКСИ (интраплазматических инъекций сперматозоида). Внедрена также фертилоскопия для диагностики проходимости маточных труб.

Андрология ИРМ известна в Казахстане тем, что впервые в республике в 2014 году здесь стали проводиться микрохирургические операции по забору сперматозоидов при необструктивной азооспермии.

Частота наступления беременности (ЧНБ) на перенос в андрологических протоколах ВРТ такова: TESE+ICSI – 54,4%, Micro TESE+ICSI – 41,7%, ЭКО+ICSI+IMSI – 64,7%, ЭКО:ICSI – 40%:60%, где TESE – тестикулярная экс-

тракция сперматозоида, а IMSI – метод интраплазматической инъекции морфологически отобранных сперматозоидов.

Рассуждая в рамках аудита в клинике, Тамара Джусубалиева рассмотрела ряд лабораторных и клинических показателей ИРМ, которые являются кумулятивной формой оценки эффективности работы клиники.

Удовлетворенность пациента – один из ключевых параметров эффективности работы клиники ВРТ. Ее обеспечивают call-центр, вебинары, Школа ЭКО, Школа для беременных, скайп-консультации, психолог, менеджер по работе с предложениями и жалобами.

Система мотивации врачей в ИРМ – четырехступенчатая. Все врачи получают оклад в соответствии с квалификацией, наиболее высокий оклад – у врачей с научной степенью. Врачи также могут получать дополнительную оплату за ведение приемов. Врачи высшей категории получают наибольшую долю дополнительной оплаты за ведение программ с успешным завершением и за передачу пациента на ведение беременности в поликлинику.

**Известный профессор из Израиля, руководитель отделения акушерства и гинекологии им. Хелен Шнайдер медицинского центра им. Рабина Дов Фельдберг** в своем докладе сравнил человеческие и рекомбинатные гонадотропины на основе обзора мировых публикаций и личного практического опыта в стране, где государство оплачивает ВРТ первых двух детей нуждающихся в этом семей. Большую часть выступления он посвятил анализу и взаимосвязи качества эмбриона с качеством плода и беременности.

**Сателлитный симпозиум компании Р-Фарм «Новые протоколы стимуляции в программах ЭКО»** открыло одноименное выступление профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК РУДН, заместителя генерального директора по научной и лечебной работе клиники «Лера» Татьяны Назаренко. Имея постоянную практику в сфере бесплодия, в том числе его эндокринных форм, ведя пациенток

с синдромом гипестимуляции яичников в программах ВРТ, проф. Назаренко советует врачам использовать корифоллитропин альфа и не бояться.

Тему подхватил следующий участник симпозиума – заведующий отделением репродуктологии клиники репродукции и генетики «Next Generation Clinic» Николай Корнилов, как охарактеризовал его Вячеслав Локшин, «...человек, основавший шикарную клинику в России». Он рассказал о применении корифоллитропина альфа – в любых современных схемах овариальной стимуляции.

Завершила сателлитный симпозиум обстоятельная клиническая лекция известного профессора, руководителя клиники ЭКО (Director IVF Unit Hillel Yaffe Medical Center, Hadera Director, Post Graduate Course in Obstetrics Gynecology and Infertility Rappaport School of

Medicine, Technion, Israel Institute of Technology) из Израиля Адриана Эленбогена «Поликистоз яичников. Современные представления».

По словам проф. Локшина, одна из безусловных задач конгресса – обмен опытом в области репродуктивных технологий. Поэтому в программе мероприятия были заявлены и прошли симпозиумы, пленарные заседания, секции, «круглые столы» и мастер-классы.

**Второй сателлитный симпозиум – компании Мерк Сероно «Успех ВРТ – ценность каждой детали»** открыло выступление пионера ЭКО, автора первого «ребенка из пробирки» в Германии в 1982

году, медицинского директора Центра репродукции MVZ в Гамбурге проф. Роберта Фишера «Стандартизация контролируемой овариальной стимуляции». Проф. Фишер рассматривал прямую зависимость возможности забеременеть от возраста пациентки, выбор различных групп эмбрионов: свежих или замороженных, в разных странах, характеристики «плохих респондеров».

Опыт собственной и командной работы представила в презентации «От субъективных к объективным критериям в IVF-лаборатории» старший эмбриолог клиники репродуктивной медицины IVI в Мадриде (Испания) Натали Базиль.

В завершение симпозиума компании Мерк Сероно представитель ООО «Сона-Фарм» Жанна Куникбаева лаконично представила проект «Fertility Innovation Award», предлагая врачам включиться и поработать в нем за достаточно хорошее вознаграждение. Только за первое место исследовательской работы гинекологов, генетиков или других специалистов будет выплачено 5000 евро, а есть еще возможность занять вторые или третьи места.

Большой интерес аудитории, как всегда, вызвало выступление **заведующего кафедрой акушерства и гинекологии РУДН, вице-президента Российского общества акушеров-гинекологов профессора Виктора Радзинского и самого авторитетного в России, по мнению Вячеслава Локшина, акушера-гинеколога, открывшего третье пленарное заседание «Проблемы и перспективы современной гинекологии».**





**Проф. Радзинский** рассказал о том, что прирост мирового населения не соответствует ожиданиям ООН, а больше половины стран мира имеют отрицательный прирост.

Число детей и подростков среди россиян уменьшилось с 25% до 18%. Репродуктивное поведение россиян меняется. Коэффициент рождаемости в первом полугодии в России составил примерно 1,83, и есть шанс довести его до 1,9. В Европе эту планку пока удалось преодолеть лишь Франции. Эксперты, однако, скептически оценивают демографические амбиции. Врачи-гинекологи прогнозируют снижение рождаемости в ближайшие годы.

Поколенческие исследования, по данным Виктора Радзинского, не дают повода для оптимизма. Специалисты, например, сравнивали одинаковыми методами 23-летних девушек и их 46-летних матерей.



Оказалось, что дочери имеют в два раза больше накопленных болезней, чем их мамы. Казалось бы, к своим годам зрелые дамы вполне могут иметь гипертонию, язву желудка, но – нет. В большинстве своем эти болезни были у молодых. Примерно та же картина и с женскими болезнями.

Причин – несколько. Одна из главных – цивилизация изменила наш образ жизни и поведение. Еще лет сто назад у женщины за всю жизнь было 30–40 менструаций и столько же овуляций – выходов яйцеклетки. Наши с вами прабабушки в 16 лет выходили замуж, беременели, а после родов кормили грудью

два года. Потом снова беременели. В среднем было семеро детей. В таком ритме и запрограммирован работать яичник. А каждый месяц выдавать новую яйцеклетку он не приспособлен. Поэтому и ухудшается женское здоровье во всем мире.

Мужское здоровье, впрочем, тоже не становится лучше. Около 5% мужчин в России вообще не живут половой жизнью. А 25% – раз в месяц и реже. Снизилось и качество спермы. Количество сперматозоидов, которых должно быть 80 миллионов в миллилитре, сейчас составляет 16 миллионов.

Идут эволюционные процессы, это – понятно. В среднем бесплодие сегодня – примерно у 17% супружеских пар. Высокий показатель. При этом мужской фактор – в 15% случаев. В два раза больше – сочетанные причины, это когда нарушения имеются у обоих партнеров. И вопрос

с бездетными супружескими парами – глобальный. Их нужно обследовать одновременно, а у нас врачи до сих пор привыкли думать, что бесплодие – в основном женское, и могут годами лечить женщину от несуществующих заболеваний.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО, «оплодотворение *in vitro*», «искусственное оплодотворение», в английском языке обозначается аббревиатурой IVF (*in vitro fertilisation*) – оплодотворение вне тела, вспомогательная репродуктивная технология, используемая в случае бесплодия. Яйцеклетку извлекают из организма женщины

и оплодотворяют искусственно «в пробирке», полученный эмбрион содержат в инкубаторе, где он развивается в течение 2–5 дней, потом переносят в полость матки для дальнейшего развития. ЭКО очень дорого.

В среднем, одна попытка стоит больше \$2000. В живой природе из ста оплодотворенных яйцеклеток до родов доходит 30. За счет технологий можно получить сегодня не больше 32–42%.

Стимулировать рождаемость запретом аборт невозможно. Запретительная концепция – малограмотна. С 1936-го по 1955 годы аборты уже запрещались. Женщины умирали от сепсиса. Количество абортов хоть медленно, но снижается. Сейчас – около 880 тысяч ежегодно, а было когда-то 3,5 миллиона в год. Сейчас за две минуты происходят семь родов и только три аборта. Но еще пятнадцать лет назад было наоборот. Но и 800 тысяч – много. Вся Европа, включая страны бывшего социалистического лагеря, такие как Болгария и Румыния, делают только 500 тысяч.

Факторы снижения материнской смертности: использование контрацепции, медикаментозные аборты, минимальное антенатальное наблюдение, роды в стационаре, осмотерапия преэклампсии, органосохраняющие методики кровотечений, регионарная анестезия, современные перинатальные технологии. Здоровые россиянки рожают тоже не особо активно. В 1991 году в России за всю 300-летнюю историю статистики смертность начала превышать рождаемость.

Материнская смертность в мире, вообще, высока. Умирают в сутки 800 женщин – это, примерно, четыре авиакрушения или полк солдат. Каждые две минуты умирает женщина.

Основная причина материнской смертности в России – ЭГЗ (27%), на втором месте – кровотечения (14,8%), на третьем – эмболии (11,2%), на четвертом – гипертония (10,2%), на пятом – аборты (9,7%).

Аборт для многих российских женщин по-прежнему остается чуть ли не единственным средством

регулирования рождаемости. Разумной контрацептивной политики у нас нет. В 70-е годы мы удивлялись: приезжают к нам европейские туристки по 70–80 лет, и скажут эти бодрые бабульки по всем объектам старины. А на наших бабушек в этом возрасте посмотрите. Это не потому, что иностранки здоровее русских, а просто потому, что они получали заместительную гормональную терапию во время климакса, а в России ее получают лишь 0,8%. И женщины в Европе не делали столько аборт, сколько у нас, потому что пользовались контрацептивами.

Почему у нас многие гинекологи негативно относятся к противозачаточным таблеткам?

В советские годы правительство дотировало всю импортную продукцию, в том числе и лекарства. Поэтому вопрос с закупкой контрацептивов был политическим. Государство тогда отказалось их закупать под предлогом того, что это вредно. И поколению врачей 70-х все это постоянно вдалбливалось в головы. Года два назад симпозиум о причинах гормонофобии из двухчасового мероприятия превратился в пятичасовое. Выявились открытые гормонофобы. Были даже профессора, которые кричали, что ни за что, никогда, никому. Одна врач говорила, что это американцы нам всякую гадость посылают. Сегодня многие врачи того, советского, поколения заведуют женскими консультациями и транслируют свои предубеждения в народ. На самом деле любая контрацепция лучше аборта, и она вовсе не уменьшает рождаемость. У нас в Татарстане есть районы, где контрацепция очень распространена. По сравнению с другими поселками и городами рождаемость там даже выше, потому что родителями становятся те, кто действительно этого хочет. И матка у этих женщин не исковеркана многочисленными выскабливаниями.

Но почему женщины выбирают этот болезненный способ, когда есть столько средств избежать травмирующей операции?

Им никто об этой альтернативе

не рассказал – в школах же вопросы полового воспитания практически под запретом. Так что есть вероятность, что и современные девочки пойдут по стопам своих мам и бабушек и тоже будут делать аборт и страдать от бесплодия. Число аборт у подростков в России растет. Причем, как первобеременных, так и повторнобеременных. Три правила репродуктивного здоровья подростков, рекомендованные ВОЗ: предупреждение нежелательной беременности – использование надежных методов контрацепции,



предупреждение ИПП – использование презервативов, предупреждение отчаянных, необдуманных поступков – убеждения и здравый смысл.

Послеабортные риски – риски недонашивания ребенка, преждевременных родов в 22–32 недели, преждевременного излития вод, рождение маловесного младенца, приращение плаценты, эндометриоза, повторного аборта.

Наиболее актуальные вопросы функционирования ВРТ в современном Казахстане стали предметом обсуждения на дискуссионных площадках до официального начала конгресса. Международный центр клинической репродуктологии «Персона» организовал проведение круглого стола «Суррогатное материнство и донорство половых клеток. Нерешенные проблемы». Институт репродуктивной медицины провел длительный мастер-класс «Контроль качества и стандартизации в лаборатории андрологии. Ав-

томатизированный анализ изображений в лаборатории андрологии. Оптимизация процесса витрификации яйцеклеток в лаборатории ВРТ. Перспективы».

В течение второго дня конгресса проходили оживленные дискуссии по основным направлениям работы конгресса. Самым популярной темой для участников конгресса логично стала тема «Проблемы ВРТ». Дискуссия на специальной секции продолжалась почти весь день. В ее рамках прошел международный симпозиум «Роль эндометрии в

успехе ВРТ» и пленарное заседание «Проблемы ВРТ».

О здоровье мужчин в нашем обществе не принято говорить. И даже когда речь идет о репродуктивном здоровье, то разговоры исключительно вокруг женщин. Хотя понятно, что ни о какой репродукции не может быть и речи, если в ней не участвует мужчина. Научно доказано: в Казахстане почти в 50% случаев бесплодия обусловлено патологией репродуктивной системы мужчины. В 25% имеет место комбинированное бесплодие. **О современных методах диагностики, позволяющих установить основные причины бесплодия и определить методы его лечения, дискутировали специалисты на специальной секции конгресса: «Современные проблемы мужского бесплодия».**

На тему мужского здоровья в этот раз решили высказаться не только урологи, но и специалисты других профилей: эмбриологи, эндокринологи, андрологи, сексологи.



Бесплодный брак – серьезная медико-социальная проблема. Почти в половине случаев бесплодие обусловлено патологией репродуктивной системы мужчины и только в четверти – бесплодие носит комбинированный характер.

«Мужское здоровье можно без всякой натяжки назвать темой государственного масштаба. Оно напрямую влияет на демографическую ситуацию в стране», – считает Вячеслав Локшин.

Врачи в последние годы все чаще называют угрожающую цифру: процентное соотношение женского и мужского бесплодия составляет 30 к 70. И если раньше в том, что в семье нет ребенка, винили женщин, то сегодня все чаще проблема – в мужчине. По результатам других исследований, только 10% мужчин, имеющих сексуальные проблемы, обращаются за консультацией к специалистам. Остальные 90% ставят на своей личной жизни крест.

Известный российский доктор, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Сафар Гамидов рассказал на заседании секции об индивидуальных подходах к лечению мужского фактора бесплодия.

Доктор наук, профессор кафедры урологии Казахского медицинского университета непрерывного обучения Тамерлан Хусаинов представил слушателям проблему гиперпролактинемии как междисциплинарную с соответствующими решениями.

Доктор наук, клинический эмбриолог и андролог, глава фирмы Elnat Reproduction (Израиль) Элиэзер Гирш сделал сообщение о применении ЭКО у мужчин со спинномозговой травмой.

Казахстанским врачам тоже было о чем рассказать зарубежным коллегам. В стране не только работает 22 высокотехнологичных центра ЭКО, но и на современном уровне развивается эндовидеохирургия, андрология, медицинская генетика, эмбриология, гормональные мето-

ды диагностики и лечения, регистрируются новые лекарственные препараты.

Одна из инициатив казахстанских врачей, озвученных на конгрессе, – углубленная диспансеризация 14-летних подростков с целью оценки их репродуктивной функции. Обязательный осмотр мальчиков детскими урологами-андрологами позволяет разработать в случае необходимости индивидуальные программы своевременного лечения.

Казахстанские эксперты в области репродуктивной медицины говорили как о непосредственных лечебных проблемах и стратегиях, так и рассматривали применение новых технологий. Доктор наук, профессор кафедры урологии Казахского медицинского университета непрерывного обучения Тамерлан Хусаинов сделал доклад «Рациональная АБ терапия при репродуктивной дисфункции у мужчин». Доктор, врач уролог-андролог Института репродуктивной медицины (ИРМ) Роман Безруков выступил на тему: «Новые технологии в лечении мужского бесплодия», а врач уролог-андролог ИРМ Чингиз Нугманов – на тему: «Пути устранения сексуальной дисфункции, как фактора мужского бесплодия».

Врачи констатируют, что среди причин мужского бесплодия на первые позиции выходят эндокринные и сосудистые нарушения после воспалительных урологических заболеваний предстательной железы. Здоровье мужчины зависит от его образа жизни. В частности, огромную роль в поддержании способности мужчины к зачатию ребенка играет питание. Очень важен ритм жизни. Присоединяясь к ранее высказанному проф. Радзинским мнению, эксперты также говорили о высоком уровне загрязнения окружающей среды, особенно воды и почвы, который приводит к выработке стрессовых гормонов и нарушению обмена веществ. Кроме того, приобретенные в молодости инфекционно-воспалительные заболевания создают проблемы как мужчинам, так и женщинам.

В последний день работы конгресса, при поддержке компании ORIGIO был проведен мастер-класс «Актуальные вопросы клинической эмбриологии», на котором врачи представили в фойе конференц-зала восемь постерных докладов.

Новейшие медицинские разработки демонстрировались на выставке в фойе бизнес-центра. Это позволило участникам заседаний не только обсудить теоретические аспекты проблем и достижений ВРТ, но и познакомиться с лучшими образцами диагностического и лечебного оборудования.

Участники мероприятия подвели результаты работы конгресса и приняли подготовленную за три дня и откорректированную по итогам последней дискуссии резолюцию 5 ноября на заключительном пленарном заседании.

Несмотря на кажущуюся сложность методик, мировые и казахстанские специалисты накопили значительный опыт использования вспомогательных репродуктивных технологий в клинической практике. Врачи признают, что неразрешимых проблем, связанных с лечением бесплодия, практически не осталось, и даже в самой непростой ситуации есть шанс подобрать услугу, которая поможет пациентам рано или поздно воплотить мечту о рождении ребенка в жизнь. Главное – с вниманием отнестись к выбору клиники и не терять веру в успех.

**Организатор конференции – Казахстанская ассоциация репродуктивной медицины (КАРМ). Ассоциация создана в 2008 году по аналогии с существующими в странах СНГ и Европе и объединяет специалистов акушеров-гинекологов, андрологов, эмбриологов, генетиков, занимающихся лечением бесплодного брака. КАРМ – ассоциированный член Европейского консорциума репродукции человека. С 2009 года издает научно-практический ежеквартальный журнал «Репродуктивная медицина».**

**Генеральный спонсор конференции – компания «Р-Фарма». ■**

*Подготовила  
Валентина Владимировская*

# Берегите женщин



Принято считать, что мужчин надо беречь, а женщины – более выносливы. Но от болезней сердца и сосудов, являющихся причиной почти половины смертей в структуре общей смертности в Европе, умирают, как выяснилось, больше женщин, чем мужчин. Женщины чаще, чем мужчины умирают от инсульта и немного чаще – от ишемической болезни сердца. С целью донести это до врачей, один из неординарных российских профессоров облетела 10 городов Казахстана, где провела мастер-классы с коллегами практиками (более 1000 врачей) и участвовала в некоторых телевизионных передачах о здоровье. Мы поговорили с Викторией Мычка о женщинах и принципиальных подходах в их лечении в «бальзаковском возрасте», о ее исследованиях и патентах.

Вместительный конференц-зал заполнен врачами. Вот появляется профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Виктория Мычка, доступно рассказывает врачам о малоизвестных или вовсе неизвестных фактах медицинской науки и инновационной практики.

## Берегите женщин

В Европе от сердечно-сосудистых заболеваний, по последним данным, умирают 55% женщин и 43% мужчин.

Причем, женщина может умереть от первого сердечного приступа в 50% случаев, мужчина – в 30% случаев. Из выживших женщин более трети – 38%, умирают в течение первого года, среди мужчин таких только четверть.

Сахарный диабет для женщин гораздо более опасен, чем для мужчин. Смертность женщин с сахарным диабетом (СД) в 3–7 раз выше по сравнению с женщинами, не страдающими этой болезнью, а мужчин – только в 2–4 раза выше. СД среди факторов риска заболевания занимает 7-ое место у женщин и 21-ое у мужчин. У мужчин с СД внезапная смерть случается на 50%, а у женщин с СД – на 300% чаще, чем у лиц соответствующего пола и возраста без СД.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют в женской смертности. Они – причина почти четверти (24%) смертей. Они – опаснее рака молочной железы, который считался убийцей женщин №1 (3%).

Сердечно-сосудистые заболевания у женщин имеют особенности. Они развиваются на 10–12 лет позже, чем у мужчин, ассоциированы с наступлением менопаузы, протекают атипично, позднее проявляются клинически. Это – чаще безболевые ишемии. Для ССЗ неинвазивные методы диагностики ненадежны.

Женское сердце отличается от мужского. Его особенности в том, что женское сердце бьется чаще, чем мужское, в среднем на 8–10 ударов, вес его меньше на 10–15%, мышечный слой тоньше, диаметр коронарных артерий меньше. Во время сокращения женское сердце потребляет кислорода на 30% меньше.

Американская ассоциация сердца в 2004 году создала в США инициативу «Go Red for Women» с целью повысить осведомленность о ССЗ у женщин, проводить мероприятия и обучение по выявлению и снижению факторов риска ССЗ среди женщин.



Европейское общество кардиологов в 2005 году создало аналогичную инициативу «Women at Heart» с целью привлечь внимание врачей к возрастанию проблемы и недооценке ССЗ у женщин, а также – для улучшения подходов к ведению женщин с риском ССЗ в клинической практике.

В 2007 году был создан консенсус европейских кардиологов и гинекологов. С 2007 по 2010 год Европейское кардиологическое общество (ESC) проводило исследование по изучению состояния здоровья Европы. В результате было разработано 9 пакетов документов, посвященных ССЗ.

Целью пакета №6 было улучшение понимания, диагностики и лечения ССЗ у женщин. Резюме пакета содержало факты, касающиеся женщин и исследований ССЗ. В нем говорилось о том, что ССЗ – лидирующая причина смерти среди женщин (55% в Европе). Женщины заболевают на 10 лет позже, чем мужчины и риск возрастает с наступлением менопаузы из-за дефицита гормонов яичников, что способствует развитию артериальной гипертензии (АГ), СД 2-го типа, дислипидемии, центрального ожирения и метаболического синдрома (МС). Женщины недостаточно представлены в исследованиях по ССЗ. В 62 рандомизированных клинических исследованиях (2006–2009 годы), принимали участие 380 891 человек и только 127 716 из них – женщины (33,5%). В каждом исследовании представлено от 15% до 60% женщин. Только половина клинических исследований проводили анализ результатов в зависимости от пола. Недостаточно представлены женщины при изучении холестерина снижающей терапии, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В 2007 году создан Консенсус российских кардиологов и гинекологов. Позже, в 2010 году стартовала программа «Женское сердце» (ВНОК).

### **ЦЕЛЬ программы Женское Сердце:**

- Сформировать приверженность здоровому образу жизни и регулярной профилактики ССЗ среди женского населения России разных возрастных групп.
- Добиться согласия между главными специалистами – гинекологами и терапевтами/кардиологами городов (областей) о сотрудничестве в плане профилактики ССЗ у женщин.
- Привлечь научных работников, специалистов управления здравоохранения, управления по социальной политике для актуализации проблемы среди врачей и женского населения.
- Проведение междисциплинарных конференций, посвященных вопросу защиты здоровья девушек подростков, молодых женщин в репродуктивном периоде и женщин в перименопаузе, с участием докторов обеих специальностей.

Для реализации этой цели в рамках Акции проводились:

1) образовательные семинары для врачей по современным аспектам профилактики, диагностики и лечения ССЗ;

2) образовательные мероприятия и бесплатное профилактическое обследование горожан с определением уровней основных факторов риска, оценкой суммарного кардиоваскулярного риска, предоставлением рекомендаций врачами-участниками Акции и, при необходимости, выдача направления в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) для углубленной оценки состояния здоровья.

Акция проходила в течение 2-х дней: 1-й день был посвящен образованию врачей, 2-й день – скринингу и образованию женского населения. Образовательная программа включала лекции ведущих ученых России, специалистов кардиологов, гинекологов

и психологов в области изучения ФР и ССЗ каждого возрастного периода жизни женщины: подросткового, репродуктивного, пери- и постменопаузы.

Врачи получали специально подготовленные для этой акции печатные материалы – рекомендации, монографию ЖЕНСКОЕ СЕРДЦЕ, содержащие информацию о ФР ССЗ у женщин разных периодов жизни, методах их модификации, об особенностях патогенеза, клиники и лечения ССЗ у женщин. Также подготовлены слайд-презентации для местных врачей, посвященные здоровому образу жизни и устранению ФР ССЗ. Главным специалистам и представителям органов здравоохранения и власти с целью разработки стандартов для обсуждения предлагались алгоритмы ведения женщин разного возраста совместно кардиологами и гинекологами.

Второй день – выходной – был ориентирован на женское население. В течение всего дня женщины имели возможность бесплатно пройти краткое обследование, объем которого вполне достаточен для выявления основных ФР ССЗ (взвешивание, определение индекса массы тела, измерение окружности талии и бедер, экспресс-анализы крови на глюкозу и холестерин, измерение уровня АД, для женщин перименопаузального возраста – остеоденситометрия).

Кроме того, в течение дня проводились лекции-школы кардиологом, гинекологом и психологом для посетительниц разных возрастных групп, которые содержали информацию о ФР, их выявлении, методах их модификации, определении степени ССР и путях его снижения с учетом особенностей женского организма. После лекции всем выдавались вспомогательные печатные материалы для повышения знаний в области профилактики ССЗ и методах самоконтроля. Это брошюра по здоровому образу жизни, особенностям питания

и физических нагрузок для женщин различных возрастов, о методах снижения ССР, способах и целях ее коррекции с дневником контроля АД, информационные материалы о вредном влиянии курения, злоупотребления алкоголем на ССС и репродуктивную функцию.

Всего было проведено мероприятий в более чем 20 городах (посетили 6000 врачей, 30 000 населения). Кроме того, более чем в 30 (посетили 4000 врачей) городах проводились однодневные междисциплинарные конференции для врачей терапевтов, кардиологов, гинекологов, эндокринологов, урологов и др. специальностей в форматах – ЖЕНСКОЕ СЕРДЦЕ. Также проводились образовательные программы для врачей и населения с использованием инновационных технологий (телемост, вебинары, программы по Интернету охват более 220 городов, 180 000 врачей) и образовательные программы для женского населения с использованием кабельного телевидения (охват 5 млн).

В марте 2011 года програм-

ма «Женское сердце» получила 2-ую премию на конкурсе Европейского общества кардиологов и Всемирной федерации сердца (авторы: В.Б. Мычка, Р.Г. Оганов, Н.Ф. Герасименко). В мае 2011 года программа «Женское сердце» была признана лучшим социальным медицинским проектом года. Получена Национальная премия в области кардиологии – «Пурпурное сердце».

### Специфические факторы риска ССЗ у женщин

Специфическими факторами риска ССЗ у женщин являются преэклампсия, задержка роста плода, диабет беременных, артериальная гипертензия беременных, синдром поликистозных яичников, невынашивание беременности, гипозрогенемия (бесплодие, аменорея) гипоталамического происхождения, искусственное прерывание беременности, преждевременная, в том числе, хирургическая, до 45 лет, менопауза, менопауза своевременная, климактерический синдром. Это повышает риск развития СД – в 3 раза, ССЗ (ИБС,

острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – в 2 раза, в 3–4 раза – АГ.

В 2009 году был разработан консенсус по материалам 8-го заседания Рабочей группы Международного общества по менопаузе «Старение, менопауза, сердечно-сосудистые заболевания и заместительная гормональная терапия (ЗГТ)», прошедшего в Пизе, Италия. В соответствии с ним «... результаты некоторых эпидемиологических исследований показали, что у женщин с тяжелыми климактерическими проявлениями, особенно с приливами, повышается риск развития гипертензии и сердечно-сосудистый риск в целом. Если это так, выявляется еще одна группа женщин с высоким сердечно-сосудистым риском, требующая наблюдения и лечения».

Особенности факторов риска ССЗ у женщин в перименопаузе. В отличие от мужчин у женщин чаще выявляются множественные факторы риска ССЗ: абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия (низкий уровень липопротеинов высокой плот-





ности (ЛПВП), высокий уровень триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности), артериальная гипертензия, инсулинорезистентность или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), характеризующие так называемый «постменопаузальный метаболический синдром».

Распространенность висцерального типа ожирения с ИБС среди женщин достигает 70%, среди мужчин – 46%.

Исследование EUROASPIRE. Выявляемость метаболического синдрома:

	NCER-АТРИП	IDF
У женщин	56%	72%
У мужчин	40%	59%

В менопаузе, еще задолго до наступления менопаузы у женщины резко снижается уровень прогестерона, а уровни тестостерона и эстрорадиола остаются на верхней границе нормы. Однако, их показатели высоки относительно низкого уровня прогестерона. Это ведет к висцеральному ожирению, дисфункции эндотелия, РААС и СНС, развитию МС, АГ, дислипидемии, гипергликемии и, таким образом, атеросклерозу.

Медицинское вмешательство требуется при симптомах и нарушениях, связанных дефицитом эстрогенов. Уже в возрасте около 40 лет у женщины могут появляться проявления климактерического синдрома: вазомоторные симптомы, нарушение сна, изменение настроения, повышение АД, нарушение ритма сердца, висцеральное ожирение. Позднее, с наступлением менопаузы и прогрессирующим дефицитом эстрогенов начинаются процессы развития атеросклероза, остеопороза и другие, что в дальнейшем приводит к ишемической болезни сердца, ОИМ, ОНМК, переломам конечностей.

### Ведение женщин

Достаточная секреция эстрогенов у здоровых женщин сохраняется до 35 лет, а затем начина-

## Основные механизмы защитного влияния женских половых стероидов на сердечно-сосудистую систему

Влияние эстрогенов	Влияние прогестерона
На липидный профиль: снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, липопротеина (а) и аполипопротеина В, повышение уровня ХС ЛПВП	Снижение пролиферации гладкомышечных клеток коронарных артерий
На функцию эндотелия: подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосуда в ответ на ее повреждение; противовоспалительное и антиоксидантное действие; увеличение продукции простациклина и оксида азота; блокада кальциевых каналов	Блокада медленных кальциевых каналов
Повышает активацию РАСС	Уменьшение реабсорбции натрия в почках
Снижение уровня гомоцистеина	Снижение уровня ТГ и ХС ЛПОНП
Увеличение секреции инсулина и повышение чувствительности к нему	Снижение антитромбина III и концентрации фактора VIII
Регуляция СНС	Регуляция дифференцировки адипоцитов

ет постепенно снижаться. Таким образом, после 35 лет уменьшается защитное действие женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему. Согласно международным рекомендациям по ведению женщин, каждая женщина в 35 лет должна посетить 2-х врачей – терапевта/кардиолога и гинеколога.

Ведение женщин 35–45 лет включает наблюдение у врача, составление индивидуальной программы Здоровья, базовое обследование для оценки состояния здоровья, выявление факторов риска. Основные методы обследования ежегодно – личный и семейный анамнез, физический и гинекологический осмотр, общий анализ крови и липидный профиль, после 40 лет – анализ глюкозы. Необходимо оценить и стиль жизни, особенности питания, физическую и сексуальную активность, провести ЭКГ, денситометрию, маммографию, рентген легких. Специальные вопросы – контрацепция и планирование семьи.

В возрасте 46–55 лет расширяется список обследований. А специальными вопросами становятся

менопаузальная гормональная терапия и профилактика ССЗ.

Ведение женщин 56–65 лет включает решение специфических проблем: профилактику и лечение урогенитальных заболеваний, остеопении и остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний. Специальные вопросы – продолжение менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

Ведение женщин 66 лет и старше выдвигает на 1-й план поздние симптомы – остеопороз, приводящий к переломам позвонков и шейки бедра, ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), мозговые инсульты и преходящие ишемические атаки, болезнь Альцгеймера.

Воздействия общего характера с целью улучшения здоровья в 15–35 лет – это правильное питание, физическая активность, отказ от вредных привычек.

Воздействия с целью профилактики болезни в 35–60 лет и старше – это правильное питание с добавлением некоторых продуктов, откорректированные физические упражнения. По показаниям возможна гормональная фармакологическая терапия. Медикамен-

тозная профилактика включает мейданий. При наличии тех или иных заболеваний назначение соответствующей терапии с учетом патогенетических и гендерных особенностей.

Вредные привычки и факторы ССЗ у женщин имеют особенное значение. Так, у курящих женщин наблюдается развитие ранней менопаузы, чаще определяются более низкие значения эстрадиола в середине менструального цикла и в лютеиновой фазе, происходят изменения в обмене эстрогенов и

ИБС на 83% и сахарного диабета – на 91%.

Согласно Рекомендации АНА (Американская Ассоциация сердца) по профилактике ССЗ, здоровым женщинам до 65 лет не рекомендован прием Аспирина в целях профилактики ОИМ, а мужчинам уже после 45 лет рекомендован с этой целью.

Гиполипидемическая терапия у женщин эффективна в качестве профилактики ССЗ только при высоком СС риске (в сочетании с СД и явными признаками ате-

наступления менопаузы отмечено снижение риска ИБС на 30%, в среднем, независимо от дозы КЭЭ, типа терапии (моно-эстрогены, комбинированная терапия) и наличия факторов риска ССЗ по сравнению с теми, кто никогда не использовал эту терапию.

МГТ в ранней постменопаузе: датское исследование DOPS – 1006 женщин, средний возраст  $49,7 \pm 2,8$  лет, средняя продолжительность менопаузы 7 мес., ИМТ =  $25,2 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>, средний уровень АД = 130/81 мм рт.ст., курили 43% и рандомизация на тех, которые получали МГТ (n=502) или не принимали гормональные препараты (n=504). Женщины с интактной маткой принимали комбинированную МГТ (Э2+Пр), после гистерэктомии – монотерапию эстрогенами (Э2). Срок наблюдения – 16 лет. Через 16 лет наблюдения отмечалось снижение частоты первичной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) в группе приема МГТ на 52%. Частота злокачественных опухолей, рак молочной железы, случаи инсульта, венозного тромбоза, легочной тромбэмболии не росли.

Для сосудистых эффектов время начала МГТ является критичным фактором. Эстрогены обладают кардиопротективным эффектом только при отсутствии атеросклероза.

Рекомендации IMS 2013, 2016 года по гормональной терапии в постменопаузе. Общие принципы: МГТ – снижает риск ССЗ, положительно влияя на метаболический синдром, улучшая метаболизм липидов и углеводов, кардиопротективными эффектами, МГТ снижает риск СД и улучшает чувствительность к инсулину при ИР, МГТ снижает риск коронарного атеросклероза, инфарктов миокарда и СС смертности, МГТ эффективна в лечении тяжелых менопаузальных симптомов, МГТ эффективно снижает риск остеопороза и переломов. При условии первичного назначения МГТ до 60



усиление образования андрогенов в надпочечниках. В сигаретах присутствуют полиароматические гидрокарбонаты, потенцирующие образование белка Вах в ооцитах, потенцирующего апоптоз. Снижается овариальный резерв и развивается более ранняя недостаточность яичников. Некурящие женщины, подверженные «пассивному» курению дома, также чаще испытывают вазомоторные проявления.

В исследовании с участием 80 000 американских медсестер, «здоровый» образ жизни – отказ от курения, нормальный показатель индекса массы тела, умеренное потребление алкоголя, физическая активность выше среднего и сбалансированная диета, привели к снижению риска развития

росклероза). В качестве факторов риска ССЗ для женщин в отличие от мужчин более значимы низкий уровень ХС ЛПВП, высокий ХС ЛПНП и ТГ.

Да, «наши бабушки обходились без МГТ...», но сейчас женщина проживает треть жизни в менопаузе. В женском организме – более 400 органов-мишеней, имеющих рецепторы к половым гормонам. И эти органы – ЦНС, костная ткань, урогенитальный тракт, сердечно-сосудистая система, правильно функционируют, если нормально работают яичники.

Исследование WHI выявило, что у женщин, начавших прием МГТ в возрасте до 60 лет, смертность ниже на 30%. Среди женщин, начавших ГТ сразу после



# КАРДИОНАТ

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### мельдоний/ meldonium

#### Торговое название

Кардионат

#### Международное

#### непатентованное название

Мельдоний

#### Лекарственная форма

Капсулы 250 мг

#### Состав

Одна капсула содержит

*активное вещество* – мельдония дигидрат (триметилгидразиния пропионата дигидрат) в пересчете на дигидрат без адсорбированной влаги – 250 мг, *вспомогательные вещества*: крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), кальция стеарат, *оболочка капсулы*: титана диоксид (Е 171), желатин.

#### Описание

Твердые желатиновые капсулы №1 белого цвета. Содержимое капсул – белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом. Порошок гигроскопичен, допускается комкование.

#### Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний сердца. Прочие кардиотонические препараты. Мельдоний. Код АТХ С01ЕВ22

#### Фармакологические свойства

**Фармакокинетика** После приема внутрь быстро всасывается, биодоступность – 78%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема внутрь. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. Период полувыведения зависит от дозы и составляет 3-6 часов.

**Фармакодинамика** Кардионат – синтетический аналог гамма-бутиробетаина, подавляет гамма-бутиробетаин-гидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочку клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкофермента А. Кардиопротекторное средство, нормализующее метаболизм миокарда. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами.

#### Показания к применению

В комплексной терапии в следующих случаях:

- заболевания сердца и сосудистой системы: стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (I-III функционального класса NYHA), кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы;
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;
- пониженная работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

#### Способ применения и дозы

Применяют внутрь. Капсулу проглатывают, запивая водой. Лекарство можно применять до или после еды. В связи с возможным стимулирующим эффектом лекарства рекомендуют применять в первой половине дня.

#### Взрослые

*Заболевания сердца и сосудистой системы, нарушения мозгового кровообращения*

Доза составляет 500–1000 мг в день. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить на две разовые дозы. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

*Пониженная работоспособность, перенапряжение и период выздоровления*

Доза составляет 500 мг в день. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Продолжительность курса лечения составляет 4-6 недель. Курс лечения можно повторять 2-3 раза в год.

#### *Пожилые пациенты*

Пожилым пациентам с нарушениями деятельности печени и/или почек может быть необходимо уменьшить дозу мельдония.

#### *Пациенты с нарушениями деятельности почек*

Поскольку лекарство выводится из организма через почки, пациентам с нарушениями деятельности почек от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

#### *Пациенты с нарушениями деятельности печени*

Пациентам с нарушениями деятельности печени от легкой до средней степени тяжести следует применять меньшую дозу мельдония.

#### *Педиатрическая популяция*

Нет данных о безопасности и эффективности применения мельдония у детей и подростков в возрасте до 18 лет, поэтому применение этого лекарства детям и подросткам противопоказано.

#### Побочные действия

##### *Часто*

- аллергические реакции
- головные боли
- диспепсия

##### *Редко*

- повышенная чувствительность, аллергический дерматит, высыпания (общие/макулезные/папулезные), зуд, крапивница, ангионевротический отек, анафилактическая реакция
- возбуждение, чувство страха, навязчивые мысли, нарушение сна
- парестезия, гипестезия, шум в ушах, вертиго, головокружение, нарушение походки, предобморочное состояние, потеря сознания
- изменение ритма сердца, сердцебиение, тахикардия/синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, ощущение дискомфорта в груди/боли в груди
- колебания артериального давления, гипертензивный криз, гиперемия, бледность кожных покровов
- воспаление в горле, кашель, диспноэ, апноэ
- дисгевзия (металлический вкус во рту), потеря аппетита, рвотные позывы, тошнота, рвота, накопление газов, диарея, боли в животе
- боли в спине, мышечная слабость, мышечные спазмы
- поллакиурия
- общая слабость, дрожь, астения, отек, отек лица, отек ног, ощущение жара, ощущение холода, холодный пот
- отклонения в электрокардиограмме (ЭКГ), ускорение работы сердца, эозинофилия

#### Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухлях)
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность ввиду отсутствия достаточных данных о безопасности применения
- беременность и лактация, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период
- детский и подростковый возраст до 18 лет, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период

#### Лекарственные взаимодействия

Кардионат усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов.

Можно сочетать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими лекарственными средствами, диуретиками, бронхолитиками.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином,  $\alpha$ -адреноблокаторами, гипотензивными средствами и периферическими вазодилаторами.

#### Особые указания

Пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата.

Мельдоний не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

*Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами* Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

#### Передозировка

*Симптомы*: случаи передозировки Кардионата неизвестны. Препарат малотоксичен, при передозировке возможно усиление побочных реакций.

*Лечение*: симптоматическое. При значительной передозировке следует контролировать функцию печени и почек.

#### Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 4 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

#### Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

#### Срок хранения

3 года. Не применять по истечении срока годности.

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту.

#### Наименование и страна организации-производителя

ООО «Хемофарм», Российская Федерация

#### Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ОАО «Нишфарм», Российская Федерация

603950, г. Нижний Новгород,

ГСП-459, ул. Салганская, 7

тел.: (831) 278-80-88

факс: (831) 430-72-28

e-mail: med@stada.ru

#### Наименование и страна организации-упаковщика

ООО «Хемофарм», Российская Федерация

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

Представительство АО «Нишфарм» в РК

050043, Республика Казахстан,

г. Алматы, мкр. Хан-Танири, 55б

тел.: (727) 2222-100

факс: (727) 398-64-95

e-mail: almaty@stada.kz

лет и длительности менопаузы не более 10 лет.

Окно терапевтических возможностей и показания к первичному назначению МГТ: целесообразно назначение МГТ в возрасте 45–60 лет (при своевременном наступлении менопаузы) и не позднее 10 лет после менопаузы. Ранняя (до 45 лет) или преждевременная (до 40 лет) менопауза, климактерический синдром, урогенитальные расстройства и профилактика остеопороза являются независимым показанием к назначению МГТ.

Результаты собственных исследований эстрадиол + дрсп в течение 12 месяцев также свидетельствуют о снижении веса женщин на 3 кг, уменьшении объема талии – на 2 см, уменьшении симпатикотонии, уровня тревоги, депрессии, ТИМ, улучшении микроциркуляции ( $p < 0,05$ ). Прием МГТ способствовал нормализации уровня влажности кожи, улучшению барьерной функции кожи – увеличение толщины на 10–20%, улучшению качественных и количественных характеристик кожного коллагена (при раннем начале лечения повышение его содержания отмечается уже в первые 6 месяцев), гидратации соединительнотканых структур дермы, заметному уменьшению мелких морщин и замедлению их формирования.

### Лекарственные средства и препараты

Врачебная аудитория получает от профессора исчерпывающие рекомендации. Мельдоний в профилактике и лечении ССЗ активирует эндотелиальные ацетилхолиновые рецепторы и индуцирует синтез NO: вазодилатацию, снижает ОПСС и тромбообразование (снижает агрегации тромбоцитов и повышает эластичность эритроцитов, повышает микроциркуляцию и снижает окисление липидов как субстрата атеросклеротической бляшки). Он также снижает ок-

сидативный стресс и транспорт СЖК, переключает окисление СЖК на глюкозу.

Эффекты Мельдония: улучшает перфузию миокарда и головного мозга, снижает проявления астено-невротического синдрома, уменьшает оксидативный стресс и улучшает функцию эндотелия сосудов, систолическую и диастолическую функцию миокарда левого желудочка и повышает эффективность антигипертензивной терапии.

Результаты лечения Мельдонием больных с СД 2 типа: уменьшает образование и накопление продуктов перекисного окисления липидов, улучшает тканевой обмен кислорода: уменьшает интенсивность тканевого потребления кислорода на 37,5% ( $p < 0,001$ ) и увеличивает скорость восстановления напряжения кислорода в тканях на 66,7% ( $p < 0,001$ ), снижает уровень глюкозы натощак на 11,9%, постпрандиальной – на 8,7%, HbA1c – на 9,4%, уменьшает содержание триглицеридов в крови на 26,09% ( $p < 0,01$ ) и ЛПОНП на 26,62% ( $p < 0,05$ ), снижает показатели МАУ на 31,8% ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследований с Кардионатом подтверждают и дополняют наши представления о Мельдонии, как корректоре метаболизма, способствующему повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению качества жизни у больных ИБС, ХСН, СД, хорошо комбинирующемуся с другими медикаментами. Применение этого препарата у женщин в менопаузе сравнимо по своей эффективности с МГТ в отношении кардиопротекции, положительных метаболических изменений и уменьшения выраженности климактерических симптомов. В отличие от МГТ мельдоний снижает агрегацию тромбоцитов и уровня фибриногена.

Артериальная гипертония у женщин имеет особое значение. При одинаковом уровне АД у

женщин СС риск выше в сравнении с мужчинами. Учитывая патогенетические особенности менопаузальной АГ, лечение целесообразно начинать с тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов (БАБ). При выборе БАБ необходимо отдавать предпочтение препаратам с высокой кардиоселективностью и безопасностью в отношении развития СД. Самым высокоселективным БАБ является бисопролол.

Бисопролол у больных сахарным диабетом не оказывает негативного влияния на углеводный обмен [Janka H.U., 1986], не увеличивает риск гипогликемии [Janka H.U., 1986], не маскирует проявления гипогликемии [Viberti G.C. et al., 1980], не замедляет восстановления уровня глюкозы после гипогликемии [Wright A.D. et al., 1979] и не оказывает негативного эффекта на обмен липидов [Fothz G. et al., 1986].

Кроме того, необходимо назначать безопасные дозы тиазидных диуретиков, каковыми являются 12,5 и 25 мг, что доказано в целом ряде крупномасштабных многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях.

Бисоптад Плюс – это рациональная комбинация, состоящая из Бисопролола и Гидрохлортиазида компании «STADA CIS», (Германия), таблетки – 5 мг/12,5 мг №30 и таблетки – 10 мг/25 мг №30.

В заключение мастер-класса Виктория Мычка напоминает врачам о том, что необходимо выяснять терапевту о гинекологическом анамнезе. Это – менструальный цикл (наличие, регулярность), беременность (течение, АГ, СД, невынашивание беременности, эклампсия), роды (сведения), аборт, контрацепция, гинекологические заболевания, менопауза, климактерический синдром. ■

Подготовила  
Валентина Владимировская



# Роль магния при физиологической беременности: контраверсии и доказательства



**Г.Б. Дикке** – д.м.н., профессор  
Российский университет дружбы народов, г. Москва

**Профилактические меры по предотвращению дефицита магния как на этапе подготовки к беременности, так и во время гестации, начиная с самых ранних ее сроков, позволят оптимизировать течение беременности, избежать некоторых осложнений и улучшить исходы для плода и новорожденного.**

**Ключевые слова:** физиологическая беременность, дефицит магния, осложнения беременности, влияние на плод.

G.B. Dikke – MD, Professor

Russian University of People's Friendship, Moscow

## **Role of magnesium in physiological pregnancy: contrversions and proofs**

Preventive measures to prevent magnesium deficit at the stage of preparation to pregnancy as well as during gestation starting from its early terms will allow optimizing the course of pregnancy, avoiding some complications and improving outcomes for the fetus and the newborn.

**Keywords:** physiological pregnancy, magnesium deficit, pregnancy complications, effect on fetus.

Рациональное, сбалансированное питание беременной женщины составляет основу для вынашивания плода и рождения здорового ребенка [1]. Среди отклонений элементного статуса населения недостаточность магния занимает одну из лидирующих позиций [2].

**Влияние дефицита магния на течение беременности.** Магний является стабилизатором процессов митоза и мейоза, что является залогом формирования генетически здорового эмбриона. Нарушение процессов митоза и мейоза на этапах эмбриогенеза в ранние сроки беременности приводит к формированию спорадических (случайных) генетических аномалий эмбриона (трисомии, микроделеции, транслокации хромосом и др.) и является причиной более 85% случаев невынашивания беременности ранних сроков [3–5]. Также магний совместно с пиридоксином принимает участие в обмене фолатов и обезвреживании гомоцистеина, поэтому при

отсутствии магния и пиридоксина влияние фолатов может быть снижено [6].

Во многих процессах онто- и эмбриогенеза апоптоз играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза. Нарушение процесса апоптоза в эмбриогенезе может привести к задержке развития плода, внутриутробной гибели, врожденным уродствам [7].

В 12–16 недель продолжается плацентация, в 16–20 недель происходит вторая волна инвазии трофобласта, а к 20-й неделе окончательно формируется плацента, и в дальнейшем происходит созревание органов и систем плода. Все эти процессы требуют создания новых клеток, что обеспечивается различными биохимическими процессами.

Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния. Это обусловлено высокой концентрацией митохондрий в плаценте, которая является

центром энергетического метаболизма, важного как для плода, так и для материнского организма. Основное количество магния в клетках и в митохондриях связано в стабильные комплексы с молекулами аденозинтрифосфата (АТФ). Постоянный гармоничный рост плацентарной ткани с выделением множества белков является результатом тонкой балансировки между клеточной пролиферацией и апоптозом. Нарушение баланса между этими двумя процессами приводит к возникновению патологии плаценты и дефектам развития эмбриона. При дефиците магния происходит инактивация этих белков и ингибирование физиологически нормального апоптоза, снижение активности щелочной фосфатазы в плаценте, что отрицательно сказывается на метаболизме фосфатов, транспорте IgG, везикулярном транспорте, что, в свою очередь, приводит к усилению апоптоза и уменьшению пролиферации плацентарной ткани.

В литературе имеется значительное количество работ, показывающих, что дефицит магния связан с повышением уровня каспазы, одной из главных эндонуклеаз, маркирующих апоптоз [8, 9].

Как показывает анализ аннотированных генов человеческого генома, в организме человека существует не менее 500 магний-зависимых белков. В частности, магний необходим для функционирования более 300 ферментов, в т.ч. ферментов энергетического метаболизма, включая ферменты синтеза АТФ [10].

Магнийсодержащие ферменты и свободные ионы  $Mg^{2+}$ , кроме поддержания разнообразных энергетических и пластических процессов, обеспечивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов [11, 12], участвуют в регулировании осмотического баланса, синтеза ряда нейропептидов головного мозга, и в частности синтеза и деградации катехоламинов и ацетилхолина [13, 14], являющихся наиважнейшими медиаторами физиологической реакции на стресс. Таким образом, магний – это важнейший элемент многих биохимических процессов, поэтому при его дефиците любой этиологии профилактический прием препаратов магния является по своей сути этиопатогенетическим лечением.

В экспериментальном исследовании на мышцах было доказано, что гипомagneмия вызывает плацентарные нарушения, аномалии плода и младенческую смертность. Чем больше дефицит магния, тем более выраженные нарушения и меньше жизнеспособных плодов [15].

В III триместре беременности происходит интенсивный рост и созревание плода. Проблемы, с которыми приходится сталкиваться в этот период: плацентарная недостаточность и гестационные осложнения, такие как гипертензия, преэклампсия, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет и т.д.

Магний является природным антагонистом кальция и регулятором сосудистого тонуса, артериального давления и периферического крово-

обращения. Он также активизирует АТФазу – важнейший фермент для функционирования клеточной мембраны и источник энергии для Na-K-насоса [9].

Дефицит магния повышает риск артериальных и венозных тромбозов [16, 17]. Кроме того, низкий уровень витамина  $B_6$  (синергиста магния) является фактором риска венозных тромбозов. Так, в исследовании, которое проводилось в течение 4 лет в когорте из 757 пациенток, измерялись уровни пиридоксальфосфата плазмы (ПФП). Оказалось, что у пациенток с уровнем ПФП 21,7 нмоль/л и менее в 2 раза выше риск тромбозов, а у пациенток с уровнем ПФП 23,3 нмоль/л и менее в 1,8 раза выше риск рецидива тромбоза.

Учитывая тот факт, что при дефиците одного из этих нутриентов развивается и дефицит второго, риск тромбозов увеличивается еще больше [19].

**Частота магниевых дефицита в популяции и среди беременных женщин.** По данным проведенного в Германии исследования, включившего 16 000 человек, распространенность гипомagneзии в общей популяции составляет 14,5%, а субоптимальный уровень магния обнаружен у 33,7% [2]. Согласно недавно опубликованным данным, 30% россиян получают в день менее 70% от суточной потребности железа и магния [20]. Еще более тревожны показатели среди беременных женщин: по данным двух многоцентровых исследований, проведенных в 2012 г. (MAGIC-1 с участием 1130 беременных женщин в 10 городах России) и 2013 г. (MAGIC-2 – 2117 беременных женщин в 12 городах), магниевый дефицит был выявлен у 81,2 и 80,9% соответственно [20, 21].

Физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет 400 мг/сут. (5 мг на 1 кг веса), при этом реальное суточное поступление магния в организм с пищей в 2 раза ниже необходимого [20].

**Клинические проявления дефицита магния во время беременности.** Гипомagneзия во время

беременности приводит к гипотрофии плода из-за недостаточной передачи магния от матери к плоду через плаценту, а также из-за нарушения объема циркулирующей плазмы и необходимости синтеза белка. Кроме белковой недостаточности, дефицит магния у плода приводит к нарушению энергообмена клеток и к усилению трансмембранного обмена. Это может быть причиной внутриутробных аномалий развития (прежде всего связанных с соединительной тканью – пороки сердца, суставов и др.), стигм. У новорожденных появляются судороги и даже имеет место синдром внезапной смерти у младенца. В более позднем возрасте наблюдается отставание в физическом и психическом развитии и учебе, сложности поведения у ребенка [22].

Повышенная потребность в магнии при беременности возникает не только по причине роста плода, но и в силу определенных изменений в организме женщины. Это – увеличение массы матки от 100 до 1000 г, увеличение общей массы крови из-за роста количества эритроцитов на 20–30%, увеличение молочных желез, высокий уровень эстрогенов, повышение уровня альдостерона [23].

Тканями, наиболее зависящими от магния, являются ткани, имеющие максимальную плотность митохондрий, – плацента, матка, мозг, миокард и несколько меньше – мышечная ткань. Вследствие недостатка магния у матери могут возникать тетания (судороги скелетных мышц, чаще ног) и спазмофилии, раннее старение плаценты с образованием петрификатов, обменные нарушения (гестационный сахарный диабет, гиперинсулинемия, нарушение обмена оксалатов) и гестационные осложнения (плацентарная недостаточность, выкидыши и преждевременные роды, гиперальдостеронизм и гипертензия, преэклампсия и эклампсия) [24].

Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния.



Это обусловлено высокой концентрацией митохондрий в плаценте, которая является центром энергетического метаболизма, важного как для плода, так и для материнского организма

Магний служит естественным антистрессовым фактором, тормозит развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе, снижает чувствительность организма к внешним воздействиям за счет уменьшения высвобождения адренкортикотропного гормона и выработку кортизола и адреналина за счет подавления стимуляции гиппокампом.

В нейронах кальций и глутамат являются возбуждающими веществами, а в избытке – токсичны. Они активируют рецептор NMDA (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат).

В долгосрочной перспективе это повреждает нейроны и в конечном итоге приводит к гибели клеток. Магний же защищает NMDA от действия токсинов. Кроме того, магний предотвращает попадание гормонов стресса в мозг через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает активацию нейропротектора глицина.

Другие значимые нарушения в органах и системах организма при

дефиците магния и их клинические проявления представлены в таблице 1.

Своевременное восполнение дефицита магния при физиологическом течении беременности позволяет минимизировать влияние стресса, обусловленного беременностью, повысить способность противостоять ему и предотвратить развитие осложнений [27].

**Причины дефицита магния в организме беременных женщин и группы риска [22]:**

- **Начальный дефицит магния.** Группа риска: несбалансированное питание, юные первородящие, женщины с дефицитом витаминов группы В.
- **Повышенная потеря магния.** Группы риска: женщины более 3 месяцев, получавшие КОК до наступления беременности, получающие диуретики (за исключением калийсберегающих), испытывающие хронический нервный или физический стресс, рвота беременных в первом триместре.
- **Возрастание потребности в магнии во время беременности.** Группы риска: беременные с синдромом потери плода, преэклампсией, гипотрофией плода, преждевременными родами в анамнезе; беременные

с гипертонической болезнью, метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, сахарным и гестационным диабетом.

Три проблемы в медицине, которые решают соли магния:

- Применение **сульфата магния** как токолитика (в настоящее время отрицается) и средства для лечения преэклампсии [28].
- Применение **хлорида магния** в растворах для внутривенных инфузий с целью купирования urgentных ситуаций [29].
- Профилактическое применение **органических солей магния** (перорально) для нутриентной поддержки и оптимизации рационального питания [30].

В настоящее время считается, что сульфат магния не является токолитиком и дает много осложнений. Высказываются даже категорические мнения, что его употребление недопустимо при преждевременной родовой деятельности [31].

Кроме того, есть доказательства, что высокие курсовые дозы сульфата магния связаны с увеличенной детской смертностью [32].

Сульфат магния не восполняет дефицит магния в организме [33].

Не применяется в развитых странах по этическим соображениям из-за выраженной болезненности в

Таблица 1. Значимые нарушения в органах и системах организма и их клинические проявления при дефиците магния [25, 26]

Нарушения	Клинические проявления
Повышение нервной возбудимости мышечной клетки	Избыточность процессов сокращения по отношению к процессам расслабления (судороги конечностей)
Повышение возбудимости кардиомиоцитов	Нарушение сердечного ритма (тахикардия, экстрасистолия), боли в сердце во время физических нагрузок
Повышение возбудимости клеток гладкой мускулатуры сосудов	Резкие перепады артериального давления, головная боль, утомляемость, апатия, повышение риска бронхоспастических состояний
Нарушение баланса нейропептидов	Раздражительность, тревожность, приступы страха, плаксивость, иногда депрессия
Нарушение кровообращения в сосудах мозга	Частые головные боли, головокружения
Повреждения нейронов	Нарушение памяти, способности к концентрации внимания
Нарушение циркадных процессов синтеза мелатонина и процессов возбуждения и торможения в нервной системе	Инсомния, сонливость в дневное время, ночные кошмары, разбитость по утрам
Нарушение процессов производства и потребления энергии	Мышечная слабость, нервное истощение, общая утомляемость, синдром хронической усталости

месте введения, реальной угрозы абсцедирования [33].

Препаратами выбора для долговременной профилактики и лечения дефицита магния являются лекарственные формы для приема внутрь. При этом органические соли магния (магния цитрат, магния пидолат, магния лактат и др.) значительно лучше усваиваются, легче переносятся пациентами, реже дают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, лучше восполняют дефицит магния [34].

Препараты, содержащие магний, необходимо сочетать с пиридоксином (витамин В<sub>6</sub>), поскольку они являются синергистами и лучше усваиваются, а частота дефицита витамина В<sub>6</sub> аналогична дефициту магния [25].

В связи с доказанной высокой распространенностью дефицита магния у беременных женщин в рутинной практике необходима своевременная оценка наличия или отсутствия дефицита магния у женщин, обращающихся за акушерско-гинекологической помощью и при постановке беременных на учет [27].

**Методы изучения витаминного статуса организма [35].**

1. Общеклиническое обследование и выявление микросимптомов витаминной недостаточности (гиповитаминозов):

- Раздражительность.
- Тревожность.
- Утомляемость, бессонница.
- Судороги и высокая судорожная активность.
- Себорейный дерматит.
- Выпадение волос.
- Ломкость ногтей.
- Масталгия.

Для объективной оценки симптомов и тяжести гипомagneмии используется опросник (табл. 2).

2. Физиолого-биохимические тесты (прямые и функциональные)

**Содержание магния в сыворотке крови:** 0,8–0,85 ммоль/л (выше 17 мг/л) – норма; 0,5–0,84 ммоль/л (12–17 мг/л) – умеренная недостаточность магния; 0,5 ммоль/л (ниже 12 мг/л) – тяжелый дефицит магния.

**Содержание пиридоксальфосфата в плазме:** выше 20 нмоль/л – норма; 10–20 нмоль/л – умеренная недостаточность В<sub>6</sub>; менее 10 нмоль/л – глубокий дефицит В<sub>6</sub>.

**Когда нужна лабораторная диагностика дефицита магния?**

При наличии симптомов, которые могут отражать выраженный дефицит магния, таких как депрессия, судорожные состояния, тремор, гипертоническая болезнь, тахикардия, нарушение функции почек,

для их дифференциальной диагностики с другими заболеваниями необходимо лабораторный контроль содержания магния в крови.

**Физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет 400 мг/сут. (5 мг на 1 кг веса), при этом реальное суточное поступление магния в организм с пищей в 2 раза ниже необходимого**

Плацента является лидирующим органом по содержанию магния, и потребность в нем максимальна. При дефиците магния плацента реагирует первой, и обнаружение кальциатов в первую очередь требует определения уровня магния в крови [36].

Поскольку своевременное восполнение дефицита магния способствует предупреждению развития акушерско-гинекологической патологии, рекомендуется своевременно проводить лечение дефицита магния комбинациями цитрата, пидолата, лактата магния с пиридоксином, отвечающими требованиям, сформулированным президиумом Российского общества акушеров-гинекологов [27].

**Лечение дефицита магния** необходимо проводить на основании

Таблица 2. Опросник для установления дефицита магния (адаптирован из теста, разработанного РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО) [35]

№	Признак	Если отсутствует – 0 баллов. Если возникает периодически, легкое течение – 1 балл. Если присутствует постоянно, течение тяжелое – 2 балла	
		Исходно	Через месяц
1.	Гипертоническая болезнь, синдром вегетативной дистонии		
2.	Бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит		
3.	Хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цисталгия		
4.	Синдром раздраженной кишки, операции на кишечнике в анамнезе, дискинезия желчевыводящих путей		
5.	Гипертиреоз, гипопаратиреоз, ожирение		
6.	Недостаточность соединительной ткани		
7.	Физическая и психическая перегрузка (работа, учеба и т.д.)		
8.	Период выздоровления после ОРЗ или инфекционного заболевания, после травмы		
9.	Гестационный диабет, диабет, установленный до наступления беременности, толерантность к глюкозе, инсулину		
<b>Патология ЦНС</b>			
10.	Последствия переутомления		
11.	Спазмофилия, парестезии		
12.	Синдром хронической усталости (астении), стресс		



13.	Повышение внутричерепного давления		
14.	Бессонница, беспокойный сон (движения во сне, бруксизм)		
15.	Эпилепсия, судорожные состояния		
16.	Снижение памяти		
17.	Снижение когнитивной деятельности		
18.	Аутичное поведение		
<b>Фактор питания</b>			
19.	Недостаточное питание по количеству		
20.	Нерациональное питание: избыток простых углеводов		
21.	Нерациональное питание: избыток магний выводящих продуктов (система быстрого питания, кофеин-содержащие искусственные напитки (кока-кола, спрайт), алкоголь, пересоленная пища – чипсы, сухарики и т.д.)		
<b>Образ жизни</b>			
22.	Постоянное недосыпание		
23.	Высокий темп жизни. Физическая и психическая перегрузка (продолжение работы, учебы в прежнем напряженном режиме, без изменений во время беременности)		
24.	Постоянное шумовое загрязнение (шум транспорта, избыточный раздражающий женщину звук от телевизора, радио, других приборов, шумные соседи или родственники)		
25.	Проживание в тесноте, отсутствие собственной комнаты		
<b>Беременность</b>			
26.	Угроза прерывания		
27.	Начавшийся выкидыш/преждевременные роды		
28.	Кальцификация плаценты		
29.	Синдром задержки развития плода		
30.	Повышение АД при беременности		
31.	Преэклампсия		
32.	Эклампсия		
33.	Судороги икроножных мышц		
34.	Гестационный сахарный диабет		
35.	Фосфат, оксалурия		
36.	Синдром психоэмоционального напряжения		
37.	Тахикардия у беременных		
38.	Кровотечения при беременности		
39.	Кровотечения в родах		
40.	Кровотечения в раннем послеродовом периоде		
41.	Низкая масса тела ребенка при рождении		
42.	Крупный плод		
43.	Перинатальная смертность в анамнезе		
44.	Перинатальная заболеваемость в анамнезе, в т.ч. при предыдущих беременностях		
45.	Гиперкоагуляция		
46.	Остеомаляция		
47.	Нарушение походки во время беременности		
48.	Симфизиопатия, вплоть до диастаза лонных костей		
49.	Боли в костях, в пояснице, лобковой кости		
50.	Усиление венозного рисунка на ногах, появление геморроидальных узлов во время беременности		
51.	Ухудшение зрения по типу миопии во время беременности		
52.	Множественный кариес зубов, развившийся во время беременности		

**Итоговое количество баллов**

*Ключ.* При сумме баллов 100–90 – состояние, требующее экстренной магниотерапии; 89–50 – риск глубокого хронического дефицита магния очень высок, срочно нужно начинать мероприятия по оптимизации питания и назначать препараты магния; 49–30 – дефицит магния весьма вероятен, желательна определение уровня магния в эритроцитах; 29–10 – пограничный дефицит магния.

установленного диагноза «Е61.2 Недостаточность магния», что должно быть отражено в амбулаторной карте беременной женщины.

Применяются органические соли магния для приема внутрь. Инструкции к препаратам [30], содержащим магний, имеют следующие указания:

- Фармацевтическая группа: препарат, восполняющий дефицит магния в организме.
- Показания: установленный дефицит магния.
- Другие указания: при беременности применяется в случае необходимости.

Физиологическая суточная потребность в магнии для беременных женщин составляет от 350 до 670 мг/сут. [38].

Таким образом, показанием для приема препаратов, содержащих органические соли магния в сочетании с пиридоксином, беременными женщинами является установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями.

**Дозирование препаратов магния** осуществляется в зависимости от дозы в пересчете на элементарный магний [30].

Обычно продолжительность курса составляет 1 месяц, но по решению врача может быть увеличена (до полного исчезновения симптомов).

Раннее применение комбинации органических солей магния и пиридоксина способствует устранению полипрагмазии за счет отсутствия в последующем необходимости одновременного приема нескольких лекарственных средств – ведь своевременное восполнение дефицита магния позволяет предотвратить

развитие акушерско-гинекологической патологии [27].

**Эффективность применения препаратов магния для приема внутрь (обзор мета-анализов базы данных Кохрановского сообщества).** Всего проанализировано исследований с участием более 11 000 женщин.

**5 исследований, 352 беременные [38]:** прием органических солей магния при судорогах в ногах в течение 3 недель приводил к значимому уменьшению или исчезновению судорог ног у 65,5% беременных (при использовании плацебо – у 5,7%).

**7 исследований, 2689 беременных [39]:** прием магния до 25-й недели беременности (по сравнению с плацебо) приводил к снижению риска осложнений: преждевременных родов – на 27% (ОР=0,73; 95% ДИ 0,57–0,94); рождения детей с низкой массой тела – на 33% (ОР=0,67; 95% ДИ 0,46–0,96); госпитализации – на 34% (ОР=0,66; 95% ДИ 0,49–0,89); угрозы прерывания беременности – на 62% (ОР=0,38; 95% ДИ 0,16–0,90).

**Препараты, содержащие магний, необходимо сочетать с пиридоксином (витамин В<sub>6</sub>), поскольку они являются синергистами и лучше усваиваются, а частота дефицита витамина В<sub>6</sub> аналогична дефициту магния**

В резолюции Международного экспертного совета по проблемам дефицита магния в акушерстве (2015) [27] рекомендуется также принимать меры по информированию пациентов о симптомах магниевого дефицита, необходимости своевременного выявления и лечения дефицита магния; включать в программу пре-

гравидарной подготовки коррекцию нутриентной недостаточности, особенно магниевой; координировать создание тематических блоков образовательных семинаров в рамках непрерывного профессионального образования акушеров-гинекологов с включением информации о необходимости обеспечения нутритивной поддержки органическими солями магния для обеспечения нормально-го течения беременности.

### Заключение

Таким образом, к настоящему времени собрана значительная доказательная база роли магниевого дефицита, который может развиваться при беременности даже у практически здоровых женщин при его недостаточной нутриентной дотации, в ухудшении общего состояния и развитии акушерских осложнений. Современный уровень знаний и диагностических возможностей диктует необходимость и дает возможность проведения профилактических мер по предотвращению дефицита магния как на этапе подготовки к беременности, так и во время гестации, начиная с самых ранних ее сроков, что позволяет оптимизировать течение и исход беременности. Помимо эффективности действия, крайне важными свойствами препаратов для восполнения дефицита магния являются их безопасность и биодоступность содержащегося в них магния. Следовательно, и в настоящее время по-прежнему актуальным является определение оптимальных путей коррекции дефицита и активной профилактики осложнений, связанных с магнием дефицитными состояниями.

### Список литературы

1. ACOG. Nutrition During Pregnancy. FA0001, April 2015. 3 p. Electronic resource. Access mode: <https://www.acog.org/>.
2. Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res*, 2001 Dec; 14 (4): 283–90.
3. Сидельникова В.М. Применение препарата Магне В<sub>6</sub> в клинике невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*, 2002; 6: 47–48.
4. Serra M.J., Baird J.D., Dale T. et al. Effects of magnesium ions on the stabilization of RNA oligomers of defined structures. *RNA*, 2002; 8: 307–323.
5. Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res*, 2001 Apr 18; 475 (1–2): 113–21.
6. Громова О.А. Магний и пиридоксин. Основы знаний. – М., 2006. – 234 с.
7. Хейфлик Л. В кн.: Молекулы и клетки. – Вып. 7. – М.: «Мир», 1982. – С. 134–148.
8. Altura V.M., Shah N.C., Jiang X.C. et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009; 297 (1): 86–92.



9. Фофанова И.Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией. Ремедиум. – 2014. Электронный ресурс. Режим доступа: [http:// www.remedium.ru/](http://www.remedium.ru/).
10. Громова О.А. Витамины и микроэлементы в преконцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО. Пособие для врачей под ред. В.М. Сидельниковой. – М., 2006. – 124 с.
11. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. – Волгоград, 2000. – 272 с.
12. Воронцов И.М. Педиатрические аспекты пищевого обеспечения женщин при подготовке к беременности и при ее врачебном мониторинге. Педиатрия, 1999; 5: 87–92.
13. Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В., Быков А.Т. Влияние препарата Магне В<sub>6</sub> на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме. Клиническая фармакология и терапия, 2000; 5: 31–34.
14. Bruno V. Antidegenerativ effects of Mg<sup>2+</sup>-valproate in cultured cerebellar neurons. *Funct. Neurol.*, 1995; 10 (3): 121–130.
15. Schlegel R.N., Cuffe J.S., Moritz K.M., Paravicini T.M. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. *Placenta*, 2015 Jul; 36 (7): 750–8.
16. Lidegaard Ø, Lokkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*, 2012; 366: 2257–66.
17. Lidegaard Ø, Nielsen L.H., Skovlund C.W., Skjeldstad F.E., Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study 2001–9. *BMJ*, 2011; 343: d6423.
18. Hron G., Lombardi R., Eichinger S., Lecchi A., Kyrle P.A., Cattaneo M. Low vitamin B<sub>6</sub> levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Haematologica* September, 2007; 92: 1250–1253.
19. Орлова С.В. Хелатные комплексы в нутрициологии и диетологии. Изд. 3-е, перераб. и доп. – М., 2007. – 72 с.
20. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобавя Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*, 2014; 4: 33–40.
21. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобавя Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2012; 5 (11): 25–34.
22. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный пациент*, 2008; 8 (6): 20–28.
23. Чушков Ю.В. Современные возможности коррекции дефицита магния в акушерстве. *РМЖ*, 2012; 17: 867.
24. Николаева Л.Б., Макацария А.Д., Шестопалова Е.А., Просветова А.А. Роль препаратов магния в улучшении исходов первой беременности. *Акушерство и гинекология*, 2013; 11: 79–82.
25. Торшин И.Ю., Громова О.А. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2009; 109 (11): 107–111.
26. Gunther T. The biochemical function of Mg<sup>2+</sup> in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnesium Res.*, 2010; 23 (1): 5–18.
27. Резолюция III международного экспертного совета по проблемам дефицита магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство и гинекология*, 2015; 12: 153.
28. Магния сульфат (Magnesium sulfate): инструкция по применению. РЛС. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/>.
29. Магния хлорида гексагидрат (Magnesium chloride hexahydrate): инструкция по применению. РЛС. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/>.
30. Магне В<sub>6</sub> (Magne В<sub>6</sub>): инструкция по применению. РЛС. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/>.
31. Terrone D.A., Rinehart B.K., Kimmel E.S. et al. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182 (6): 1477–1482.
32. Grimes D.A., Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol*, 2006 Oct; 108 (4): 986–9.
33. Azria E., Tsatsaris V., Goffinet F., Kayem G., Mignon A., Cabrol D. Magnesium sulfate in obstetrics: current data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2004 Oct; 33 (6 Pt 1): 510–7.
34. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобавя Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*, 2014; 7 (2): 23–32.
35. Громова О.А., Лиманова О.А. Дефицит магния и судороги мышц у беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция). *Гинекология*, 2014; 2: 70–77.
36. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Сониная Н.П. и др. Влияние цитрата магния на течение беременности при дисплазии соединительной ткани. *Гинекология*, 2013; 15 (5): 76–82.
37. Нормы физиологических потребностей пищевых веществ для различных групп населения Российской Федерации. МР2.3.1.2432-08. – М., 2008. – 41 с.
38. Young G.L., Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, Issue 1. Art. No.:CD000121.
39. Makrides M., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001; 4: CD000937.

Doi: 10.17116/repro201622598-109

# Эндометриоз – доброкачественное заболевание? Современные дискуссионные аспекты эндометриоз–ассоциированных опухолей яичника



А.Э. Протасова – д.м.н., профессор, Е.Н. Вандеева – аспирант, Н.С. Кузьмина – аспирант  
 ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург  
 ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург  
 ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург  
 Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

**Эндометриоз – доброкачественное заболевание, занимающее третье место в структуре гинекологической заболеваемости, повышающее риск развития ряда эндометриоз–ассоциированных злокачественных опухолей. Поиск общности патогенеза заболеваний, оптимизация лечения эндометриоза, реализация репродуктивной функции способствуют снижению риска развития эндометриоз–ассоциированных опухолей яичника.**

**Ключевые слова:** эндометриоз, эндометриоз-ассоциированные опухоли, генетические мутации, диеногест.

A.E. Protasova, E.N. Vandeeva, N.S. Kuzmina

The Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Sainkt-Petersburg

## Is endometriosis a benign disease? Modern controversial aspects of endometriosis-associated ovarian tumors

Endometriosis is a benign disease, occupying the third place in the structure of gynecological morbidity, increasing the risk of development of a number of endometriosis-associated malignant tumors. Search the community of pathogenesis of diseases, optimization of treatment, the implementation of the reproductive function, reduce risk of development of endometriosis-associated ovarian tumors.

**Keywords:** endometriosis, endometriosis-associated tumors, genetic mutation, dienogest.

В настоящее время в доступной литературе появилось большое число публикаций, затрагивающих дискуссионные вопросы эндометриоз–ассоциированных злокачественных опухолей.

Общность этиологических факторов риска двух видов заболеваний, наследственно-детерминированный характер и сходные патогенетические механизмы диктуют необходимость представить обзор современных данных.

Эндометриоз относится к заболеваниям женщин репродуктивного возраста и занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости, уступая по частоте воспалительным заболеваниям жен-

ских гениталий и лейомиоме матки.

Эндометриоз встречается у 4–13% женщин репродуктивного возраста, у 25–50% страдающих бесплодием; у 5–25% имеющих симптом тазовой боли, у 50% подростков с дисменореей и более чем в 7% случаев ассоциирован с новообразованиями органов малого таза [1, 2].

Эндометриозом страдают приблизительно 5,5 млн. женщин в США и 16 млн. женщин в Европе [3].

По данным статистики Российской Федерации, с 1999 г. отмечен неуклонный рост показателей заболеваемости эндометриозом женщин старше 18 лет: с 218 на 100 000 в 1999 г. до 435,1 в 2013 г.

В последние годы эндометриоз все чаще диагностируют у подростков – около 6% [5]. Впервые E. Marsh и M. Laufer [4] описали наличие эндометриозидных гетеротопий у девочек 8,5–13 лет с хронической тазовой болью продолжительностью 6 мес. и более. Возникновение первых симптомов в молодом возрасте является предиктором более тяжелого течения заболевания.

Точное количество случаев эндометриоза неизвестно, поскольку диагноз морфологически верифицируется только после хирургических вмешательств.

J. Balasch и соавт. в 1996 г., выполняя лапароскопические операции, показали наличие эндометриоза на



брюшине без патологических включений у 5 (11%) из 47 пациенток, в сравнении с группой пациенток, имеющих макроскопические очаги эндометриоза – у 3 (6%) из 53. В заключение данного проспективного исследования распространенность эндометриоза достигала 45–50% у пациенток с хронической тазовой болью и в группе лиц с бессимптомной формой заболевания, поддерживая одну из возможных теорий, что эндометриоз может быть «парафизиологическим состоянием».

Эндометриоз – хроническое, дисгормональное, иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, но находящейся за пределами матки [1, 8, 9].

Эндометриоз представляет многофакторное, многокомпонентное, прогрессирующее и рецидивирующее заболевание, ухудшающее качество жизни женщины.

Данные клинических исследований показали, что по некоторым характеристикам эндометриоз имеет следующие черты злокачественного заболевания [2, 10]:

- потеря контроля клеточной пролиферации;
- локальное, отдаленное расположение очагов, что характерно для процесса метастазирования злокачественных опухолей;
- повышение уровня онкомаркера СА-125.

Данные характеристики и послужили началу каскада исследований, посвященных рискам развития онкологических заболеваний на фоне эндометриоза.

До 80% случаев ассоциированных злокачественных опухолей с эндометриозом – случаи рака яичника (эндометриоидные и светлоклеточные гистологические формы); также проанализировано развитие первичной перитонеальной карциномы (светлоклеточный гистологический тип); проводились исследования возможного повышения рисков развития рака молочной железы у

больных эндометриозом; опухолей эндокринной системы (ОР – относительный риск 1,36, 95% ДИ – доверительный интервал – 1,15–1,61); лимфопролиферативных заболеваний, например, неходжкинской лимфомы (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,49); опухолей головного мозга (ОР 1,22; 95% ДИ 1,04–1,41) [11, 12].

Выявленные иммуногистохимические особенности демонстрируют, что в микросреде эндометриоза и рака присутствуют одни и те же медиаторы – цитокины. Ряд генетических изменений, таких как потеря гетерозиготности, PTEN, ARID1A и мутации p53, определяются при эндометриозе и злокачественных опухолях.

В настоящей статье мы остановимся на злокачественных опухолях органов женской репродуктивной системы, развивающихся на фоне эндометриоза.

Рак яичников (РЯ) – наиболее частая онкогинекологическая опухоль, составляющая 4,4% в структуре онкологической заболеваемости женского населения, занимающая третье место среди злокачественных заболеваний женской половой сферы в России.

По данным Международного агентства по изучению рака IARC, рак яичников занимает седьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости и пятое место среди причин смерти от всех злокачественных опухолей у женщин. Среди онкогинекологических заболеваний РЯ имеет наиболее высокие показатели смертности и агрессивное течение.

Во всем мире ежегодно у 225 500 женщин первично диагностируется РЯ и более 140 000 из них умирают.

За последние годы в России стандартизированный показатель заболеваемости РЯ с 1995 г. не изменился и составляет 10,96 к 2014 г. Абсолютное число лиц с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования яичника в России – 13 634, средний возраст первично заболевших 58,7 года.

Для РЯ нет программ эффективного популяционного скрининга. Эти опухоли отличаются скрытым

течением и агрессивной манифестацией, что приводит к низким показателям выживаемости и высокой смертности больных. В структуре онкологической смертности женского населения РЯ составляет 5,7%. Ежегодно в России умирают от этого заболевания около 7,5 тыс. женщин. Так, в 2014 г. абсолютное число умерших от РЯ составило 7625. Пятилетние показатели относительной выживаемости не превышают 35–40% [13].

Для РЯ существуют методы профилактики, которые значимо снижают риски заболеть. Общность и различия эндометриоза и РЯ отражены в патогенезе.

Описано несколько значимых теорий успешной имплантации клеток эндометрия в брюшину малого таза: теория ретроградной менструации, метапластическая теория, сосудистая теория распространения, аутоиммунная теория заболевания и генетическая теория [14].

Теория ретроградной менструации и метапластическая теория отвечают возможному патогенетическому пути. Однако многочисленные данные подтвердили, что обратный менструальный кровоток – явление физиологическое и регистрируется с частотой до 90% случаев, а заболевание развивается только в 10%. Адгезия и рост эндометрия в эктопических очагах происходят под воздействием цитотоксических клеток, содержащихся в перитонеальной жидкости [25].

Наличие эндометриоидных очагов вне полости матки впервые описал von Rokitansky в 1860 г.

Связь эндометриоза и РЯ отмечена в работах J. Sampson [8] с теорией «ретроградной менструацией», при которой были обнаружены эндометриоз и карцинома яичника в одном и том же яичнике при отсутствии другого первичного источника.

L. Dubeau высказал предположение о происхождении РЯ из «мюллеровой системы», включая маточные трубы, в 1999 г.

Молекулярно-генетические дефекты эутопического эндометрия вызывают каскады синтеза эстроге-

нов, цитокинов, простагландинов и металлопротеиназ, которые приводят к снижению процессов спонтанного апоптоза.

Иммунные нарушения на разном уровне модулируют пролиферацию и локализацию клеток, процессы апоптоза и механизмы ангиогенеза [11].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF, VEGFR1), сосудистый эндотелиальный фактор роста рецептора 2 (VEGFR2), плацентарный фактор роста (PGF или PLGF) и индуцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) являются частью биологической системы и играют основную роль в процессе ангиогенеза в эндометриоидных гетеротопиях [14, 16, 17].

В современном патогенезе всех онкологических заболеваний ведущая роль принадлежит накоплению мутаций. Сегодня рак – это болезнь генома.

Для возникновения трансформированного клеточного клона необходимо от 5–9 мутаций в доминантных онкогенах (позитивный контроль клеточного роста (VEGF, EGFR, HER2/NEU, RAS, KRAS) и антионкогенах – в генах супрессорах опухолей или рецессивных онкогенах, антионкогенах (p53, p16/INK4a, PTEN) [18, 19].

Изучение и поиск значимых факторов риска развития онкологических заболеваний, своевременный скрининг морфологических форм предрака и их патогенетическое лечение – вот ключевой аспект снижения показателей заболеваемости в онкологии.

ВОЗ в 2015 г. определил глобальные факторы риска развития онкологических заболеваний, их всего 6:

- 1) возраст;
- 2) курение;
- 3) ожирение;
- 4) отсутствие физической активности – гиподинамия;
- 5) репродуктивные проблемы (урбанизация и экономическое развитие);
- 6) инфекция [18].

Значимых факторов риска развития эндометриоза выделено несколько больше:

- 1) экологические факторы риска;
- 2) низкий индекс массы тела;
- 3) употребление алкоголя;
- 4) снижение иммунитета;
- 5) стресс;
- 6) длительное эстрогенное воздействие (ранний возраст менархе и/или поздняя менопауза, обильные, длительные месячные);
- 7) внутриматочные средства;
- 8) спонтанные и искусственные аборты;
- 9) обструктивные пороки развития;
- 10) курение;
- 11) семейная история эндометриоза [23].

Воздействие большого количества железа в эндометриоидных очагах является фактором риска клеточной нестабильности. По данным S. Toyokuni [20], содержащееся железо в эндометриоидных кистах, накопившееся в течение репродуктивного периода, может спровоцировать злокачественные изменения в ядре клетки под воздействием окислительной реакции.

К факторам риска возникновения РЯ относится возраст старше 55 лет (68% – больных РЯ старше 55 лет), генетический фактор риска в анамнезе РЯ матери, дочери, сестры в 3 раза повышает риск развития этой опухоли у других родственников (на 44% увеличивает риск РЯ к 70 годам); мутация генов BRCA1 или BRCA2, встречающаяся в 10–15% случаев; рак молочной железы (РМЖ) в анамнезе даже без мутации BRCA. Увеличивает риск развития РЯ синдром Линча, неполипозный колоректальный рак, ожирение, метаболический синдром, особенно в раннем возрасте (до 50%).

Существуют этнические факторы риска, так, жители Северной Америки, Северной Европы, еврей-ашкенази больше подвержены данному заболеванию.

К репродуктивным факторам относятся: отсутствие родов, отсутствие приема комбинированных оральных контрацептивов, первые роды в возрасте старше 30 лет, менархе до 12 лет, поздняя менопауза,

менопаузальная гормональная терапия чистыми эстрогенами, бисексуалы и транссексуалы.

Синдром Пейтца-Джигерса – сочетание пигментации слизистых оболочек и кожи с полипозом желудка и тонкой кишки повышает риск РЯ, РМЖ, рака эндометрия и рака легких, синдром невоидной карциномы базальных клеток, синдром Ли-Фраумени – мутация p53 также повышают риск развития РЯ.

Этиологии и патогенезу, повышающему риск эндометриоза и ассоциированного с ним РЯ, посвящены работы N. Krawczyk и соавт. [21], в которых описаны две теории, объясняющие происхождение эндометриоз-ассоциированного рака. Первая теория связана с развитием злокачественного процесса из атипичного эндометриоза, встречающегося в 8% случаев, который рассматривается как морфологическая форма предрака и представляет промежуточную форму между эндометриозом и РЯ.

Вторая теория связана с описанием косвенной связи общих этиологических, патогенетических, иммунологических и генетических факторов развития заболеваний.

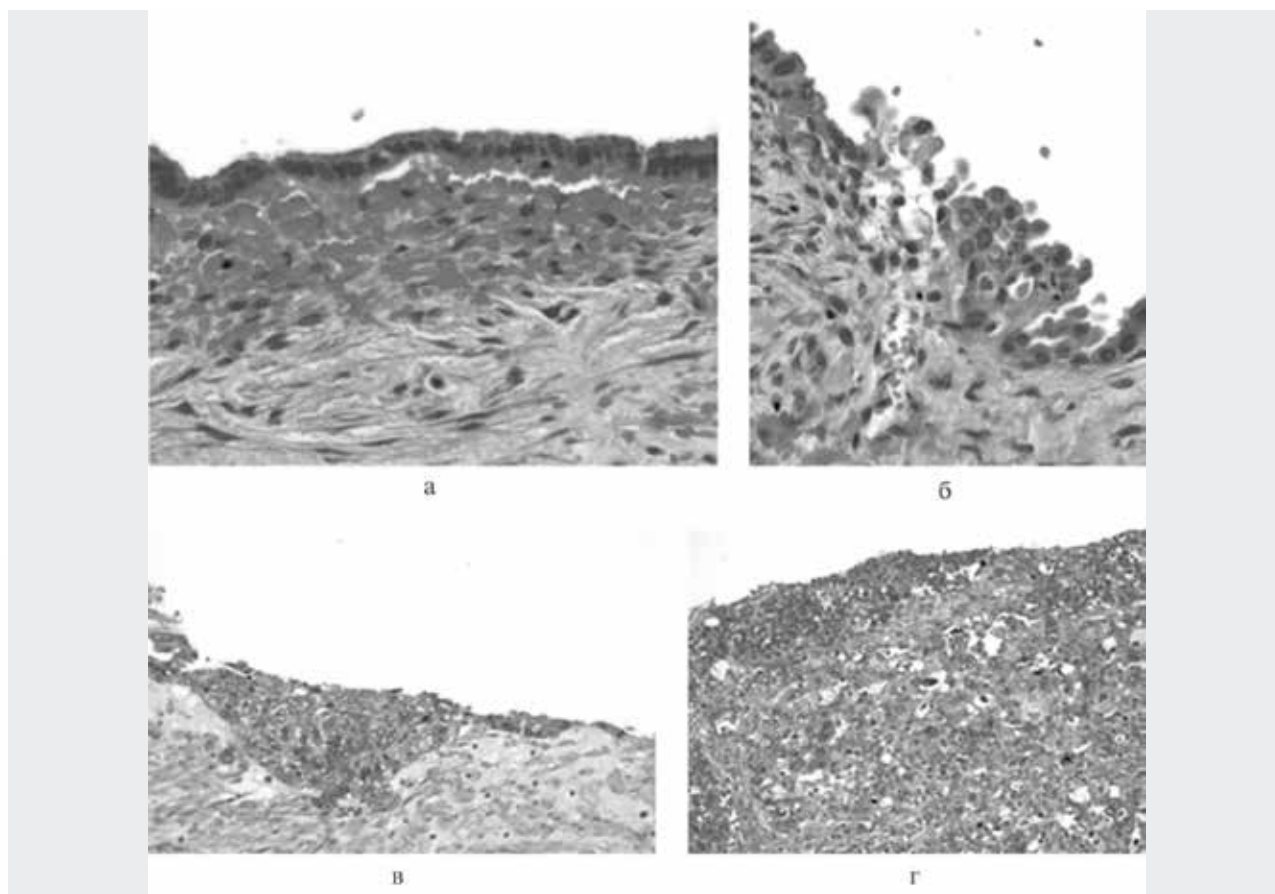
Так, представлена последовательность морфологических изменений от эндометриоза к эндометриальной карциноме (рис. 1).

Таким образом, общими факторами риска развития злокачественных опухолей яичника и эндометриоза являются: длительное эстрогенное воздействие: раннее менархе (до 12 лет) и поздняя менопауза (после 52 лет), первичное бесплодие, отсутствие родов в анамнезе и наследственный фактор риска [23].

В общности патогенетических факторов развития РЯ и эндометриоза выделены генетические и иммунобиологические альтерации, механизмы клеточной адгезии и ангиогенеза и клональная экспансия (распространение) генетически аномальных клеток.

Молекулярные пути, участвующие в патогенезе эндометриоз-ассоциированного РЯ, описаны в работах V. Auner и соавт., 2009,





**Рисунок 1.** Морфологические изменения от эндометриоза к эндометриальной карциноме: а – типичная эндометриома; б – эндометриома с умеренной атипией: первоначальной гиперплазией и клеточной атипией; в – эндометриома с тяжелой атипией: выраженная гиперплазия и более очевидная солидная атипия; г – эндометриодные карциномы

D. Mayr, A. и соавт., 2006; J. Geyer и соавт., 2009; C. Stewart и соавт., 2012; Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2015, Article ID 751571. Отмечена активация онкогенов KRAS и PI3K-пути; инактивация генов супрессоров опухолей – PTEN и ARID1A (рис. 2).

D.R. Nyholt и соавт. описали историю развития эндометриоза у родственников, имеющих мутации генов BRCA1 и BRCA2 и относящихся к группе риска развития РЯ.

Основная цель диагностики – раннее выявление патологического очага. На первом этапе, при анализе жалоб, данных визуальных методов исследования (ультразвуковое исследование – УЗИ, магнитно-резонансная томография – МРТ) диагноз эндометриоза устанавливается эмпирически (без морфологической верификации). Несмотря на достигнутые успехи в диагностике эндометриоза и злокачественных забо-

леваний органов малого таза, УЗИ остается скрининговым методом и может выявлять доклиническую форму заболеваний. Дополнительным методом диагностики служит МРТ. Так, В. Eskenazi и соавт. [26] сообщили, что ранняя неинвазивная диагностика эндометриоза является доступным методом при наличии подробной истории заболевания, семейного анамнеза и данных УЗИ.

В случаях показаний к хирургическому этапу лечения или дифференциальной диагностики с другими заболеваниями выполняется подробная история заболевания, семейного анамнеза и данных УЗИ. В случаях показаний к хирургическому этапу лечения или дифференциальной диагностики с другими заболеваниями выполняется подробная история заболевания, семейного анамнеза и данных УЗИ.

Для идентификации эндометриодного характера процесса морфолог должен описать все три характеристики: присутствие эндометриальных, стромальных и эпителиальных клеток; персистирующие признаки кровоизлияния в эндометриальном очаге и признаки

воспаления. Только в случаях атипичного эндометриоза морфолог отмечает клеточный полиморфизм и возможную митотическую активность.

К общим гистологическим характеристикам эпителиальной злокачественной опухоли (рака) относятся:

- 1) клеточный полиморфизм (атипия);
- 2) метастазирование;
- 3) инвазия (сосудистая, стромальная);
- 4) митотическая активность (атипические митозы);
- 5) некрозы [15, 25].

Таким образом, только в случаях атипичного эндометриоза присутствуют общие морфологические признаки со злокачественным процессом, а именно – клеточный полиморфизм и митотическая активность.

Насчитывают более 20 гистологических вариантов наружного эндометриоза, в том числе таких как

интраперитонеальный или субперитонеальный (везикулокистозный или полиповидный), а также мышечно-фиброзный, пролиферативный, кистозный (эндометриоидные кисты).

Эндометриоз – заболевание, при котором чаще всего женщина страдает бесплодием [46], и таким образом одной из распространенных классификаций стала классификация, основанная на подсчете общей площади и глубины эндометриоидных гетеротопий, выраженных в баллах.

Впервые эта классификация была предложена в 1979 г., затем она была пересмотрена в 1996 г., Американским обществом фертильности:

- 1-я стадия – минимальный эндометриоз (1–5 баллов);
- 2-я стадия – легкий эндометриоз (6–15 баллов);
- 3-я стадия – умеренный эндометриоз (16–40 баллов);
- 4-я стадия – тяжелый эндометриоз (более 40 баллов) [28].

В 2010 г. был предложен индекс фертильности при эндометриозе, позволяющий предположить вероятность наступления беременности в естественном цикле у женщин с верифицированным диагнозом эндометриоза [1].

Клинические классификации эндометриоза основаны на выраженности симптомов, таких как интенсивности болевого синдрома, и бесплодия. Однако все классификации не лишены недостатков, и зачастую описывают только один из клинических либо морфологических признаков [1].

Классификация РЯ проводится по стадиям распространенности опухолевого процесса, согласно классификации TNM, FIGO и с учетом гистологической формы опухоли. Известно более 120 гистологических типов РЯ. Многообразие мор-

фологических типов опухоли яичника объясняется особенностями эмбриогенеза. Яичники развиваются из различных слоев бластодермы, включая целомический эпителий мезодермы, примордиальные зародышевые клетки эндодермы желточного мешка. Матка, маточные трубы, шейка матки и верхняя треть влагалища развиваются из мюллеровых протоков [27, 28].

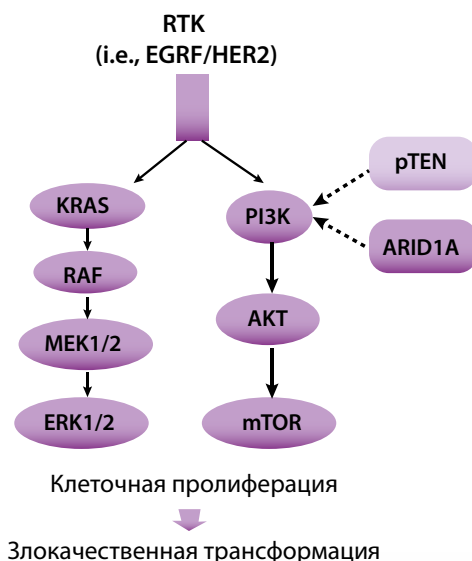
В настоящее время РЯ относится к гетерогенной группе заболеваний. Согласно молекулярно-генетическим исследованиям, выделены два типа заболевания.

Опухоли типа I (около 25%) представлены высокодифференцированными серозными, эндометриоидными, светлоклеточными, муцинозными карциномами и злокачественными опухолями Бреннера. Эта группа опухолей обычно менее агрессивна, чаще они диагностируются на ранних стадиях развития. В них редко встречаются TP53 мутации, но часто – мутации KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, CTNBN1, PIK3CA, ARID1A и PPP2R1A. Считается, что опухоли типа I развиваются по шагово, поэтапно – от серозных цистоаденом к пограничным опухолям, и только в дальнейшем приобретают злокачественный характер [28, 29].

Ко II типу опухолей яичников относят высокозлокачественные (низкодифференцированные) опухоли с мутациями генов P53 в 96% случаев, BRCA1 и BRCA2 в 22% случаев, Bcl-2, HLA-G, HER2-neu, C-kit, диким типом KRAS, высоким уровнем Ki-67. Этот тип опухолей имеет очень агрессивное течение со смертностью до 80% [3].

Таким образом, провести параллели в классификациях РЯ и эндометриоза в настоящее время не представляется возможным.

Клинические признаки обоих заболеваний принципиаль-



**Рисунок 2.** Молекулярные пути эндометриоз-ассоциированного РЯ. Активация онкогенов KRAS и PI3K-пути; инактивация генов супрессоров опухолей – PTEN и ARID1A

но различаются.

Основными симптомами эндометриоза являются изнуряющая, повторяющаяся, ухудшающая качество жизни боль, бесплодие, обильные маточные кровотечения, диспареуния [1]. Не менее важно помнить, что эндометриоз может протекать бессимптомно и быть случайной находкой при выполнении УЗИ органов малого таза.

РЯ во многих случаях характеризуется бессимптомным скрытым течением. Это приводит к тому, что заболевание в 75% случаев диагностируется в 3–4-й стадии опухолевого процесса. Манифестация клинических признаков, таких как асцит, кахексия, анемия, нарушение основного обмена, связана с катаболическими нарушениями [8]. По данным M. Davis и соавт., для эндометриоз-ассоциированных форм рака, таких как эндометриоидный рак и светлоклеточная карцинома, не характерно наличие асцита [32].

К прогностическим факторам риска злокачественной трансформации эндометриоидных гетеротопий относятся: возраст старше 39 лет, наличие многокамерных кист с солидным компонентом, высокий уровень Ca-125+HE4 (человеческий белок 4 эпидермиса) с подсчетом индекса ROMA для пременопаузальной и постменопаузальной групп пациенток, длительный период заболевания и атипичная форма эндометриоидных гетеротопий [30].

A. Aris, A. Melin, R. Ness и соавт. [32–36] также изучали связь между эндометриозом и эндометриоз-ассоциированным РЯ. В 7 из 8



исследований показан повышенный риск развития рака при эндометриозе – 1,32–1,9 (95% ДИ).

Большинство опубликованных исследований сообщили, что риск РЯ у больных эндометриозом умеренно повышен (OR, SIR (стандартизованный коэффициент заболеваемости) 1,32–1,92). У женщин, страдающих эндометриозом, риск РЯ увеличивается: с 1 до 2 случаев на 100 женщин, а риск эндометриоидного и светлоклеточного рака в 3 раза выше по сравнению с общей популяцией [21]. По всему спектру исследований, посвященных эндометриоз-ассоциированным опухолям яичника, статистически достоверно доказан больший относительный риск.

По данным 4 популяционных исследований случай-контроль, объединивших 2098 случаев эпителиального РЯ и 2953 контрольных случая, продемонстрирован в целом больший риск заболеть эпителиальным РЯ, чем у женщин без эндометриоза (скорректированное отношение шансов – ОШ): 1,32; 95% ДИ 1,06–1,65). Причем, согласно работам L. Brinton и соавт. (ОШ – 2,48); L. Stewart и соавт. (ОШ – 2,33)

и L. Buis и соавт. (ОШ – 12,4), риск был значительно выше у женщин с нереализованной репродуктивной функцией (скорректированное ОШ 1,75; 95% ДИ 1,13–12,70) [40–42] (табл. 1).

Для четкого определения малигнизации, связанной с эндометриозом, используются 4 критерия:

- 1) эндометриоз и злокачественное новообразование должны быть в пределах одного яичника;
- 2) необходимо исключить инвазию из других источников;
- 3) биоптат должен включать гистологические особенности эндометриоза, в том числе строму и железы;
- 4) должна быть подтверждена морфологическая взаимосвязь между доброкачественным и злокачественным эпителием в пределах очага эндометриоза [23].

Планируя патогенетическое лечение эндометриоза, необходимо стремиться к реализации следующих задач:

- 1) купирование клинических симптомов;

- 2) реализация репродуктивной функции;
- 3) индивидуализация лечения;
- 4) предотвращение прогрессирования и профилактика повторных хирургических вмешательств;
- 5) профилактика и/или снижение рисков развития эндометриоз-ассоциированных злокачественных опухолей [43].

Согласно определению Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), «эндометриоз должен рассматриваться как хроническое заболевание, требующее разработки стратегии длительного лечения, приоритетом которого является максимальное использование медикаментозной терапии и, по возможности, отказ от повторных хирургических вмешательств».

Всемирным обществом эндометриоза (World Endometriosis Society – WES) опубликован консенсус, согласно которому возможно назначение медикаментозной терапии, в том числе при отсутствии морфологического подтверждения заболевания, купирование болевого синдрома на раннем этапе. Хи-

Таблица 1. Результаты проведенных исследований эндометриоз-ассоциированного рака яичника

Автор	Тип исследования	Случай эндометриоза	Случаи рака	Контроль	OR, SIR, HR/RR (95% CI)
Briston, 1997	Когортное	20 686	29		1,92 (1,3–2,8)
Ness, 2000	Случай-контроль	66 (85 CG)	767	1367	1,7 (1,2–2,4)
Ness, 2002	« »	51 (39 CG)	5207	7705	1,73 (1,10–2,71)
Olson, 2002	Когортное	1392	3		0,78 (0,25–2,44)
Briston, 2004	« »	12 193	45		2,48 (1,3–4,2)
Borgfeldt и Andolf, 2004	Случай-контроль	28 163	81	84 489	1,34 (1,03–1,75)
Modugno, 2004	Случай-контроль	177 (184 CG)	2098	2953	1,32 (1,06–1,65)
Melin, 2006	Когортное	64 992	122		1,43 (1,19–1,71)
Melin, 2007	« »	63 630	134		1,37 (1,14–1,62)
Kobayashi, 2007	« »	6398	46		8,95 (4,12–15,3)
Pearce, 2012	Случай-контроль	738 (818 CG)	7911	13 226	1,49 (1,24–1,65)
Stewart, 2012	Когортное	2978	38		2,33 (1,02–5,35)
Buis, 2013	« »	3657	34		12,4 (2,8–54,2)
Kok, 2015	« »	2266	13		4,56 (1,72–12,11)

ругический этап лечения считают инвазивным, сопровождающимся получением ложноотрицательных результатов в ходе диагностики и некоторым риском прогрессирования развития заболевания [42].

Подчеркнута значимость медикаментозного лечения как в качестве эмпирической терапии, так и в послеоперационном периоде.

В связи с тем что эндометриоз требует длительного лечения, терапия должна быть безопасной, а препараты отличаться хорошей переносимостью.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (аГнРГ) используются для лечения эндометриоза с начала 80-х годов и до недавнего времени считались «золотым стандартом» медикаментозной терапии (по заключению Международного консенсуса по лечению эндометриоза в Зальцбурге, 2005). Однако при их применении более 6 мес. (без терапии «прикрытия» эстрогенами, «add-back» терапии) возникают нежелательные гипозэстрогенные эффекты: приливы, сухость влагалища, головная боль, снижение либидо, депрессия, потеря минеральной плотности костной ткани [43]. А в исследовании Li-Chi Chen и соавт. [44] было показано, что женщины с эндометриозом имели итак повышенный риск развития депрессии (ОР: 1,56, 95%).

Согласно исследованиям М. Alexander и соавт., центральное место в понимании эффективности аГнРГ при лечении эндометриоза является фундаментальной необходимостью исключения эстрогенной стимуляции для развития эндометриоза. Это состояние гипогонадотропного гипогонадизма лишает существующий эндометриоз эстрогенной стимуляции и приводит к вторичной аменорее, предотвращая новый перитонеальный высев эндометриозных очагов.

Add-back терапия эндометриоза при приеме аГнРГ улучшает качество жизни пациентки, способствуя профилактике нежелательных явлений на фоне применения аГнРГ и увеличивая приверженность данной терапии. Так, в исследовании

Таблица 2. Риск развития рака яичника у женщин, реализовавших репродуктивную функцию

	Женщины с эндометриозом	Женщины без эндометриоза
Рождение 1–2 детей	ОШ 0,31; p<0,001	ОШ 0,48; p<0,001
Рождение 3 детей и более	ОШ 0,22; p<0,001	ОШ 0,38; p<0,001

М.И. Ярмолинской [46] при приеме аГнРГ использовались фитоэстрогены для купирования осложнений.

S. Agarwal и соавт. [47] описали add-back терапию с использованием полугодового курса ежедневного интраназального аГнРГ деслорелина (в настоящее время препарат не зарегистрирован на территории РФ для лечения эндометриоза) с одновременным введением любого трансдермального эстрогена (E<sub>2</sub>), интраназально E<sub>2</sub>, или интраназально E<sub>2</sub> + Т (тестостерона). Параметры эффективности включали оценку диспареунии, дисменореи, боли в области таза, параметры безопасности – оценку гиперплазии эндометрия, минеральной плотности костной ткани и приливы. По результатам данного исследования, симптомы в исследуемых группах снизились после 3 мес. использования данного вида терапии.

При выборе медикаментозной терапии в качестве препарата первой линии в 2013 г. рекомендован диеногест.

Диеногест относится к прогестагенам четвертого поколения, сочетая в себе свойства как производных 19-нортестостерона, так и производных прогестерона. Как производное 19-нортестостерона он характеризуется высокой селективностью к прогестероновым рецепторам, мощным прогестагенным воздействием на эндометрий, благодаря чему, в отличие от других гестагенов, обладает специфическим антипролиферативным, антиангиогенным, проапоптотическим и противовоспалительным свойствами и воздействует на все звенья патогенеза эндометриоза [48–51].

Также отличием диеногеста является отсутствие андрогенной

активности, негативных метаболических, эндокринных, сосудистых и печеночных эффектов, антиандрогенное действие без минералогической активности, хорошая переносимость [53–55].

Применение диеногеста в дозе 2 мг/сут. в течение 24 нед. дало эффект в виде снижения тяжести течения эндометриоза, уменьшения стадии эндометриоза, согласно пересмотренной классификации Американского общества фертильности (rAFS). При повторной лапароскопии через 24 нед. у 80% пациенток эндометриоз не был выявлен или присутствовали лишь небольшие очаги эндометриоза [58, 59].

Согласно данным рандомизированного клинического исследования продолжительностью 12 нед., пероральный прием диеногеста более эффективен в сравнении с плацебо в отношении тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. В исследованиях длительностью от 16 до 24 нед., сравнивающих прием диеногеста вместе с аГнРГ у пациенток с эндометриозом, получены сопоставимые результаты по снижению интенсивности боли по баллам и по классификации эндометриоза Американского Общества Фертильности (rAFS) при повторной лапароскопии [58–62].

В настоящее время получены результаты долговременных (продолжительностью до 65 нед.) исследований, которые продемонстрировали не только высокую эффективность, но и безопасность диеногеста при лечении эндометриоза. Более того, на сегодняшний день существует опыт применения диеногеста в течение 5 лет [64].

Результаты исследования показали, что длительная гормональная





# Визанна® – препарат для лечения эндометриоза

- Уменьшает тазовые боли, связанные с эндометриозом
- Уменьшает эндометриодные очаги
- Не вызывает уменьшения минеральной плотности костной ткани



**Торговое название:** Визанна®. **Международное непатентованное название:** Диеногест. **Состав:** одна таблетка содержит диеногест 2 мг. **Показания к применению:** Лечение эндометриоза. **Способ применения и дозы:** Прием таблеток можно начинать в любой день менструального цикла. Принимают по одной таблетке в сутки без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости заливая жидкостью. Таблетки необходимо принимать непрерывно вне зависимости от вагинальных кровотечений. После завершения одной упаковки начинают прием следующей упаковки без перерыва в приеме таблеток. Опыт применения Визанны® в лечении эндометриоза продолжительностью более 15 месяцев отсутствует. Следует прекратить прием любых гормональных контрацептивов перед началом лечения препаратом Визанна®. При необходимости контрацепции следует использовать негормональные методы контрацепции (например, барьерный метод). **Применение в педиатрии:** Препарат Визанна® не показан для девочек до наступления менархе. **Побочные действия:** Побочные эффекты чаще возникают в первые месяцы приема Визанны® и их частота уменьшается в процессе лечения препаратом. Могут отмечаться изменения в характере кровотечений, как например,

межудельные выделения, нерегулярные кровотечения или аменорея. К наиболее частым побочным эффектам относятся головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне. **Противопоказания:** Визанну® не следует применять при наличии любого из перечисленных ниже состояний, которые частично взяты из информации по другим препаратам, содержащим только гестагенный компонент. Если какое-либо из данных состояний развивается на фоне приема Визанны®, использование препарата следует немедленно прекратить: активные венозные тромбоэмболические состояния, заболевания сердца и сосудов (например, инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца) в настоящее время или в прошлом, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, тяжелые заболевания печени в настоящее время или в прошлом, до тех пор, пока показатели печеночной функции не придут в норму, опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в прошлом, выявленные или подозреваемые злокачественные опухоли, зависящие от половых стероидов, вагинальное кровотечение неясного генеза, гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ. **Лекарственные взаимодействия:** Снижение

клиренса половых гормонов в связи с ингибированием ферментов может увеличивать экспозицию диеногеста, что может приводить к развитию побочных эффектов. Вещества, повышающие клиренс половых гормонов (снижение эффективности путем индукции ферментов), например: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и средства, содержащие зверобой. **Особые указания:** Перед началом приема Визанны® необходимо исключить беременность. **Период лактации:** Не рекомендуется лечение Визанной® в период лактации. **Фертильность:** Согласно имеющимся данным, во время приема Визанны® у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако Визанна® не является контрацептивным средством. Согласно имеющимся данным, менструальный цикл восстанавливается в течение 2 месяцев после прекращения приема Визанны®. **Применение в педиатрии:** Препарат Визанна® не показан для девочек до наступления менархе. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Производитель:** Байер Веймар ГмБХ и Ко, КГ, 99427 Веймар, Германия. Владелец регистрационного удостоверения Байер Фарма АГ, Берлин, Германия. L.KCA.MKT.WH.2016-08-08.0397

PK-023-16017601 от 20.02.2016. Фото: А.С. Шенников, © А.С. Шенников

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

Перед назначением и применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

Визанна®

терапия диеногестом в дозе 2 мг/сут. значительно снижает риск рецидива эндометриозом после проведенного хирургического лечения и позволяет избежать повторного хирургического вмешательства на яичниках.

Учитывая механизм действия диеногеста (подавление пролиферации эндометриальной ткани и воспаления, ингибирование ангиогенеза), при его применении происходит понижение рисков развития эндометриоз-ассоциированных злокачественных опухолей [51, 65].

После отмены терапии диеногестом функция яичников и нормальный менструальный цикл быстро восстанавливаются с возможностью наступления беременности, в том числе у женщин с бесплодием в анамнезе [64].

Таким образом, можно сделать предположение, что диеногест, применяемый с доказанной эффективностью в лечении эндометриоза, вероятно, будет способствовать снижению риска эндометриоз-ассоциированного РЯ.

С целью профилактики РЯ 8 мая 2013 АСОГ опубликовало сообщение о целесообразности профилактического удаления маточных труб [66]. Профилактическая овариэктомия и тубэктомия ведут к снижению риска РЯ от 70 до 96% и РМЖ от 40 до 70% [66].

Работы D. Cibula, M. Rice и соавт. [68] продемонстрировали снижение риска развития РЯ после трубной стерилизации до 34% (ОР: 0,66; 95% ДИ 0,60–0,73). Защитный эффект, обеспечиваемый перевязкой маточных труб, по существу, аналогичен наблюдаемому при использовании гормональных контрацептивов. В зависимости от гистотипа опухоли эффект оказался таким же, как и гормональных контрацептивов, в частности, наибольший эффект обнаружен для эндометриоидного рака – на 52% (ОР: 0,40; 95% ДИ 0,30–0,53) и/или и светлоклеточного – на 48%, немного ниже, но также значимый для серозных подтипов (ОР: 0,73; 95% ДИ 0,63–0,85), и отсутствует для муцинозной подгруппы (ОР: 0,92; 95% ДИ 0,66–1,30).

По данным литературы [69], ги-

стерэктомия также снижает риск развития РЯ (ОР: 0,64; 95% ДИ 0,48–0,85), однако, несмотря на протективный эффект, в настоящее время не существует официальных рекомендаций, предлагающих хирургическое удаление матки в качестве метода профилактики.

В литературе [70] нет данных о риске развития эндометриоза после трубной стерилизации, но есть случаи, описывающие рецидив эндометриоза после гистерэктомии. Скорее всего, рецидив болезни после гистерэктомии связан с устойчивостью эндометриоидных гетеротопий.

Профилактическая двусторонняя сальпингоовариэктомия у носительниц BRCA 1,2 мутаций (у женщин с высоким и средним риском) значительно снижает (до 80%), однако не устраняет риск развития РЯ. Данная операция не рекомендована для общей популяции и пациенток с низким уровнем риска [69].

Мета-анализ с 1999 по 2007 г., включивший 10 исследований с участием носительниц BRCA мутаций после профилактической билатеральной сальпингоовариэктомии, показал значимое снижение риска рака фаллопиевых труб (ОР: 0,21; 95% ДИ 0,12–0,39). К сожалению, эти данные были недостаточны, чтобы продемонстрировать отдельно результаты у носительниц BRCA1 и BRCA2 мутаций.

L. Joan и соавт. [71] предложили новую стратегию по снижению заболеваемости РЯ: генетическое консультирование и тестирование женщин с РЯ и их семей с высокой степенью риска, сальпингэктомия после рождения детей (во время факультативных тазовых операций), трубная стерилизация во время гистерэктомии и в качестве альтернативы перевязка маточных труб как потенциальный источник серозного рака у женщин с и без известных генетических мутаций. С дополнительным использованием оральных контрацептивов, чтобы снизить риск развития РЯ.

Использование гормональных контрацептивов предотвращает развитие РЯ почти на 30% [72]. При этом показано, чем дольше жен-

щина использует гормональные контрацептивы, тем больше уменьшаются риски. Так, применение КОК в течение примерно 15 лет снижает риск развития рака на 50%. Механизм протективного эффекта КОК до конца не изучен, но считается, что он напрямую связан с уменьшением овуляторных циклов [73]. Профилактический эффект гормональных контрацептивов различен в зависимости от гистологического подтипа опухоли. После 5 лет использования КОК показано снижение риска на 22% для серозных, на 27% для эндометриоидных и на 21% для светлоклеточных карцином яичника и лишь на 6,7% для муцинозных. В исследовании получены данные, что у женщин с эндометриозом после 10 лет применения гормональной контрацепции риск возникновения РЯ снизился примерно на 80% [35].

КОК широко применяют в клинической практике по незарегистрированным показаниям для устранения симптомов эндометриоза. Необходимо еще раз отметить, что эндометриоз считается преимущественно эстрогензависимым заболеванием. Поэтому продолжается обсуждение вопроса о способности эстрогенового компонента КОК маскировать прогрессирование эндометриоза или даже потенциально стимулировать заболевание. С другой стороны, можно предположить, что дозы этинилэстрадиола в современных комбинированных гормональных контрацептивах являются слишком низкими, чтобы достичь порога активации [75].

Около 17% случаев РЯ связаны с генной мутацией. Это может быть одним из факторов расширения диагностики генетического тестирования для всех женщин в популяции, с последующей билатеральной овариэктомией для женщин, при любой операции на брюшной полости [76].

Согласно исследованиям Brinton и соавт. (SIR=2,48), Stewart и соавт. (ОР 2,33), Buis и соавт. (ОР 12,4), наибольший риск был выявлен у женщин с бесплодием [20, 40, 42].

Фертильность – важный компонент профилактики для женщин с эндометриозом.



Рождение детей связано с уменьшением риска развития РЯ, причем риск снижается с увеличением числа рожденных детей.

По данным F. Modugno [35], у женщин, страдающих эндометриозом и реализовавшим репродуктивный потенциал, риск развития РЯ был ниже, чем в контрольной группе [12, 37] (табл. 2).

A. Whittemore [78] опубликовал данные, согласно которым первая беременность уменьшает риски на 40%, а каждая последующая – на 10–15%. В одном из мета-анализов продемонстрировано, что каждые 5 мес. кормления грудью снижают риск заболеваемости на 8%.

Большинство исследований [28, 78, 79] показывают, что оральные контрацептивы и грудное вскармливание могут уменьшить риск для всех овариальных типов рака, за ис-

ключением муцинозных карцином.

Увеличение количества родов лишь незначительно снижает риск серозных карцином или опухолей типа II, но значительно снижает риск развития эндометриоидного и светлоклеточных форм карцином яичника или I типа опухолей [80].

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные литературы свидетельствуют о том, что только эффективное патогенетическое лечение, реализация репродуктивной функции, грудное вскармливание, профилактическое хирургическое лечение, т.е. билатеральная сальпингоэктомия, способствуют повышению качества жизни женщин, приводят к профилактике рецидивирования эндометриоза и, как следствие, к снижению рисков развития злокачественных новообразований.

## Заключение

Эндометриоз – доброкачественное заболевание, однако длительное течение заболевания, поздняя диагностика, отсутствие патогенетической терапии, отсутствие реализации репродуктивной функции повышают риск развития ряда злокачественных опухолей. Атипичная форма эндометриоза может рассматриваться как морфологическая форма предрака.

Своевременная диагностика, патогенетическое лечение, реализация репродуктивной функции приведут к профилактике и снижению рисков рецидивирования эндометриоза и, как следствие, развития злокачественных новообразований.

**Конфликт интересов отсутствует. ■**

## Список литературы

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А., Гус А.И., Демидов В.Н., Калинина Е.А., Леваков С.А., Марченко Л.А., Попов А.А. Сонова М.М., Хашокуева А.З., Чернуха Г.Е., Яроцкая Е.Л. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. – М. – 2013.
2. Сонова М.М., Адамян Л.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г. Эндометриоз и рак яичников. Есть ли взаимосвязь? Общие патогенетические черты рака яичников и эндометриоза. Онкогинекология. – 2013; 4: 30–40.
3. Greene R., Stratton P., Cleary S.D., Ballweg M.L., Sinai N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril.* – 2009; 91: 32–39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.020
4. Marsh E.E., Laufer M.R. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril.* – 2005; 83 (3): 758–760. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.08.025
5. Ballweg M.L. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2003; 16 (3): 21–26. doi: 10.1016/s1083-3188(03)00063-9
6. Орлова С.А., Балан В.Е., Левкович Е.А. Современные тенденции медикаментозного лечения эндометриоза. Медицинский совет. Акушерство и гинекология. – 2015; 2: 28–32.
7. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Endometriosis: a life cycle approach? *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2013; 209 (4): 307–316. doi: 10.1016/j.ajog.2013.03.009
8. Гаспаров А.С., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Дубинская Е.Д. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников. Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013; 68 (8): 9–13. doi: 10.15690/vramn.v68i8.716
9. Heidemann L.N., Hartwell D., Heidemann C.H., Kirsten M., Jochumsen K.M. The relation between endometriosis and ovarian cancer – a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014; 93 (1): 20–31. doi: 10.1111/aogs.12255
10. Kim H.S., Kim T.H., Chung H.H., Song S. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer.* – 2014; 110 (7): 1878–1890. doi: 10.1038/bjc.2014.29
11. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание 2-е, доп. Ч. I. – 2015; 223.
12. Sourial S., Tempest N., Hapangama D.H. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International Journal of Reproductive Medicine.* – 2014; 1–9. doi: 10.1155/2014/179515
13. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* – 2007; 334 (7587): 249–253. doi: 10.1136/bmj.39073.736829.be
14. Lee A.W., Templeman C., Stram D.A., Beesley J., Tyrer J., Berchuck A., Pharoah P.P., Chenevix-Trench G., Leigh Pearce C. Evidence of a genetic link between endometriosis and ovarian cancer. *Fertility and Sterility.* – 2016; 105 (1): 35–43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.023
15. Vodolazkaia A., Yesilyurt B.T., Kyama C.M., Bokor A., Schols D., Huskens D., Meuleman C., Peeraer K., Tomassetti C., Bossuyt X., Lambrechts D., D’Hooghe T., Fasset A. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers. *Fertility and Sterility.* – 2016; 105 (4): 988–996. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.016

16. Горбунова В.Н., Имянитов Е.Н. Генетика и канцерогенез. Методическое пособие для студентов медицинских вузов. Санкт-Петербургская Первая государственная медицинская академия. – 2007; 24.
17. Svenssen Munksgaard P, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: A review of histological, genetic and molecular alterations. *Fertility and Sterility*. – 2016; 105 (1): 164–169. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.10.001
18. Torre L, Bray F, Siegel R.L., Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *A Cancer Journal for Clinicians*. – 2015; 65 (2): 87–108. doi: 10.3322/caac.2126
19. Kodaman P.H. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2015; 42 (1): 87–101. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.005
20. Toyokuni S. Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease. *Cancer Sci Jan*. – 2009; 100: 9–16. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.01001.x
21. Krawczyk N., Banyś-Paluchowski M., Schmidt D., Ulrich U., Fehm T. Endometriosis-associated Malignancy. *Geburtsh Frauenheilk*. – 2016; 76 (2): 176–181. doi: 10.1055/s-0035-1558239
22. Grandi G., Toss A., Cortesi L., Botticelli L., Volpe A., Cagnacci A. The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during. *Reproductive Life*. – 2015; 2015: 1–10. doi: 10.1155/2015/751571
23. Ovarian Cancer – Risk Factors and Prevention, approved by the Cancer. Net Editorial Board. – 2015; 04.
24. Eskenazi B., Warner M.L. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 1997; 24 (2): 235–258. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70302-8
25. Tanase Y., Furukawa N., Kobayashi H., Matsumoto T. Malignant Transformation from Endometriosis to Atypical Endometriosis and Finally to Endometrioid Adenocarcinoma within 10 Years. *Case Rep Oncol*. – 2013; 6 (3): 480–484. doi: 10.1159/000355282
26. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *American Society for Reproductive Medicine*. – 1997; 67 (5): 817–821. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81391-x
27. Kurman R.J., Shih Ie.M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *Hum Pathol*. – 2011; 42 (7): 918–931. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.003
28. Yang H.P., Trabert B., Murphy M.A., Sherman M.E., Sampson J.N., Brinton L.A., Hartge P., Hollenbeck A., Park Y., Wentzensen N. Ovarian cancer risk factors by histologic subtypes in the NIH-AARP Diet and Health Study. *International Journal of Cancer*. – 2012; 131 (4): 938–948. doi: 10.1002/ijc.26469
29. Orezza J.P., Russell A.H., Oliva E., Del Carmen M.G., Eichhorn J., Fuller A.F. Prognostic implication of endometriosis in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. – 2008; 110 (3): 336–344. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.05.025
30. Davis M., Rauh-Hain J.A., Andrade C., Boruta D.M., Schorge J.O., Horowitz N.S., May T., Marcela G., del Carmen M.G. Comparison of clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer associated with endometriosis to papillary serous carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. – 2014; 132 (3): 760–766. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.012
31. Vetricka B., Kralickova M. Current theories on endometriosis pathogenesis. *Edorium J Mol Pathol*. – 2015; 4 (1): 1–4. doi: 10.7243/2052-7896-4-1
32. Aris A. Endometriosis-associated ovarian cancer: a ten-year cohort study of women living in the Estrie. Region of Quebec. Canada. *J Ovarian Res*. – 2010; 3 (1): 2. doi: 10.1186/1757-2215-3-2
33. Buis C.C., van Leeuwen F.E., Mooij T.M., Burger C.W. Increased risk for ovarian cancer and borderline ovarian tumours in subfertile women with endometriosis. *Hum Reprod*. – 2013; 28 (12): 3358–3369. doi: 10.1093/humrep/det340
34. Melin A., Sparén P., Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Human Reproduction*. – 2007; 22 (11): 3021–3026. doi: 10.1093/humrep/dem209
35. Modugno F., Roberta B., Allen G.O., Schildkrau O.T., Davis F.G., Goodman M.T. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2004; 191 (3): 733–740. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.035
36. Ness R.B., Grisso J.A., Cottreau C., Klapper J., Vergona R., Wheeler J.E., Morgan M., Schlesselman J.J. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. – 2000; 11 (2): 111–117. doi: 10.1097/00001648-200003000-00006
37. Olson J.E., Cerhan J.R., Janney C.A., Anderson K.E., Vachon C.M., Sellers T.A. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Women's Health Study. *Cancer*. – 2002; 94 (5): 1612–1618. doi: 10.1002/cncr.10370
38. Brinton L.A., Lamb E.J., Moghissi K.S., Scoccia B., Althuis M.D., Mabie J.E., Westhoff C.L. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. – 2004; 82 (2): 405–414. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.109
39. Borgfeldt C., Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2004; 83 (4): 395–400. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00305.x
40. Stewart L.M., Holman C.D., Aboagye-Sarfo P., Finn C., Preen D.B., Hartet R. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol*. – 2013; 128 (2): 260–264. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.10.023
41. Nezhat F.R., Apostol R., Nezhat G., Pejovic T. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015; 213 (3): 262–267. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.044
42. Johnson N.P., Hummelshoj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current manage-



- ment of endometriosis. *Hum Reprod.* – 2013; 28 (6): 1552–1568. doi: 10.1093/humrep/det050
43. DiVasta A.D., Laufer M.R. The use of gonadotropin releasing hormone analogues in adolescent and young patients with endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* – 2013; 25 (4): 287–292. doi: 10.1097/gco.0b013e32836343eb
  44. Li-Chi Chen, Ju-Wei Hsu, Kai-Lin Huang, Ya-Mei Bai, Tung-Ping Su, Cheng-Ta Li, Albert C. Yang, Wen-Han Chang, Tzeng-Ji Chen, Shih-Jen Tsai, Mu-Hong Chen Chenetal. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study. *Journal of Affective Disorders.* – 2016; 190: 282–285. doi: 10.1016/j.jad.2015.10.030
  45. Quaas A.M., Weedin E.A., Hansen K.R. On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility.* – 2015; 103 (3): 612–625. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.006
  46. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Современные подходы к назначению add-back-терапии больным генитальным эндометриозом. Эффективная фармакология. Акушерство и гинекология. – 2015; 4 (36).
  47. Agarwal S.K., Daniels A., Drosman S.R., Udoff L., Foster W.G., Pike M.C., Spicer D.V., Daniels J.R. Treatment of Endometriosis with the GnRHa Deslorelin and Add-Back Estradiol and Supplementary Testosterone. *Biomed-Res Int.* – 2015; 2015: 1–9. doi: 10.1155/2015/934164
  48. Hayashi A., Tanabe A., Kawabe S., Hayashi M., Yuguchi H., Yamashita Y., Okuda K., Ohmichi M. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res.* – 2012; 5 (1): 31. doi: 10.1186/1757-2215-5-31
  49. Jackson A.L., Eisenhauer E.L., Herzog T.J. Emerging therapies: angiogenesis inhibitors for ovarian cancer. *Expert Opin Emerg Drugs.* – 2015; 20 (2): 331–346. doi: 10.1517/14728214.2015.1036739
  50. Katayama H., Katayama T., Uematsu K., Hiratsuka M., Kiyomura M., Shimizu Y., Sugita A., Ito M. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Hum Reprod.* – 2010; 25 (11): 2851–2858. doi: 10.1093/humrep/deq241
  51. Masayuki Ichioka, Shizuka Mita, Yutaka Shimizu, Kazunori Imada, Tohru Kiyono, Yukiko Bono, Satoru Kyo. Dienogest, a synthetic progestin, down-regulates expression of CYP19A1 and inflammatory and neuroangiogenesis factors through progesterone receptor isoforms A and B in endometriotic cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* – 2015; 147: 103–110. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.12.008
  52. Nakamura M., Katsuki Y., Shibutani Y., Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol.* – 1999; 386 (1): 33–40. doi: 10.1016/s0014-2999(99)00765-7
  53. Köhler G., Faustman T.A., Gerlinger C., Seitz C., Muecket A.O. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2010; 108 (1): 21–25. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.08.020
  54. Mueck A.O. What makes dienogest a unique progestogen for the treatment of endometriosis? *Expert Review of Obstetrics & Gynecology Gynaecol Forum.* – 2011; 6 (1): 5–15. doi: 10.1586/eog.10.71
  55. Scarfone G., Bergamini A., Noli S., Villa A., Cipriani S., Taccagni G., Viganò P., Candiani M., Parazzini F., Mangili G. Characteristics of clear cell ovarian cancer arising from endometriosis: a two center cohort study. *Gynecol Oncol.* – 2014; 133 (3): 480–484. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.03.017
  56. Tamura R., Tsuneki I., Yanase Effectiveness of the cyclic administration of dienogest in a case of pathological disappearance of intestinal endometriosis. *Int J Womens Health.* – 2013; 5: 421–424. doi: 10.2147/IJWH.S43567
  57. Schindler A.E., Henkel A., Moore C., Oettel M. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* – 2010; 282 (5): 507–514. doi: 10.1007/s00404-009-1301-z
  58. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis associated pelvic pain: a 12 week, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2010; 151 (2): 193–198. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.002
  59. McCormack P.L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs.* – 2010; 70 (16): 2073–2088. doi: 10.2165/11206320-000000000-00000
  60. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T., Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: A 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* – 2010; 25 (3): 633–641. doi: 10.1093/humrep/dep469
  61. McCormack P.L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs.* – 2010; 70 (16): 2073–2088. doi: 10.2165/11206320-000000000-00000
  62. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T., Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: A 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* – 2010; 25 (3): 633–641. doi: 10.1093/humrep/dep469
  63. Vercellini P., Bracco B., Mosconi P., Roberto A., Alberico D., Dhouha D., Somigliana E. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertility and Sterility.* – 2016; 105 (3): 734–743. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.016
  64. Ota Y., Andou M., Yanai S., Nakajima S., Fukuda M., Takano M., Kurotsuchi S., Ebisawa K., Hada T., Ota I. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *JEPPD.* – 2015; 7 (2): 63–67. doi: 10.5301/je.5000219

65. Klipping C., Duikers I., Remmers A., Faustmann T., Zurth C., Klein S., Schuett B. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol.* – 2012; 52 (11): 1704–1713. doi: 10.1177/0091270011423664
66. Larson C.A. Prophylactic bilateral oophorectomy at time of hysterectomy for women at low risk: ACOG revises practice guidelines for ovarian cancer screening in low-risk women. *Current Oncology.* – 2013; 21 (1): 9. doi: 10.3747/co.21.1721
67. Somigliana E., Vercellini P., Vigano P., Benaglia L., Busnelli A., Fedele L. Postoperative Medical Therapy After Surgical Treatment of Endometriosis: From Adjuvant Therapy to Tertiary Prevention. *J Minim Invasive Gynecol.* – 2014; 21 (3): 328–334. doi: 10.1016/j.jmig.2013.10.007
68. Cibula D., Widschwendter M., Mdjek O., Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Human Reproduction Update.* – 2010; 17 (1): 55–67. doi: 10.1093/humupd/dmq030
69. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research; Board on Health Care Services; Institute of Medicine; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington (DC): National Academies Press (US). – 2016. doi: 10.17226/21841
70. Rizk B., Fischer A.S., Lotfy H.A., et al. Recurrence of endometriosis after hysterectomy. *Facts, Views & Vision in ObGyn.* – 2014; 6 (4): 219–227.
71. Joan L., Walker J.L., Powell C.B., Chen L.M., Carter J., Bae Jump V.L., Parker L.P., Borowsky M.E., Gibb R.K. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer.* – 2015; 121 (13): 2108–2120. doi: 10.1002/cncr.29321
72. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., Gonzalez-Martin A., Colombo N., Sessa C., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* – 2013; 24 (6): 24–32. doi: 10.1093/annonc/mdt333
73. Vessey M., Yeates D., Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception.* – 2010; 82 (3): 221–229. doi: 10.1016/j.contraception.2010.04.006
74. Beral V., Doll R., Hermon C., Peto R., Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* – 2008 Jan 26; 371 (9609): 303–314. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1
75. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B., Heikinheimo O., Horne W., Kiesel L., Nap A., Prentice A., Saridogan E., Soriano D., Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* – 2014; 29 (3): 400–412. doi: 10.1093/humrep/det457
76. Sopik V., Rosen B., Giannakeas V., Narod S.A. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part III. Prospects for the future. *Gynecologic Oncology.* – 2015; 138 (3): 757–761. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.06.019
77. Luan N.N., Wu Q.J., Gong T.T., Vogtmann E., Wang Y.-L., Lin B. Breastfeeding and ovarian cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2013; 98 (4): 1020–1031. doi: 10.3945/ajcn.113.062794
78. Fortner R.T., Ose J., Merritt M.A., et al. Reproductive and hormonelated risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer.* – 2015; 137 (5): 1196–1208. doi: 10.1002/ijc.29471
79. Gates M.A., Rosner B.A., Hecht J.L., Tworoger S.S., et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *American Journal of Epidemiology.* – 2009; 171 (1): 45–53. doi: 10.1093/aje/kwp314
80. Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C., McCann S.E., Yu H., Xiang Y., Wolk A., Wentzensen N., Weiss N.S., Webb P.M., van den Brandt P.A., et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *Journal of Clinical Oncology.* – 2013; 31 (20): 2607–2618. doi: 10.1200/jco.2012.48.2596

*Впервые опубликовано в журнале «Проблемы репродукции», №5/2016, Т. 22, стр. 1–12.*



# Ановуляторное бесплодие: оптимизация диагностики и алгоритмов лечения



**А.Л. Тихомиров**, И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Е.И. Манухина, В.В. Казенашев  
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, г. Москва

Бесплодным считается брак, если у женщин до 35 лет в течение 12 мес., а у женщин старше 35 лет в течение 6 мес. активной половой жизни без контрацепции не наступает беременности. Известно, что среди различных причин бесплодия нарушение овуляции составляет около 27%. Причины нарушения овуляции в различные репродуктивные периоды приведены на рисунке 1. Ановуляция возникает при нарушении процесса селекции, роста и созревания доминантного фолликула и характеризуется персистенцией множества малых антральных фолликулов, в которых превалирует образование андрогенов или снижена продукция половых стероидов.

Ановуляция сопровождается нарушениями менструального цикла (МЦ) (аменорея, олигоменорея) и диагностируется на основании монотонного низкого уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) (до 4 МЕ/л), ФСГ (до 3 МЕ/л), эстрадиола (не более 150 пмоль/л), при УЗИ – толщины эндометрия не более 5 мм, размера яичников – не более 3–4 см<sup>3</sup>, содержащих единичные антральные фолликулы до 2–3 мм в диаметре. Ановуляция может иметь место у женщин с регулярным МЦ, нормальным уровнем гонадотропинов (без овуляторных пиков), при монотонной низкой ректальной температуре, отсутствии доминантных фолликулов, желтого тела, размере яичников в пределах нормы, содержащих антральные фолликулы диаметром до 8–10 мм.

В терапии ановуляторного бесплодия основную роль играет стимуляция овуляции с применением гормональных препаратов (непрямая и прямая индукция овуляции) (рис. 2).

Помимо беременности только выявление факта выхода яйцеклетки из фолликула может быть точным доказательством наличия овуляции. В клинической практике существует ряд методик для его косвенного определения. Традиционно с этой целью используются график базальной температуры, УЗИ и определение концентрации прогестерона в середине лютеиновой фазы,



**Рисунок 1.** Структура причин нарушения овуляции в различные репродуктивные периоды

а также определение пика ЛГ. До последнего времени все это требовало от женщины значительных временных затрат и было связано с рядом неудобств. Для выявления вре-

мени овуляции, необходимого как для определения периода наивысшей фертильности, так и для своевременного начала поддержания лютеиновой фазы МЦ препаратами боди-иден-

**Удачная индукция:**

- нормальная продукция эстрогенов
- нормальный уровень ФСГ

**Меньшая эффективность индукции:**

- выраженная гипоталамическая недостаточность

**Очень низкая вероятность индукции:**

- синдром истощенных яичников

**Овариальный резерв**

определяет функциональное состояние РС, полноценность которой обеспечивает рост, созревание фолликула, ооцита, овуляцию и оплодотворение **полноценной яйцеклетки**

**Определение овариального резерва**

- Анамнез: возраст, перенесенные оперативные вмешательства на яичниках, укорочение длительности цикла, химио- и лучевая терапия.
- **Уровень ФСГ на 2–3 день цикла менее 10 МЕ/л**
- **Объем яичников на 2–3 день цикла не менее 5 мл**
- **Количество фолликулов в яичнике на 2–3 день цикла не менее 5**
- **АМГ** синтезируется в преантральных и малых антральных фолликулах (диаметром менее 4 мм) и не зависит от других показателей и дня цикла
- **Уровень ингибина В** обратно пропорционален уровню ФСГ

**Рисунок 2.** Использование индукторов овуляции и овариальный резерв

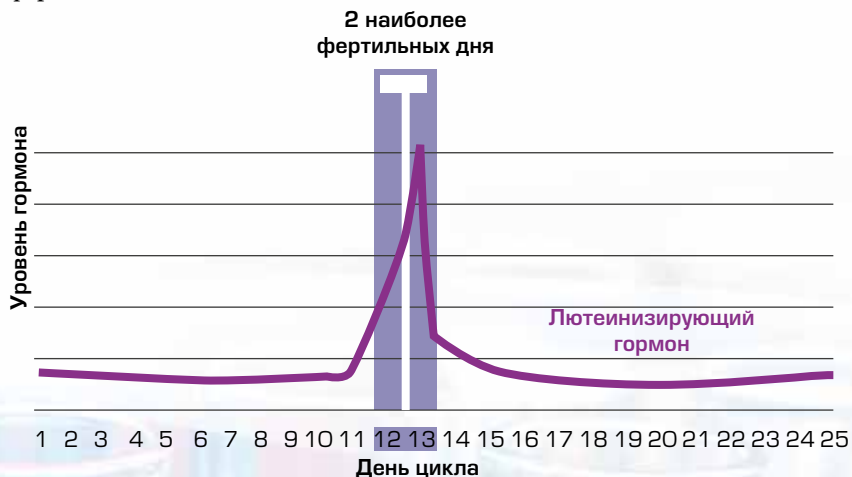
тичного прогестерона, необходимо ежедневное измерение ЛГ, которое проводится, как правило, при ЭКО, а в повседневной практике является весьма затруднительным. Действительно, после овуляции яйцеклетка способна к оплодотворению около 24 ч., а введение экзогенного боди-идентичного прогестерона в организм женщины до овуляции может блокировать синтез рецепторов прогестерона в эндометрии и миометрии, препятствуя прогрессированию тонких клеточных и молекулярных изменений «окна имплантации» и физиологической гиперплазии матки для прогрессирования беременности.

Когда точно определяется «окно фертильности» и планируется половой акт в соответствии с ним, больше шансов быстрее зачать ребенка естественным путем [1]. Хотя часто утверждают, что типичный МЦ длится 28 дней, этот показатель может отличаться у разных женщин и в разных циклах. На самом деле 46% МЦ колеблются в пределах 7 и более дней [2]; это

оказывает существенное влияние на время наступления овуляции от одного цикла к другому. Поэтому женщинам часто бывает трудно в точности спрогнозировать свое «окно фертильности». Исследование, проведенное среди женщин, пытающихся забеременеть, выявило, что только 13% из них правильно вычислили свой день овуляции, и только 55% женщин вычислили свой день овуляции в рамках «окна фертильности» [3].

Существует множество способов, которые могут помочь женщинам определить день овуляции и/или «окно фертильности». Они различаются по простоте использования и точности. Было доказано, что уровни гормонов фертильности в моче практически равны этим же уровням в плазме крови [4]. Поэтому «окно фертильности» женщины можно определить посредством мониторинга гормональных изменений, используя мочевые тесты на овуляцию. Традиционные мочевые тесты на овуляцию измеряют ЛГ для обнаружения всплеска ЛГ, а также заблаговременно уведомляют об овуляции за 1–2 дня до ее наступления. Эти тесты просты в использовании и позволяют определить лучшие 2 дня для зачатия. Результаты чаще всего отображаются в виде контрольной линии, а линия теста появляется тогда, когда происходит всплеск ЛГ. Однако, в отличие от традиционных линейных тестов на беременность, где любая линия теста считается положительным результатом, вторую линию на тесте на овуляцию необходимо сравнивать с контрольной линией – она указывает на всплеск ЛГ только тогда, когда она такого же цвета, как контрольная линия, или темнее. Это может быть сложно, и 1 из 4 женщин может неправильно расшифровать результат [5].

Цифровые тесты на овуляцию также выявляют всплеск ЛГ и заблаговременно уведомляют об овуляции за 1–2 дня до ее наступления (рис. 3). Цифровые тесты на овуля-



**Рисунок 3.** Определение «окна фертильности» по всплеску ЛГ



цию решают проблему считывания линий на тестах, поскольку результаты отображаются в цифровом виде для большей точности [6].

Цифровые тесты на овуляцию являются эффективным средством, позволяющим большему количеству женщин быстрее забеременеть. Согласно недавнему исследованию, при использовании цифровых тестов на овуляцию забеременело на 77% больше женщин, и их беременность наступала быстрее по сравнению с женщинами, которым рекомендовали регулярно совершать половые акты [7].

Женщины, использующие цифровой тест на овуляцию Clearblue Digital (точность свыше 99%) для определения продолжительности «окна фертильности», имеют почти вдвое больше шансов забеременеть [8]. Согласно исследованию с участием более 3800 женщин, 21–26% женщин считают, что определение периода фертильности

является для них самым важным фактором при попытках забеременеть.

Каждая третья женщина отслеживает свой цикл, прежде чем пытается забеременеть, особенно в США, где 54% женщин отслеживают свой цикл перед началом попыток. Сокращение времени до зачатия особенно актуально для женщин старшего возраста, которым необходимо забеременеть, прежде чем станет поздно, ведь в противном случае им придется обратиться в медицинское учреждение для получения помощи в процессе зачатия. Если у женщины не происходит регулярная овуляция, выявление этого на ранней стадии полезно как для нее (поскольку это будет стимулировать ее раньше обратиться за помощью к медицинскому работнику), так и для медицинского учреждения (поскольку это предоставляет необходимую информацию для определения порядка надлежащих дальнейших

клинических действий). Знание о подходящем времени для зачатия помогает чувствовать себя более спокойно и уверенно. Тестирование на овуляцию также помогает женщинам лучше понимать свое тело. Подтверждение того, что овуляция происходит регулярно, успокаивает, информация о том, что даже при относительно регулярном МЦ день овуляции каждый месяц может колебаться в пределах нескольких дней, может быть познавательной.

Поскольку численность пар, которые не могут зачать ребенка в течение 1 года незащищенных половых актов, достигает 15,5–24%, бесплодие затрагивает значительную часть населения. Это отрицательно влияет как на пары, которые пытаются зачать ребенка, так и на всю систему здравоохранения. Тесты на овуляцию – это простой способ, обладающий целым рядом практических и эмоциональных преимуществ. ■

#### Список литературы

1. Stanford J.B. et al. Timing Intercourse to Achieve Pregnancy: Current Evidence // *Obstetrics and Gynecology*. – 2002. – Vol. 100. – P. 1333–1341.
2. Creinin M.D. et al. How regular is regular? An analysis of menstrual cycle regularity // *Contraception*. – 2004. – Vol. 70. – P. 289–292.
3. Zinaman M. et al. Accuracy of perception of ovulation day in women trying to conceive // *Current Medical Research and Opinion*. – 2012. – Vol. 28. – P. 1–6.
4. Behre H.M. et al. Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use Clearblue Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements // *Human Reproduction*. – 2000. – Vol. 12. – P. 2478–2482.
5. Robinson J., Ellis J. Mistiming of intercourse as a primary cause of failure to conceive: results of a survey on use of a home-use fertility monitor // *Current Medical Research and Opinion*. – 2007. – Vol. 23. – P. 301–306.
6. Johnson S. et al. Comparison of a digital ovulation test with three popular line ovulation tests to investigate user accuracy and certainty // *Exp Op Med Diag*. – 2011. – Vol. 5. – P. 467–473.
7. Wilcox A.J. et al. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation // *New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 333. – P. 1517–1521.
8. Zinaman M. et al. Accuracy of perception of ovulation day in women trying to conceive // *Current Medical Research and Opinion*. – 2012. – Vol. 28. – P. 1–6.

## Опыт применения местного комбинированного препарата, содержащего метронидазол и миконазол, для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных



**В.О. Бицадзе** – д.м.н., профессор, Л.С. Радецкая – к.м.н., доцент  
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России», г. Москва

Проблема вагинальных инфекций, в частности бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита, во время беременности является чрезвычайно актуальной в связи с неблагоприятными перинатальными исходами и повышением риска преждевременных родов. Лечение вагинальных инфекций представляет серьезную проблему в связи с формированием устойчивости возбудителей, частым рецидивированием, поздним началом терапии в связи с затянувшейся диагностикой и подбором препарата. Нами проведено проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности использования местного препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола нитрата (Нео-Пенотран Форте) для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных во II триместре. Методы. В исследование были включены 122 беременные женщины в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст составил  $29,6 \pm 2,5$  года) без сопутствующей экстрагенитальной патологии в сроке беременности 18–22 нед. с подтвержденным диагнозом бактериального вагиноза ( $n=51$ ) и кандидозного вульвовагинита ( $n=71$ ). Оценивались клиническая и терапевтическая эффективность препарата, быстрота наступления клинической эффективности (день от начала лечения), перинатальные исходы, частота преждевременных родов в обеих группах, частота побочных эффектов на фоне применения препарата. Результаты. Терапевтическая эффективность препарата (отсутствие субъективных симптомов и нормализация лабораторных показателей) в группе беременных с бактериальным вагинозом на 14 и 28-й дни от начала исследования составила 96% ( $n=48$ ) и 94% ( $n=47$ ) соответственно. В группе с кандидозным вульвовагинитом – 94,2% ( $n=65$ ) и 91,3% ( $n=63$ ). Клиническая эффективность (субъективное отсутствие симптомов) к окончанию курса лечения достигнута абсолютно у всех пациенток в обеих группах, причем у многих пациенток еще до окончания полного курса лечения. Заключение. Нео-Пенотран Форте является высокоэффективным и безопасным и может быть рекомендован для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных, начиная со II триместра. Эффективное лечение беременных с бактериальным вагинозом и кандидозным вульвовагинитом препаратом Нео-Пенотран Форте предотвращает неблагоприятные исходы беременности и снижает риск преждевременных родов, связанный с вагинальной инфекцией, однако из-за небольшого объема выборки данная проблема требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** беременность, бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, вагинальные инфекции, метронидазол, миконазол, Нео-Пенотран Форте.

V.O. Bitsadze, L.S. Radetskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Experience of using the local combination product containing miconazole and metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women**



The problem of vaginal infections, such as bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis during pregnancy is extremely relevant in connection with adverse perinatal outcomes, and an increased risk of preterm birth. Treatment of vaginal infections is a serious problem in connection with the formation of bacterial resistance, frequent recurrence, late onset of therapy due to the prolonged diagnosis and drug selection. We conducted a prospective study to evaluate the efficacy and safety of topical formulation containing 750 mg of metronidazole and 200 mg of miconazole nitrate (Neo-Penotran Forte) for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women in II trimester. **Methods.** The study included 122 pregnant women aged 18 to 40 years (mean age  $29.6 \pm 2.5$  years) without concomitant extragenital pathology in 18–22 weeks gestation with a confirmed diagnosis of bacterial vaginosis ( $n=51$ ) and candidiasis vulvovaginitis ( $n=71$ ). The clinical and therapeutic efficacy of the drug was evaluated, as well as the speed of the onset of clinical efficacy (the day of the start of treatment), perinatal outcomes, the incidence of preterm delivery in both groups, the incidence of side effects during treatment with the drug.

**Results.** The therapeutic efficiency of the preparation (no normalization of subjective symptoms and laboratory values) in a group of pregnant women with bacterial vaginosis at 14 and 28 days from the start of the study was 96% ( $n=48$ ) and 94% ( $n=47$ ), respectively. In the group with candidal vulvovaginitis – 94,2% ( $n=65$ ) and 91,3% ( $n=63$ ). Clinical efficacy (lack of subjective symptoms) by the end of the course of treatment achieved completely in all patients in both groups, and in many patients before the end of the full course of treatment. **Conclusion.** Neo-Penotran Forte is a highly effective and safe and can be recommended for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women, starting with the II trimester. Effective treatment of pregnant women with bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis drug Neo-Penotran Forte prevent adverse pregnancy outcomes and reduces the risk of preterm birth associated with vaginal infection, but due to the small sample size, this problem requires further investigation.

**Keywords:** pregnancy, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, vaginal infection, metronidazole, miconazole, Neo-Penotran Forte.

Инфекции нижних половых путей у женщин являются самой частой причиной обращения в амбулаторной практике – около 30–40 обращений среди женщин репродуктивного возраста [1–4], и несмотря на обилие современных препаратов, их частота постоянно растет [1, 3]. Особенно актуальна эта проблема у беременных, так как наличие вагинальной инфекции резко повышает риск преждевременных родов, в частности родов до 32-й недели беременности [5–9]. Исследования показали, что наличие, например, бактериального вагиноза у беременной в 2 раза повышает риск преждевременных родов до 35-й недели беременности, что ведет к повышению перинатальной заболеваемости и смертности [4, 5, 10, 11]. Таким образом, своевременное и эффективное лечение генитальных инфекций у беременных является чрезвычайно важным шагом в благополучном исходе беременности, в частности, в снижении риска преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смертности.

В структуре вагинальных инфекций у беременных преобладают бактериальный вагиноз (20–35%), кандидозный вульвовагинит (20–30%) и смешанные инфекции (13–20%) [1–4, 12, 13]. В последние годы появились публикации о том, что так называемая промежуточная флора (некоторые авторы также употребляют термины «смешанная флора» или «аномальная влагалищная флора»), т.е. состояние, оцениваемое в 4–6 баллов по шкале

Nugent, играет гораздо большую роль в этиологии преждевременных родов, чем считалось ранее [1, 3]. Основные моменты дифференциальной диагностики вагинальных инфекций приведены в табл. 1.

Лечение вагинальных инфекций представляет серьезную проблему в связи с формированием устойчивости возбудителей, частым рецидивированием, поздним началом терапии в связи с затянувшейся диагностикой и подбором препарата. Кроме того, исследования показали, что, например, бактериальный вагиноз в 55–59% случаев сопровождается развитием кандидозной инфекции как до, так и после лечения, что диктует необходимость комплексной терапии вагинальных инфекций, это особенно важно во время беременности [1, 2, 4]. Таким образом, идеальный препарат должен обладать следующими характеристиками:

- широким спектром действия;
- быстрым устранением симптомов;
- минимальным влиянием на нормальную микрофлору;
- быть комфортным и удобным в использовании.

В этом свете перспективным является применение комбинированного препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола нитрата (Нео-Пенотран Форте). Благодаря составу препарат обладает широким спектром действия, безопасен у беременных начиная со II триместра.

Мы провели проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности использования препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола нитрата (Нео-Пенотран Форте) для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных.

### Материалы и методы

Первоначально нами обследованы 137 пациенток в сроке беременности 20–35 нед. с жалобами на неприятные выделения, зуд в области вульвы и влагалища, диспареунию или дизурию. Из них в исследование были отобраны 122 беременные в возрасте от 25 до 37 лет (средний возраст составил  $29.6 \pm 2.5$  года) без сопутствующей экстрагенитальной патологии в сроке беременности 18–22 нед. с подтвержденным диагнозом бактериального вагиноза или кандидозного вульвовагинита. Включенные в исследование пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от наличия бактериального вагиноза (1-я группа,  $n=51$ ) и кандидозного вульвовагинита (2-я группа,  $n=71$ ); рис. 1.

Диагноз бактериального вагиноза (1-я группа,  $n=51$ ) устанавливался на основании следующих критериев:

- 1) наличие жидких беловато-серых гомогенных выделений из половых путей;
- 2) наличие в мазке из влагалища более 20% ключевых клеток от общего количества эпителиальных клеток;

Таблица 1. Дифференциальная диагностика вагинальных инфекций [1, 3]

	Бактериальный вагиноз	Смешанные инфекции	Кандидозный вульвовагинит
Основной патоген	Анаэробные бактерии, такие как <i>Gardnerella</i> (факультативный анаэроб), <i>Atopobium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Mobilincus</i>	Анаэробные и/или аэробные бактерии и/или <i>Candida</i>	<i>Candida albicans</i> (80–90%) <i>Candida glabrata</i> (2–5%) <i>Candida krusei</i> (1–2%)
Симптомы	Серовато-белые, жидкие, гомогенные выделения, рыбный запах	Постоянные желтоватые выделения, возможны жжение и зуд	Жжение, зуд, диспареуния, желтовато-белые густые творожистые выделения
При осмотре	Отсутствие гиперемии, признаков воспаления	Возможна гиперемия, признаки воспаления	Гиперемия, воспаление
pH	>4,5	>4,5	<4,5
Аминный тест	Положительный	Ограниченно информативен	Отрицательный
Микроскопия Лактобактерии	Количество снижено или отсутствуют	Количество снижено или отсутствуют	Количество в норме или снижено
Ключевые клетки	Присутствуют	+/-	Отсутствуют
Лейкоциты	В норме	Чаще повышены	Повышены или в норме
Патогены	Адгезированные грамтрицательные кокки	Разные типы бактерий	Псевдомицелий или бластоспоры <i>Candida</i>
Культуральное исследование	Не используется, обладает низкой специфичностью	Ограниченно информативно	Информативно, особенно при рецидивирующих формах
Диагностика	Наличие 3 из 4 критериев Amsel или 7–10 баллов по шкале Nugent	Наличие нескольких клинических признаков	Наличие симптомов и признаков присутствия <i>Candida</i>
Лечение	Местные или системные антибактериальные препараты, такие как метронидазол, клиндамицин. Восстановление экосистемы влагалища	Антибиотики широкого спектра действия. Восстановление экосистемы влагалища	Местные или системные антимикотические препараты, такие как миконазол, клотримазол, флюконазол, нистатин. Восстановление экосистемы влагалища

- 3) pH влагалища 4,7 и более;
- 4) положительный тест с 10% КОН.

Диагноз кандидозного вульвовагинита (2-я группа, n=71) устанавливался на основании следующих критериев:

- 1) наличие жалоб на зуд в области вульвы и влагалища, диспареунию или дизурию;
- 2) наличие густых белых творожистых выделений из влагалища;
- 3) гиперемия, отечность слизистой вульвы и влагалища;
- 4) наличие вегетативных форм грибов – псевдомицелия или бластоспор в мазке из влагалища;
- 5) рост грибов рода *Candida* более 10<sup>4</sup> КОЕ/мл по данным микробиологического исследования.

Из исследования были исключены пациентки с вульвовагинитами другой этиологии (хламидийным, гонорейным и т.д.), обострением генитального герпеса, а также пациентки, получающие интравагинальные или системные антибактериальные или противогрибковые препараты, кортикостероиды. Из исследования также исключались пациентки с дисплазией и раком шейки матки, первичным или вторичным иммунодефицитом.

Все пациентки были информированы о необходимости отсутствия половых контактов



Рисунок 1. Распределение пациенток в исследовании

на протяжении всего исследования. На протяжении всего исследования пациенткам запрещалось использовать какие-либо интравагинальные препараты,

за исключением исследуемого. В течение первых 7 дней (период применения препарата) пациентки должны были воздерживаться от употребления алкоголя.



# Нео-Пенотран® Форте Л

## Комбинированный препарат для лечения бактериального вагиноза и инфекций влагалища



комбинация действующих веществ  
с широким спектром действия

Метронидазол - антибактериальное действие  
- противопротозойное действие  
Миконазол - противогрибковое действие  
Лидокаин - местноанестезирующее действие



удобный режим дозирования:

1 раз в день в течение 7 дней  
лечение без изменения привычного образа жизни

## С заботой о женщине



### Нео-Пенотран® Форте Л

#### показания к применению

- кандидозный вульвовагинит
- бактериальный вагиноз (неспецифический, гарднереллезный вагинит или анаэробный вагиноз)
- трихомонадный вагинит
- вагиниты, вызванные смешанной инфекцией

#### способ применения и дозировка

Только для интравагинального применения.  
Если врачом не предписано иначе по 1 суппозиторию на ночь вводят глубоко во влагалище в течение 7 дней.  
При рецидивах заболевания возможно продление курса лечения до 14 дней.

#### противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата или их производным
- пациенты, употребляющие алкоголь во время лечения или в течение 3-х дней после окончания лечения
- пациенты, употребляющие дисульфирам во время лечения или в течение 2-х недель после окончания лечения
- первый триместр беременности, в т.ч. беременные с трихомонадным вагинитом
- порфирия
- эпилепсия
- тяжелые нарушения функции печени

#### побочные действия

- Очень часто:
- выделения из влагалища
- Часто:
- вагинит, вульвовагинит, дискомфорт в тазовой области
  - головные боли, головокружение

#### лекарственные взаимодействия

**Алкоголь:** дисульфирамоподобные реакции. **Амиодарон, тимозид:** кардиотоксические эффекты. **Пероральные антикоагулянты:** усиление антикоагулянтного эффекта. **Дисульфирам, циметидин:** возможны нарушения со стороны центральной нервной системы. **Теофиллин и прокаинамид:** повышение концентрации глюкозы и активности «печеночных ферментов» в плазме крови. **Глимепирид:** гипогликемия. **Астемизол, цисаприд, терфенадин, оксидобутинин, оксикодон, карбамазепин, флуорацил, фенитоин:** снижение клиренса и повышение концентрации указанных препаратов. **Циклоспорин, триметрексат, фенитоин, фосфенитоин, литий:** усиление токсического эффекта. **Антиаритмические препараты:** возможно повышение токсичности лидокаина. **Пропранолол:** снижение клиренса лидокаина.

#### применение в педиатрии

Не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет

#### особые указания для беременных и кормящих

Во II - III триместре беременности препарат можно применять под контролем врача, но только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. На период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

#### условия отпуска из аптек

По рецепту

#### предприятие-производитель

Эмбил Илач Сан.Лтд. Шти., Текирдаг, Турция

#### регистрационный номер

PK-ЛС №019468 от 07.12.2012 г. – 07.12.2017 г.  
Акт № 1164 от 11.04.2017 г.



Ацино Каз  
Республика Казахстан, 050000, г.Алматы, ул. Тимирязева, 42, Корпус 15/3В  
Тел./факс: 8-(717-2) 66-92-78.

На протяжении исследования оценка состояния пациенток проводилась трехкратно. 1-й визит – проводился отбор пациенток для исследования. 2-й визит (14-й день от начала исследования) – выяснялось, следовала ли пациентка протоколу и оценивалась клиническая и терапевтическая эффективность препарата. 3-й визит (28-й день) – оценивалась клиническая и терапевтическая эффективность препарата.

Критерием клинической эффективности препарата было субъективное избавление пациентки от неприятных симптомов. По данным дневника-опросника мы также фиксировали быстроту достижения положительного эффекта (день от начала исследования). Дневник-опросник пациентки заполняли ежедневно, и один из вопросов, на который они должны были ответить, звучал следующим образом: «Испытываете ли вы сегодня зуд, жжение, обильные выделения, неприятный запах?».

Критерием терапевтической эффективности препарата было одновременное наличие клинической эффективности (т.е. субъективное исчезновение симптомов у пациентки) и нормализация лабораторных параметров.

Кроме того, проводилась оценка частоты (%) преждевременных родов (до 37-й недели беременности) и перинатальных исходов у всех пациенток, включенных в исследование (табл. 2).

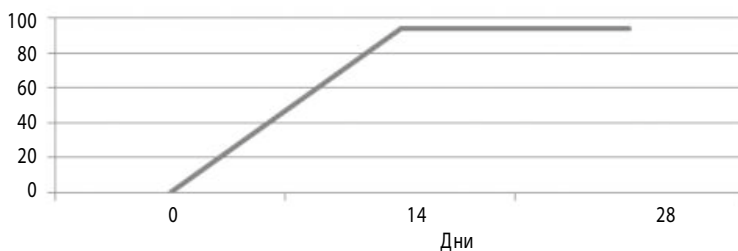
На 1-м визите проводился отбор пациенток для исследования. Объем обследования включал: сбор анамнеза, влагалищное исследование, лабораторные методы. Включенным в исследование пациенткам назначался Нео-Пенотран Форте вагинально по 1 овуле на ночь в течение 7 дней.

2-й визит осуществлялся на 14-й день (т.е. через 7 дней после окончания терапии). Выяснялось, следовала ли пациентка протоколу лечения, и проводилась оценка клинической и терапевтической эффективности препарата: оценивались результаты дневника-опросника, проводились влагалищное

**Таблица 2. Оценка частоты преждевременных родов и перинатальных исходов**

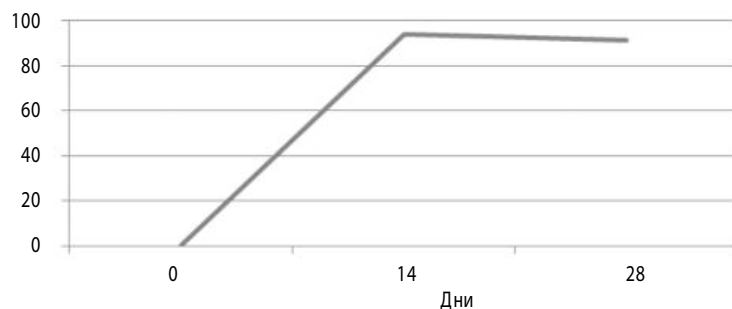
1	Любые роды до 37 нед. беременности
2	Преждевременный разрыв плодных оболочек
3	Вес при рождении менее 2500 г
4	Оценка по Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте

Терапевтическая эффективность у пациенток с бактериальным вагинозом



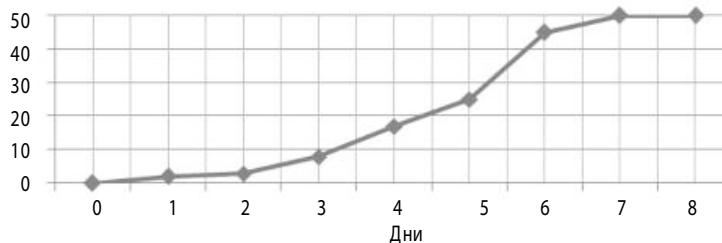
**Рисунок 2.** Терапевтическая эффективность препарата в группе беременных с бактериальным вагинозом на 14 и 28-й дни исследования (%)

Терапевтическая эффективность у пациенток с кандидозным вульвовагинитом



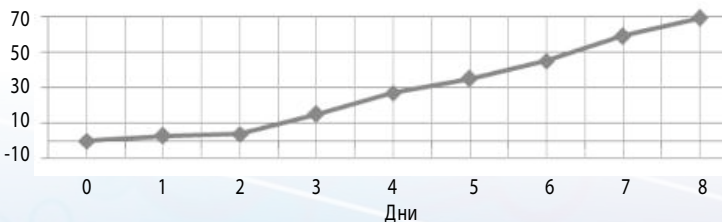
**Рисунок 3.** Терапевтическая эффективность препарата в группе беременных с кандидозным вульвовагинитом на 14 и 28-й дни исследования (%)

Число пациенток, достигших клинической эффективности, среди беременных с бактериальным вагинозом



**Рисунок 4.** Число беременных в группе с бактериальным вагинозом, достигших клинической эффективности, в зависимости от дня исследования

Число пациенток, достигших клинической эффективности, среди беременных с кандидозным вульвовагинитом



**Рисунок 5.** Число беременных в группе с кандидозным вагинитом, достигших клинической эффективности, в зависимости от дня исследования



исследование, лабораторные исследования.

3-й визит – на 28-й день (21-й день после окончания лечения). Оценивались клиническая и терапевтическая эффективность препарата.

Объем лабораторного исследования на всех 3 этапах был одинаков и включал: определение рН влагалища, тест с 10% КОН, микроскопию нативного мазка, микроскопию с окраской по Граму, микробиологическое исследование материала из влагалища на наличие ключевых клеток, элементов гриба *Trichomonas vaginalis*.

Терапевтическая эффективность препарата в группе пациенток с бактериальным вагинозом измерялась на 14 и 28-й дни от начала исследования как процент пациенток, достигших следующих целей:

- Субъективное избавление от симптомов заболевания.
- Физиологические выделения из влагалища при осмотре.
- Отрицательный тест с 10% КОН.
- Менее 20% ключевых клеток от общего количества эпителиальных клеток в нативном мазке.

Терапевтическая эффективность препарата в группе пациенток с кандидозным вульвовагинитом также измерялась на 14 и 28-й дни от начала исследования как процент пациенток, достигших следующих целей:

- Субъективное отсутствие симптомов заболевания.
- Физиологические выделения из влагалища при осмотре.
- Отсутствие гиперемии, отека слизистой влагалища при осмотре.

■ Отсутствие мицелия или бластоспор гриба *Candida* в нативном мазке.

■ Отсутствие роста или менее  $10^4$  КОЕ/мл грибов рода *Candida* по данным микробиологического исследования.

Оценка частоты побочных эффектов оценивалась по результатам дневника-опросника пациенток.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали высокую терапевтическую эффективность препарата в обеих группах исследования (рис. 2).

В частности, в группе беременных с бактериальным вагинозом терапевтическая эффективность, которая оценивалась как отсутствие жалоб со стороны пациентки и нормализация лабораторных параметров (см. Материалы и методы) на 14 и 28-й дни от начала исследования, составила 96% (n=48) и 94% (n=47) соответственно. В группе с кандидозным вульвовагинитом – 94,2% (n=65) и 91,3% (n=63). Мы специально оценивали терапевтическую эффективность не только на 14, но и на 28-й день исследования, т.е. через 21 день после окончания терапии, чтобы проанализировать частоту рецидивов заболевания, так как зачастую рецидив бактериального вагиноза или кандидозного вульвовагинита наступает уже через 7–10 дней после окончания терапии (рис. 3) [1, 3]. Наше исследование показало очень низкую частоту рецидивирования после использования препарата Нео-Пенотран Форте. Возможно, это связано с тем, что метронидазол не вызывает подавление

нормальной лактобактериальной флоры, кроме того, комплексный состав препарата препятствует возникновению кандидозного вульвовагинита после лечения бактериального вагиноза, что по данным исследователей отмечается довольно часто при использовании однокомпонентных препаратов [1, 14, 15].

Исследование показало также быстрое наступление клинической эффективности (т.е. исчезновение симптомов у пациентки по данным дневника-опросника). В обеих группах к окончанию курса лечения, т.е. на 8-й день исследования, абсолютно все пациентки отметили исчезновение неприятных симптомов заболевания (рис. 4, 5). Необходимо также отметить, что большое число пациенток ощутили положительный эффект еще до окончания полного курса лечения (см. рис. 4, 5), что благоприятно сказалось на приверженности пациенток лечению и доведению курса до конца.

Частота преждевременных родов и показатели перинатальных исходов в обеих группах пациенток (табл. 3) примерно соответствовали таковым в общей популяции (по данным литературы).

Таким образом, полученные нами данные о перинатальных исходах у беременных с бактериальным вагинозом и кандидозным вульвовагинитом свидетельствуют о том, что своевременное и эффективное лечение вагинальных инфекций у беременных снижает риск неблагоприятных перинатальных исходов.

Побочные эффекты по данным дневника-опросника встречались

Таблица 3. Перинатальные исходы у пациенток исследуемых групп в сопоставлении с аналогичными показателями в общей популяции

	Беременные с бактериальным вагинозом, случаи	Беременные с кандидозным вульвовагинитом, случаи	Частота в общей популяции (по данным литературы) [4, 6–11, 15–17], %
Любые роды до 37 недель беременности	1	0	5–10
Преждевременный разрыв плодных оболочек	0	2	5–18
Вес при рождении менее 2500 г	0	0	7–11
Оценка по Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте	0	0	8–16

довольно редко и включали тошноту у 4 пациенток, диарею у 1 пациентки и головную боль у 2 пациенток. Однако поскольку в исследовании отсутствовала контрольная группа, получавшая плацебо, не представляется возможным достоверно оценить, были ли данные симптомы действительно следствием применения препарата. В нашем исследовании не было ни одного случая отказа от применения препарата вследствие каких-либо побочных эффектов.

### Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что препарат, содержащий 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола нитрата (Нео-Пенотран Форте),

является высокоэффективным для лечения как бактериального вагиноза, так и кандидозного вульвовагинита у беременных, начиная со II триместра. На фоне применения препарата отмечается очень быстрое достижение клинической эффективности, т.е. субъективное исчезновение неприятных симптомов у пациентки еще до окончания полного курса терапии, что способствует приверженности пациенток лечению и завершению курса до конца. Следует подчеркнуть низкую частоту рецидивирования бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных, получавших Нео-Пенотран Форте. Во всех случаях отмечены безопасность применения препарата, отсутствие серьезных побочных эффектов.

Полученные нами данные о перинатальных исходах у пациенток, получавших препарат, свидетельствуют о том, что своевременное и эффективное лечение беременных с бактериальным вагинозом и кандидозным вульвовагинитом препаратом Нео-Пенотран Форте предотвращает неблагоприятные исходы беременности и снижает риск преждевременных родов, связанный с вагинальной инфекцией, однако из-за небольшого объема выборки данная проблема требует дальнейших исследований.

Таким образом, препарат Нео-Пенотран Форте может быть рекомендован для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных, начиная со II триместра. ■

### Список литературы

1. Mendling W., Weissenbacher E.R., Gerber S. et al. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. Arch Gynecol Obstet 2016; 293 (3): 469–84.
2. Farr A., Kiss H., Holzer I. et al. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 2015; 94 (9): 989–96. DOI: 10.1111/aogs.12697. Epub 2015 Jul 14.
3. van Schalkwyk J., Yudin M.H. et al. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37 (3): 266–76.
4. Redelinghuys M.J., Ehlers M.M., Dreyer A.W., Kock M.M. Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy: an overview. Crit Rev Microbiol 2016; 42 (3): 352–63.
5. Haahr T., Jensen J.S., Thomsen L. et al. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. Hum Reprod 2016; 31 (4): 795–803.
6. Faure E., Faure K., Figeac M. et al. Vaginal Mucosal Homeostatic Response May Determine Pregnancy Outcome in Women With Bacterial Vaginosis: A Pilot Study Medicine (Baltimore) 2016; 95 (5): e2668.
7. Nakubulwa S., Kaye D.K., Bwanga F. et al. Genital infections and risk of premature rupture of membranes in Mulago Hospital, Uganda: a case control study. BMC Res Notes 2015; 8: 573.
8. Sangkomkamhang U.S., Lumbiganon P., Prasertcharoensuk W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. Cochrane Database Syst Rev 2015; 2: CD006178.
9. Farr A., Kiss H., Hagmann M. et al. Routine Use of an Antenatal Infection Screen-and-Treat Program to Prevent Preterm Birth: Long-Term Experience at a Tertiary Referral Center. Birth 2015; 42 (2): 173–80.
10. Thinkhamrop J., Hofmeyr G.J., Adetoro O. et al. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. Cochrane Database Syst Rev 2015; 1: CD002250.
11. Joergensen J.S., Kjær Weile L.K., Lamont R.F. The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth of infectious etiology. Expert Opin Pharmacother 2014; 15 (15): 2173–91.
12. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage. Hum Reprod 2016; 22 (1): 116–33.
13. Sheehy O., Santos F., Ferreira E., Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. Curr Drug Saf 2015; 10 (2): 170–9.
14. Tibaldi C., Cappello N., Latino M.A. et al. Maternal risk factors for abnormal vaginal flora during pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2016; 133 (1): 89–93.
15. Farr A., Kiss H., Hagmann M. et al. Role of Lactobacillus Species in the Intermediate Vaginal Flora in Early Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. PLoS One 2015; 10 (12): e0144181.
16. Lamont R.F. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. Front Immunol 2015; 6: 566.
17. Subramaniam A., Kumar R., Cliver S.P. et al. Vaginal Microbiota in Pregnancy: Evaluation Based on Vaginal Flora, Birth Outcome, and Race. Am J Perinatol 2016; 33 (4): 401–8.
18. Koullali B., Oudijk M.A., Nijman T.A. et al. Risk assessment and management to prevent preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med 2016; 21 (2): 80–8.
19. Nelson D.B., Hanlon A.L., Wu G. et al. First Trimester Levels of BV-Associated Bacteria and Risk of Miscarriage Among Women Early in Pregnancy. Matern Child Health J 2015; 19 (12): 2682–7.

Впервые опубликовано в журнале «Гинекология», Том 18, №6, 2016 г., стр. 3–8.



# Нео-Пенотран® Форте

## Комбинированный препарат для лечения бактериального вагиноза и инфекций влагалища



комбинация действующих веществ  
с широким спектром действия

Метронидазол: - антибактериальное действие  
- противопаразитарное действие  
Миконазол: - противогрибковое действие



удобный режим дозирования:

1 раз в день в течение 7 дней  
лечение без изменения привычного образа жизни

## С заботой о женщине



## Нео-Пенотран® Форте

### показания к применению

- кандидозный вульвовагинит
- бактериальный вагиноз (неспецифический, гарднереллезный вагинит или анаэробный вагиноз)
- трихомонадный вагинит
- вагиниты, вызванные смешанной инфекцией

### способ применения и дозировка

Только для интравагинального применения.  
Если врачом не предписано иначе по 1 суппозиторию на ночь вводят глубоко во влагалище в течение 7 дней.  
При рецидивах заболевания возможно продление курса лечения до 14 дней.

### противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата или их производным
- пациенты, употребляющие алкоголь во время лечения или в течение 3-х дней после окончания лечения
- пациенты, употребляющие дисульфирам во время лечения или в течение 2-х недель после окончания лечения
- первый триместр беременности, в т.ч. беременные с трихомонадным вагинитом
- порфирия
- эпилепсия
- тяжелые нарушения функции печени

### побочные действия

- Очень часто:*
- выделения из влагалища
- Часто:*
- вагинит, вульвовагинит, дискомфорт в тазовой области
  - головные боли, головокружение

### лекарственные взаимодействия

*Алкоголь:* дисульфирамоподобные реакции. *Амиодарон, пимозид:* кардиотоксические эффекты. *Пероральные антикоагулянты:* усиление антикоагулянтного эффекта. *Дисульфирам, циметидин:* возможны нарушения со стороны центральной нервной системы. *Теофиллин и прокаинамид:* повышение концентрации глюкозы и активности «печеночных ферментов» в плазме крови. *Глипепирид:* гипогликемия. *Астемизол, цисаприд, терфенадин, оксибутинин, оксикодон, карбамазепин, фторурацил, фенитоин:* снижение клиренса и повышение концентрации указанных препаратов. *Циклоспорин, триметрексат, фенитоин, фосфенитоин, литий:* усиление токсического эффекта. *Фенобарбитал:* снижение концентрации метронидазола. *Толтеродин:* повышение биодоступности толтеролина у пациентов со сниженной активностью изофермента 2D6 цитохрома P450.

### применение в педиатрии

Не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет

### особые указания для беременных и кормящих

Во II - III триместре беременности препарат можно применять под контролем врача и только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. На период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

### условия отпуска из аптек

По рецепту

### предприятие-производитель

Эмбил Илач Сан.Лтд. Шти., Текирдаг, Турция.

### регистрационный номер

PK-ЛС №019433 от 21.11.2012 г. – 21.11.2017 г.  
Акт № 1117 от 28.03.2017 г.



Ацино Каз  
Республика Казахстан, 050000, г.Алматы, ул. Тимирязева, 42, Корпус 15/3В  
Тел./факс: 8-(717-2) 66-92-78.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ИЗУЧИТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Doi: 10.17116/repro201622476-80

# Комбинированное лечение (лапароскопия + диеногест) эндометриоз-ассоциированного бесплодия



А.А. Попов<sup>1,2</sup>, А.А. Федоров<sup>1</sup>, Т.Н. Мананникова<sup>1</sup>, К.Н. Абрамян<sup>2</sup>, С.А. Орлова<sup>1</sup>, Ш. Зинган<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, г. Москва  
<sup>2</sup> Медицинский центр «Москворечье», г. Москва

**Цель исследования** – оценить целесообразность применения диеногеста после хирургической эксцизии эндометриозных очагов путем подсчета общего количества наступившей беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

**Материал и методы.** Выполнено ретроспективное исследование, включавшее 48 инфертильных пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом эндометриоза. Пациентки были разделены на группы: 1-я группа – 18 женщин с поверхностным эндометриозом; 2-я группа – 23 женщины с эндометриозными кистами яичников; 3-я группа – 7 женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом. После операции все женщины в течение 6 мес. принимали диеногест 2 мг в сутки. **Результаты.** Из 48 пациенток беременность наступила у 31 (64,6%), причем 20 (41,7%) женщин достигли беременности путем естественного зачатия, у 5 (10,4%) беременность наступила после ЭКО.

**Выводы.** Комбинированный подход (лапароскопия + диеногест) к лечению бесплодия у пациенток с различной стадией эндометриоза (от поверхностного до инфильтративного) является эффективным. Так, 64,6% женщин, включенных в исследование, забеременели после лечения и 40% женщин – родоразрешены за исследуемый период.

**Ключевые слова:** лапароскопия, эндометриоз, диеногест.

A.A. Popov<sup>1,2</sup>, A.A. Fedorov<sup>1</sup>, T.N. Manannikova<sup>1</sup>, K.N. Abramyan<sup>2</sup>, S.A. Orlova<sup>1</sup>, S.H. Zingan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow regional research institute of obstetrics and gynecology, Moscow

<sup>2</sup> Medical Center «Moskvorechye», Moscow

## The combined approach (laparoscopy + dienogest) for endometriosis-associated infertility treatment

**Objective** – to evaluate the feasibility of dienogest using after surgical excision of endometriotic foci by counting the total number of coming pregnancies among the women with endometriosis-associated infertility.

**Material and methods.** This retrospective study included 48 women with surgically confirmed endometriosis. Patients were divided into subgroups: the first group included 18 women with superficialis endometriosis, the second group consisted of 23 women with endometriotic cysts, the third group had 7 women with deep infiltrating endometriosis. All patients were given dienogest 2 mg per day postoperatively within 6 months.

**Results.** 31 (64,6%) patients became pregnant and 20 (41,7%) women achieved pregnancies by natural conception, in 5 (10,4%) cases pregnancy was obtained after IVF.

**Conclusions.** The combined approach (laparoscopy + dienogest) for endometriosis-associated infertility treatment is effective among the patients with different stages of endometriosis (from superficial to infiltrative). Thus, 64,6% of women included in the study became pregnant after the treatment and 40% of women were delivered during the study period.

**Keywords:** laparoscopy, endometriosis, dienogest.

Эндометриоз является самым распространенным доброкачественным хроническим гинекологическим заболеванием. Известно, что эндометриоз поражает около 10% женщин репродуктивного возраста и до 50% женщин, страдающих бесплодием [1]. Влияние эндометриоза на репродуктивную функцию женщин остается противоречивым с несколькими предложенными механизмами, оказывающими негативное влияние на репродукцию [2]. Описаны две наиболее точные гипотезы, объясняющие эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Это прогрессирующее интраперитонеальное воспаление и, как следствие, нарушения анатомических соотноше-



ний с формированием массивных спаек в малом тазу [3]. Другая гипотеза – снижение качества ооцитов, нарушение маточно-трубного транспорта [4, 5]. Основной подход к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия складывается из хирургического этапа, гормонального лечения и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или их комбинации [6].

Цель хирургического лечения заключается в удалении всех видимых эндометриозных гетеротопий и спаек. У пациенток, подвергшихся оперативному лечению, с любой степенью тяжести эндометриоза на 50% возрастают шансы иметь спонтанное оплодотворение в течение 1–2 лет после операции [7]. Подтверждено, что хирургическое лечение улучшает репродуктивный потенциал женщины и повышает вероятность наступления беременности у пациенток с любой степенью заболевания [8]. Крупные рандомизированные исследования и мета-анализы показали более высокий процент наступления беременности у пациенток с эндометриозом, подвергшихся хирургическому лечению, по сравнению с группой, где была выполнена лишь диагностическая лапароскопия [9]. Отрицательным фактором служит повреждение яичниковой ткани у больных со средней и тяжелой степенью эндометриоза, особенно с двусторонним поражением яичников, что негативно влияет на овариальный резерв [10].

Для усиления эффекта хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия считается целесообразным применение гормональных препаратов, снижающих уровень эстрогенов. Исследования показали, что терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) после хирургического вмешательства является эффективной в лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия и соответственно повышает частоту наступления беременности у инфертильных пациенток, страдающих эндометриозом [11]. В настоящее время при выборе

препаратов, снижающих уровень эстрогенов, предпочтение отдается диеногесту. Считается доказанным, что диеногест по эффективности не уступает аГнРГ, но и значительно превосходит по критериям безопасности и переносимости [12, 13]. Диеногест практически не обладает проанδροгенной, минералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью, что выгодно отличает его от других прогестагенов, а также даназола, мифепристона и гестринона, применяемых в медикаментозной терапии эндометриоза [14].

В тех случаях, когда хирургическое и гормональное лечение оказалось неэффективным или спонтанное оплодотворение невозможно ввиду трубного или мужского факторов бесплодия, для лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия используется ЭКО [15]. Многие специалисты считают оправданным перед использованием ЭКО выполнение хирургической эксцизии всех интраоперационно обнаруживаемых эндометриозных гетеротопий, поскольку нелеченый эндометриоз у инфертильных пациенток может снижать эффективность ЭКО [16, 17].

Как доказали многие клинические рандомизированные исследования, эффективность применения диеногеста в качестве монотерапии у пациенток с эндометриоз-ассоциированной болью совершенно очевидна [18, 19]. Однако вопрос об эффективности применения диеногеста при лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия в комбинации с хирургическим лечением остается открытым.

Цель настоящего ретроспективного исследования – определение эффективности комбинированного подхода к лечению бесплодия у пациенток с эндометриозом различной степени распространения. Мы оценили целесообразность применения диеногеста после хирургической эксцизии эндометриозных очагов путем подсчета общего количества наступивших беременностей у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

## Материал и методы

В ретроспективное исследование были включены 48 инфертильных пациенток в возрасте от 25 до 43 лет с гистологически подтвержденным диагнозом эндометриоза, которым была выполнена лечебная лапароскопия в МОНИИАГ и в клинике «Москворечье» с 2012 по 2015 г. В нашей практике лечебная лапароскопия является методом выбора в лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Все видимые очаги эндометриоза, локализующиеся на связках, брюшине, яичниках (кисты), дугласовом пространстве, в параметрии, яичниковой ямке были иссечены или коагулированы. После операции пациентки в течение 6 мес. принимали диеногест 2 мг в сутки.

Все пациентки были разделены на три группы: 1-я группа – 18 женщин с поверхностным эндометриозом; 2-я группа – 23 женщины с эндометриозными кистами яичников; 3-я группа – 7 женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом.

Парам с функционирующими маточными трубами и фертильной спермой рекомендовано естественное зачатие в течение года после комбинированного лечения. В случае трубного фактора и мужского бесплодия, а также при отсутствии наступления беременности после лечения рекомендовали ЭКО/ИКСИ. В исследовании учитывались все женщины, у которых наступила беременность, в том числе внематочная, неразвивающаяся беременность, закончившаяся самопроизвольным абортom, родами, а также с прогрессирующей беременностью на момент проведения исследования.

Для статистической обработки использовали программу Excel, для возраста, длительности бесплодия – стандартное отклонение.

## Результаты

Основные характеристики пациенток трех групп представлены в табл. 1, существенной статистической разницы между группами по возрасту пациенток, длительности

и виду бесплодия не получено.

Результаты лечения инфертильных пациенток с эндометриозом представлены в табл. 2.

Из 48 пациенток беременность наступила у 31 (64,6%), причем 20 (41,7%) женщин достигли беременности путем естественного зачатия, у 5 (10,4%) беременность наступила после ЭКО. У 6 из 31 женщины отмечено прерывание беременности (выкидыш, неразвивающаяся беременность, трубная беременность).

Спонтанная беременность наступила в 1-й группе у 8 (44,4%) женщин, во 2-й группе – у 10 (43,5%), в 3-й группе – лишь у 2 (28,6%) пациенток. Беременность после ЭКО наступила у 1 (5,6%) женщины в 1-й группе, у 3 (13%) – во 2-й группе, у 1 (28,6%) – в 3-й группе. 19 пациенток успешно родоразрешены, 6 женщин пролонгируют беременность, находятся на различных сроках гестации.

**Обсуждение**

В представленном ретроспективном исследовании мы оценили эффективность комбинированного подхода к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия, включающего лапароскопию, послеоперационный курс диеногеста в течение 6 мес. и при подтверж-

денной неэффективной попытке восстановления естественной фертильности – метод ЭКО. Лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия остается сложным и зависит в основном от возраста пациентки, предыдущего лечения, длительности бесплодия и тяжести заболевания. Оптимальное лечение зачастую трудно определить, так как течение заболевания непредсказуемо, от бессимптомного до агрессивного, с выраженной тазовой болью, бесплодием, относящемуся к «активному эндометриозу» [20]. Классификация Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), которая в настоящее время широко используется, разделяет эндометриоз по стадиям, однако это не всегда коррелирует с активностью заболевания, степенью выраженности тазовой боли и не определяет фертильность женщины после лечения [7, 21, 22].

Результаты многих исследований, сфокусированных на лечении эндометриоза, в зависимости от стадии противоречивы, даже при едином алгоритме лечения [23–25]. Очевидно, что пациентки с одинаковой стадией заболевания, согласно классификации ASRM, фактически несравнимы в проявлении симптомов и активности эндометриоза [7, 26]. Идеальный подход к лечению

эндометриоза должен учитывать течение заболевания и при активных формах эндометриоза использовать комбинированный метод лечения. Бесспорно, у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием таким методом является комбинация хирургического, гормонального лечения и ЭКО.

Многие исследования [7] демонстрируют преимущества лечебной лапароскопии. Доля наступивших беременностей после хирургического лечения сопоставима для всех стадий эндометриоза, что мы наблюдали и в нашем исследовании. Доказано, что удаление видимых очагов эндометриоза при лапароскопии повышает вероятность наступления беременности [9]. В тех случаях, когда эндометриозидные разрастания располагаются в местах (например, миометрий или параректальная область), где технически их удалить невозможно или их удаление сопряжено с высоким риском осложнений, комбинация с гормонотерапией становится особо ценной.

В настоящее время диеногест позиционируется как наиболее приемлемое средство для гормонотерапии эндометриоза в послеоперационном периоде по причине отсутствия у него серьезных побочных эффектов, хорошей переносимости даже

Таблица 1. Основные параметры в исследуемых группах

Параметр	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=23)	3-я группа (n=7)
Возраст, годы	33±4	34,8±4	30,3±3,9
Бесплодие первичное, абс. (%)	7 (38,9)	13 (56,5)	4 (57,1)
Бесплодие вторичное, абс. (%)	11 (61,1)	10 (43,5)	3 (42,9)
Длительность бесплодия, годы	4,8±2,4	5,1±2,3	5,3±2,6

Таблица 2. Результаты лечения пациенток с эндометриозом

Параметр	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=23)	3-я группа (n=7)
Возраст, годы	33±4	34,8±4,5	30,3±3,9
Продолжительность лечения после операции, мес.	6	6	6
Спонтанная беременность, абс. (%)	8 (44,4)	10 (43,5)	2 (28,6)
Беременность после ЭКО, абс. (%)	1 (5,6)	3 (13)	1 (14,3)
Выкидыш/неразвивающаяся беременность, абс. (%)	1 (5,6)	3 (13)	1 (14,3)
Внематочная беременность, абс. (%)	0	1 (4,3)	0
Роды, абс. (%)	9 (50)	8 (34,8)	2 (28,6)
Всего, абс. (%)	10 (55,6)	4 (57,1)	17 (74)



при длительном использовании. Результаты нашего исследования подтвердили преимущество использования диеногеста, а именно доля женщин, забеременевших после лечения эндометриоза, составила 64,6%, что сопоставимо с исследованиями, где в качестве гормонотерапии после хирургического этапа применяли аГнРГ [27, 28].

Должны быть выделены ограничения проведенного нами исследования. Не было контрольной

группы пациенток без применения диеногеста в послеоперационном периоде. Поэтому не оценена частота наступления беременности у пациенток с эндометриозом без использования диеногеста. Преимуществами исследования являются в том, что лечение всех пациенток проводилось одним гинекологом, что исключает разницу в хирургической технике, отклонения в диагнозе, интерпретации тяжести и прогрессирования заболевания.

В заключение можно сделать вывод, что комбинированный подход (лапароскопия + диеногест) к лечению бесплодия является эффективным у пациенток с различной стадией эндометриоза (от поверхностного до инфильтративного). Так, 64,6% женщин, включенных в исследование, забеременели после лечения и 40% женщин родоразрешены за исследуемый период.

**Конфликт интересов отсутствует. ■**

### Список литературы

1. Eskenazi B., Warner M.L. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 1997; 235–258. [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8545\(05\)70302-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8545(05)70302-8)
2. Centini G., Afors K., Murtada R., István Máté Argay. The impact of laparoscopic surgical management of deep endometriosis on fertility outcome. *JMIG.* – 2015. doi: 10.1016/j.jmig.2015.09.015
3. Giudice Clinical practice. Endometriosis. 25, 2010. *N Engl J Med.* – 2010; 25: 365: 2389–2398. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1000274>
4. Garrido N., Navarro J., Remohi J., Simon C., Pellicer A., Garrido N., Navarro J., Remohi J., Simon C., Pellicer A., Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis, *Hum Rep.* – 2000; 6: 1: 67–74. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/6.1.67>
5. Kissler S., Hamscho N., Zangos S., Gatje R., Muller A., Rody A. Diminished pregnancy rates in endometriosis due to impaired uterotubal transport assessed by hysterosalpingoscintigraphy. *BJOG.* – 2005; 10: 112: 1391–1396. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00676.x>
6. Soritsa D., Saare M., Laisk-Podar T., Peters M., Soritsa A., Matt K., et al. Pregnancy Rate in Endometriosis Patients according to the severity of the disease after using a Combined approach of laparoscopy, GnRH treatment and in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest.* – 2015; 79: 34–39. <http://dx.doi.org/10.1159/000365329>
7. Vercellini P., Fedele L., Aimi G., De Giorgi O. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod.* – 2006; 21: 2679–2685. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/del230>
8. Jacobson T.Z., Duffy J.M., Barlow D., Farquhar C., Koninckx P.R., Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. CD001398. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001398.pub3>
9. Marcoux S., Maheux R., Berube S. Canadian Collaborative Group on Endometriosis: Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med.* – 1997; 337: 217–222. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199707243370401>
10. Busacca M., Vignali M. Endometrioma excision and ovarian reserve: a dangerous relation. *J Minim Invasive Gynecol.* – 2009; 16: 142–148. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2008.12.013>
11. Bulletin. Medical management of endometriosis. *Int J Obstet Gynecol.* – 2000; 71: 183–196. [http://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292\(00\)80034-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292(00)80034-x)
12. Shakiba K., Bena J.F., McGill K.M., Minger J., Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol.* – 2008; 111: 1285–1292. <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0b013e3181758ec6>
13. Strowitski T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T., Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre open-label trial. *Hum Reprod.* – 2010; 25: 633–641. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep469>
14. Köhler G., Faustmann T.A., Gerlinger C., Seitz C., Mück A.O. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* – 2010; 108: 21–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.08.020>
15. de Ziegler D., Borghese B., Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet.* – 2010; 376: 730–738. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60490-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60490-4)
16. Корсак В.С., Васильева О.Е., Исакова Э.В. Эндометриоз и ВРТ: обзор литературы. *Проблемы репродукции.* – 2006; 12; 3: 41–46.
17. Adamson G.D. Management of endometriosis and infertility following surgery. In: *Modern management of endometriosis.* London 2006; Taylor & Francis: 273–287. <http://dx.doi.org/10.1201/b14621-32>
18. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in a treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet and Gynecol Reprod Biol.* – 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.04.002>

19. Schindler A.E., Christensen B., Henkel A., Oetel M., Moore C. High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* – 2006; 22: 9–17. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590500431482>
20. Vercellini P., Trespidi L., De Giorgi O., Cortesi I., Parazzini F., Crosignani P.G. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril.* – 1996; 65: 299–304. [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58089-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58089-3)
21. Medicine, The Practice Committee of the American Society for Reproductive. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* – 2012; 98: 591–598. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031>
22. Zeng C., Xu J.N., Zhou Y., Zhou Y.F., Zhu S.N., Xue Q. Reproductive performance after surgery for endometriosis: predictive value of the Revised American Fertility Society Classification and the endometriosis fertility index. *Gynecol Obstet Invest.* – 2014; 77: 180–185. <http://dx.doi.org/10.1159/000358390>
23. Donnez J., Chantraine F., Nisolle M. The Efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility: arguments in favour of a medico-surgical approach. *Hum Reprod Update.* – 2002; 8: 89–94. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/8.1.89>
24. Bulletti C., Coccia M.E., Battistoni S., Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* – 2010; 27: 441–447. <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>
25. Medicine, Practice Committee of the American Society for Reproductive. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril.* – 2006; 86: S156–S160. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.08.014>
26. Roberts C.P., Rock J.A. The current staging system for endometriosis: does it help? *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2003; 30: 115–132. [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8545\(02\)00056-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8545(02)00056-6)
27. Loverro G., Carriero C., Rossi A.C., Putignano G., Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III–IV endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2008; 136: 180–185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.10.034>
28. Barri P.N., Coroleu B., Tur R., Barri-Soldevila P.N., Rodriguez I. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *Reprod Biomed Online.* – 2010; 21: 179–185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.04.026>



# Терапия дидрогестероном для нормализации менструального цикла в рутинной клинической практике: многоцентровое наблюдательное исследование \*

Н. Подзолкова<sup>1</sup>, Т. Татарчук<sup>2</sup>, А. Доцанова<sup>3</sup>, Г. Ешимбетова<sup>4</sup>, К. Пексман-Фейс<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Медицинская академия последипломного образования, г. Москва, РФ

<sup>2</sup> Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН, г. Киев, Украина

<sup>3</sup> Медицинский университет Астаны, г. Астана, Казахстан

<sup>4</sup> Ташкентский институт последипломного медицинского образования, г. Ташкент, Узбекистан

<sup>5</sup> Abbott GmbH & Co. KG, г. Людвигсхафен, Германия

Дидрогестерон является пероральным ретропрогестероном, широко используемым для терапии прогестероновой недостаточности, включая нерегулярные менструальные циклы (МЦ). В настоящем проспективном, неинтервенционном, несравнительном, постмаркетинговом, наблюдательном исследовании проводилась оценка влияния терапии дидрогестероном на нормализацию МЦ. В исследование были включены женщины в возрасте 18–40 лет, которым был назначен дидрогестерон для терапии нерегулярных МЦ, связанных с недостаточностью прогестерона, в 64 исследовательских центрах России, Украины, Казахстана и Узбекистана. Цели исследования включали: оценить наступление 1 и/или более регулярных МЦ в период терапии; количество регулярных МЦ после окончания терапии и в течение 6-месячного периода последующего наблюдения (ПН). В общей сложности в исследование были включены 996 женщин. Среди пациенток, завершивших терапию (955), у 946 (99,1%) наблюдался 1 и более регулярный МЦ. В течение периода ПН у 680 из 860 пациенток (79,1%) наблюдалось 6 и более регулярных МЦ. По оценке пациенток, интенсивность менструальных болей и уровень тревоги значительно снизились во время терапии ( $p \leq 0,0001$  по сравнению с исходными значениями); данная тенденция сохранялась также во время 6-месячного периода ПН. Дидрогестерон ассоциировался с высокой или очень высокой удовлетворенностью пациенток лечением (856 из 955, 89,6%); клинический ответ был оценен как хороший или отличный у 819 из 955 пациенток (85,8%). В общей сложности, 16 из 986 пациенток (1,6%) сообщили о побочных явлениях; у двух пациенток наблюдались серьезные побочные явления (не связанные с терапией) и трое прекратили лечение досрочно из-за несерьезных побочных явлений. Терапия дидрогестероном продемонстрировала свою эффективность в нормализации МЦ и снижении интенсивности менструальной боли и уровня тревоги в период терапии и 6-месячного периода ПН.

**Ключевые слова:** аномальные маточные кровотечения, дидрогестерон, нормализация менструального цикла, качество жизни.

## Введение

Менструальное кровотечение у женщин обычно наступает каждый 28-ой день, но продолжительность нормального менструального цикла (МЦ) в норме варьируется от 21 до 35 дней [1]. Согласно опубликованным данным, распространенность аномальных маточных кровотечений составляет от 11 до 13% от общей

популяции [2], и данное состояние ассоциируется со снижением показателей, характеризующих качество жизни женщин, как в физическом, так и психическом аспектах [3]. В терапии нерегулярного МЦ обычно применяются прогестины [1], которые вызывают секреторную трансформацию эндометрия [4]. Терапия с применением прогестинов

назначается циклически для того, чтобы кровотечение отмены происходило в пределах нормального диапазона продолжительности МЦ [5].

Дидрогестерон является ретропрогестероном с молекулярной структурой аналогичной прогестерону, но имеющей несколько измененную конфигурацию [4]. Данное отличие дидрогестерона обеспечивает его более высокую селективность к рецепторам прогестерона, а также приводит к повышению

\* Оригинал статьи "Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study" опубликован в журнале *Gynecological Endocrinology* 32.3 (2016): 246–9. DOI: 10.3109/09513590.2015.1115832

Перевод и публикация статьи осуществлены при поддержке компании Абботт.

его биодоступности. Метаболиты дидрогестерона обладают прогестагенными эффектами; он имеет повышенную способность вызывать секреторную трансформацию эндометрия [4], и применяется во всем мире для терапии различных состояний, ассоциируемых с недостаточностью прогестерона [6–10].

Различные, преимущественно небольшие, постмаркетинговые исследования показали, что терапия дидрогестероном может значительно улучшить регуляцию МЦ, сократить продолжительность менструального кровотечения и интенсивность боли [5, 11–14]. В настоящее время имеются лишь ограниченные данные о роли дидрогестерона в достижении и поддержании нормальных МЦ в рутинной клинической практике. Целью настоящего многоцентрового наблюдательного исследования было оценить влияние терапии дидрогестероном на нормализацию МЦ и сохранение эффектов данной терапии после прекращения лечения.

## Методы

### Дизайн исследования

Проспективное, неинтервенционное, нерандомизированное, неконтролируемое, несравнительное постмаркетинговое наблюдательное исследование было проведено в 64 исследовательских центрах на территории России, Украины, Казахстана и Узбекистана. В настоящее исследование были включены женщины, принимающие дидрогестерон (Duphaston, Abbott Healthcare Products B.V., Weesp, the Netherlands) с целью терапии нерегулярных МЦ вследствие прогестероновой недостаточности. Продолжительность лечения определялась лечащим врачом-исследователем и препарат назначался согласно локально одобренной инструкции по медицинскому применению.

Описанные ниже визиты проводились в соответствии с рутинной клинической практикой: (1) скрининг/исходный; (2) после трех

циклов терапии дидрогестероном (если продолжительность лечения составляла >3 МЦ); (3) окончание лечения (ОЛ); (4) окончание 3-месячного периода последующего наблюдения (ПН; если у пациентки произошла нормализация МЦ в конце лечения) и (5) окончание 6-месячного периода последующего наблюдения (ПН; если у пациентки сохранялся регулярный МЦ через 3-месяца периода ПН). Посещения со 2 по 5 были запланированы на 6 или 7 день МЦ (разрешалось отклонение  $\pm 7$  дней от идеальной даты посещения).

### Набор пациенток и скрининг

Протокол исследования был одобрен локальными регуляторными органами (согласно национальным требованиям), национальными и/или локальными независимыми комитетами по этике до набора пациенток. Пациентки предоставляли письменное согласие. Требования Хельсинкской Декларации были учтены при проведении исследования [15].

Критерии включения: женщины в возрасте 18–40 лет с нерегулярными МЦ, по крайней мере, на протяжении 3 месяцев, которым дидрогестерон, таблетки для перорального применения, был назначен по 10 мг один или два раза в сутки с 11 по 25 день МЦ для терапии недостаточности прогестерона, в соответствии с локально одобренными инструкциями по медицинскому применению препарата. Критерии исключения: имеющаяся повышенная чувствительность к дидрогестерону или компонентам препарата; имеющиеся или подозреваемые прогестерон-зависимые опухоли; вагинальные кровотечения неясной этиологии; применение оральных контрацептивов.

Регулярный МЦ определялся как МЦ продолжительностью от 21 до 35 дней. Три подгруппы пациенток были сформированы на основе типа имеющегося нарушения МЦ: пациентки с полименореей (МЦ <21 дня), с олигоменореей (МЦ >35 дней) или нарушениями неопределенного характера.

### Переменные эффективности

Основной целью данного исследования являлось определение взаимосвязи между продолжительностью лечения и сохранением регулярности МЦ. Вторичные цели: определить долю пациенток, сообщивших об одном (1) или более регулярном МЦ в течение периода терапии и долю пациенток, которые сообщили о шести (6) или более регулярных МЦ во время периода ПН; оценить изменения в продолжительности МЦ в конце периода терапии; изменения в интенсивности менструальных болей и связанным с ними уровнем тревоги в конце периода терапии и в конце периода ПН; общая удовлетворенность пациенток лечением и клиническая эффективность в конце периода терапии.

Для получения информации о продолжительности МЦ, интенсивности боли и уровне тревоги во время менструального кровотечения пациенткам были предоставлены Дневники. Характер боли и уровень тревоги во время менструального кровотечения оценивались посредством 11-балльной шкалы Лайкерта (где 0 = отсутствие боли; 10 = самая интенсивная боль и 0 = отсутствие тревоги; 10 = крайняя степень тревоги). Удовлетворенность пациенток оценивалась по 5-балльной шкале общей клинической оценки тяжести (где 1 = крайне недоволен; 5 = очень доволен). Общий клинический ответ оценивался исследователем по 4-балльной шкале (1 = слабо выраженный; 4 = отличный).

### Безопасность

Никакие дополнительные лабораторные обследования или процедуры, выходящие за пределы рутинной клинической практики, участницам исследования не проводились. Мониторинг побочных явлений и случаев наступления беременностей проводился в течение всего периода терапии и 30 дней после приема последней дозы дидрогестерона. Сообщения о побочных явлениях и серьезных побочных явлениях документировались в электронных индиви-



дуальных регистрационных картах. Степень тяжести побочных явлений, в том числе серьезных побочных явлений, оценивалась как легкая (кратковременные и легко переносимые пациенткой), умеренная (вызывали дискомфорт у пациентки и нарушали ее повседневную деятельность) или тяжелая (создавали значительные препятствия повседневной деятельности пациентки и могли вызвать потерю трудоспособности или подвергнуть опасности жизнь пациентки), а также оценивались наличие обоснованной вероятности причинно-следственной связи между препаратом и побочным явлением. Все пациентки, забеременевшие во время исследования, исключались из исследования, однако исходы беременностей отслеживались. Случай наступления беременности не учитывался в качестве побочного явления. Для оценки каких-либо осложнений беременности применялась стандартная практика фармаконадзора и такие осложнения учитывались как серьезные побочные явления.

#### **Статистический анализ**

Статистический анализ проводился с помощью SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC), версия 9.4. Непрерывные данные обобщались с помощью описательных параметров (среднее, стандартное отклонение и медиана). Двустороннее значение  $p \leq 0,05$  считалось статистически значимым.

Проводились следующие распределения пациенток для анализа данных: популяция для анализа безопасности (все пациентки, которые получили  $\geq 1$  дозу дидрогестерона); популяция для полного анализа (ППА) (все включенные пациентки, получившие  $\geq 1$  дозу дидрогестерона и прошедшие  $\leq 6$  циклов лечения); популяция для анализа периода ПН (ПАПН) (пациентки из ППА, для которых последний МЦ в конце лечения был регулярным).

Первичная цель анализировалась на ПАПН и тестировалась с помощью точного теста хи-квадрат Мантеля-Хэнзеля. Все

вторичные цели были проанализированы на ППА в конце лечения и ПАПН в конце периода ПН. Значимость изменений в конце лечения (по сравнению с исходными показателями) и в конце периода ПН (по сравнению с исходными показателями и показателями на конец лечения) была выполнена с помощью рангового критерия Уилкоксона.

## **Результаты**

### **Популяция исследования и распределение**

Всего в исследование были включены 996 женщин; 955 были включены в ППА, 915 в ПАПН и 986 в популяцию для анализа безопасности. В ППА полименорея была у 110 пациенток (11,5%), олигоменорея – у 726 (76,0%) и нарушения неопределенного характера – у 119 (12,5%).

Средний возраст пациенток в анализах всех популяций составил 28,3 года. В ППА возраст большинства пациенток составил 21–25 лет (28,0%), 26–30 лет (27,7%) или 31–35 лет (20,7%). Распределение пациенток по расам в ППА было таким: 72,5% принадлежали европеоидной, 27,4% монголоидной и 0,1% негроидной расам. Индекс массы тела пациенток варьировался от 15,9 до 42,1 кг/м<sup>2</sup> (среднее = 22,9).

### **Эффективность**

В общей сложности у 99,1% (946 из 955) пациенток был отмечен 1 или более регулярный МЦ в течение периода лечения (ППА) и у 79,1% (680 из 860) пациенток сохранялись 6 или более регулярных МЦ в периоде ПН (ПАПН; рис. 1). Общая доля пациенток с 6 или более последовательными регулярными МЦ во время периода ПН составила 78,5% (675 из 860).

Продолжительность МЦ была достоверно приближена к норме ( $p \leq 0,0001$  по сравнению с исходными показателями) во всех подгруппах пациенток (рис. 2). Продолжительность МЦ (медиана) в конце периода терапии во всех подгруппах составила 28–29 дней (среднее: 27,9–29,6 дней), что на-

ходится в пределах диапазона нормальной продолжительности МЦ (21–35 дней). Изменение продолжительности МЦ для пациенток с полименореей составило «+7 дней» (медиана), для пациенток с олигоменореей – «-11 дней» (медиана) и для пациенток с нарушениями неопределенного характера – «-2 дня» (медиана).

Показатели, характеризующие интенсивность боли и уровень тревоги пациенток во время менструального кровотечения, достоверно уменьшились в конце периода терапии и в течение периода ПН ( $p \leq 0,0001$  по сравнению с исходными величинами; рис. 3). Интенсивность боли сократилась с 4 баллов (исходная величина) до 1 балла и 0 баллов в конце периода лечения и во время периода ПН (медиана), соответственно. Уровень тревоги сократился с 3 баллов (исходная величина) до 0 баллов в конце лечения (медиана), и данное улучшение сохранялось в течение периода ПН.

Удовлетворенность результатами терапии (удовлетворены или очень удовлетворены) наблюдалась у 89,6% (856 из 955) пациенток в конце периода терапии. Клинический ответ на лечение, по оценке врачей-исследователей, рассматривался как хороший или отличный у 85,8% (819 из 955) пациенток.

Регулярный МЦ сохранялся у большинства пациенток (545/860) в течение 6 и более циклов после окончания терапии. Большая часть пациенток получала терапию на протяжении трех или шести циклов ( $n=132$  или 357, соответственно). Однако, статистически достоверной взаимосвязи между продолжительностью лечения и сохранением регулярности МЦ обнаружено не было ( $p=0,32$ ).

### **Безопасность и переносимость**

Всего 1,6% (16/986) пациенток в популяции для анализа безопасности сообщили о 19 побочных явлениях. Степень тяжести всех побочных явлений была оценена как легкая или умеренная; 14 из 19-ти

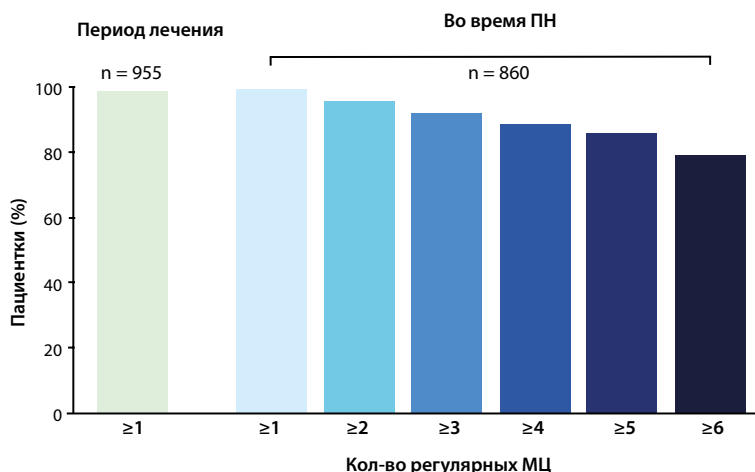
побочных явлений относились к категории «расстройства репродуктивной системы и молочной железы» и наиболее часто встречающимся основным термином была меноррагия (5 из 19). В общей сложности, наблюдалось два серьезных побочных явления и оба были расценены врачом как не связанные с лечением (несостоявшийся выкидыш и внематочная беременность). Три пациентки прекратили лечение досрочно из-за несерьезных побочных явлений. Количество забеременевших пациенток составило 56 (5,6%).

Средняя длительность МЦ в начале/конце лечения соответственно составила 23,1/27,9 для пациенток с полименореей, 44,6/28,9 для пациенток с олигоменореей и 29,7/29,6 дней для пациенток с нарушениями неопределенного характера.

Интенсивность боли во время менструального кровотечения оценивалась по 11-балльной шкале Лайкерта от 0 (отсутствие боли) до 10 (сильная боль). Уровень тревоги во время менструального кровотечения оценивался по 11-балльной шкале Лайкерта от 0 (отсутствие тревоги) до 10 (сильная тревога). Для ППА в начале/конце терапии, соответственно: n=916/955 для интенсивности боли и n=904/955 для уровня тревоги. Для ПАПН в конце терапии/конце периода ПН соответственно, n=915/860 для интенсивности боли и n=915/860 для уровня тревоги.

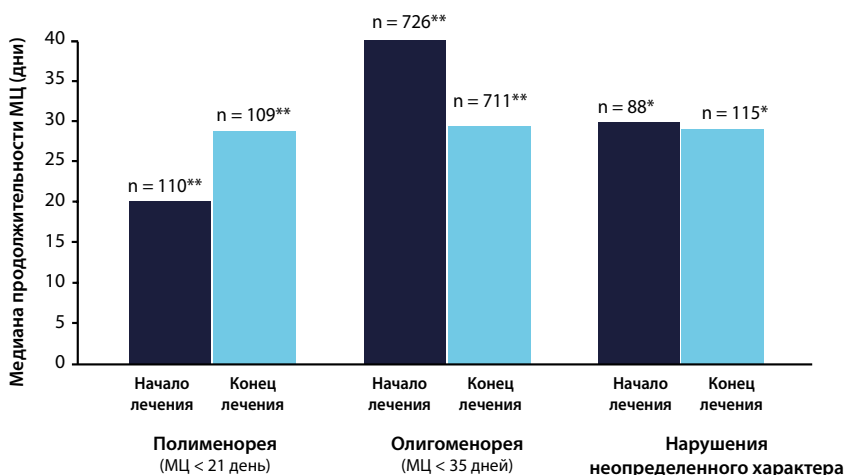
### Обсуждение

Результаты данного постмаркетингового наблюдательного исследования, проведенного в России, Украине, Казахстане и Узбекистане, продемонстрировали эффективность дидрогестерона в достижении нормализации МЦ при его нарушении. Нормализация МЦ (1 или более регулярный МЦ) наблюдалась у 99,1% пациенток к концу лечения. Достигнутая регулярность МЦ сохранялась в течение 6 и



**Рисунок 1.** Достижение и сохранение регулярного МЦ при терапии дидрогестероном

Для пациенток, с ≥1 регулярным МЦ, наступившим во время лечения n=955. Для пациенток с регулярными МЦ, наступившими в течение ПН n=860. ПН – последующее наблюдение; МЦ – менструальный цикл.



\* разница достоверна по сравнению с исходными показателями, p = 0,001;  
\*\* разница достоверна по сравнению с исходными показателями, p < 0,001;

**Рисунок 2.** Изменения в продолжительности МЦ во время лечения

В начале/конце лечения соответственно, n=110/109 для полименореи (МЦ <21 дня), n=726/711 для олигоменореи (МЦ >35 дней) и n=88/115 для нарушений неопределенного характера.

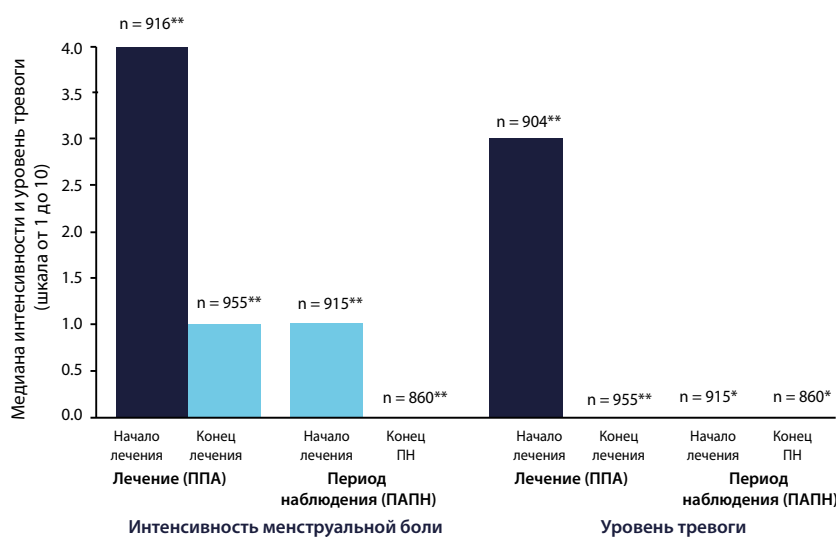
более МЦ после лечения у 79,1% пациенток.

Данные результаты согласуются с результатами предыдущих проспективных исследований, в которых нормализация МЦ при терапии дидрогестероном наблюдалась у 86,8–96,7% пациенток, получавших терапию [12–14]. Представленные результаты исследования демонстрируют эффективность дидрогестерона в достижении регулярных МЦ в рамках рутинной клинической практики, и сохранение эффекта терапии в течение 6 месяцев после

ее прекращения для всех наблюдаемых видов нарушения МЦ (полименорея, олигоменорея, нарушения неопределенного характера).

Продолжительность МЦ (медиана) для пациенток с полименореей, олигоменореей или нарушениями неопределенного характера составила 28–29 дней (среднее: 27,9–29,6) в конце лечения. Это соответствует предыдущему опыту применения дидрогестерона, где средняя продолжительность МЦ, составившая 27,7–29,8 дней, наблюдалась во всех подгруппах пациенток, получавших терапию





\* разница достоверна по сравнению с исходными показателями,  $p = 0,001$ ;  
 \*\* разница достоверна по сравнению с исходными показателями,  $p < 0,001$   
 ППА – популяция для полного анализа; ПН – последующее наблюдение; ПАПН – популяция для анализа последующего наблюдения

**Рисунок 3.** Изменения в интенсивности менструальной боли и уровня тревоги в результате терапии дидрогестероном

[11–13]. В исследовании, проведенном Anklesaria и его коллегами [5], средняя продолжительность МЦ составила 24,7–33,3 дня после 3 месяцев лечения и 28,1–28,5 дней после 3-месячного периода ПН, из чего можно предположить, что нормализация длительности МЦ может продолжаться после окончания терапии дидрогестероном.

Дидрогестерон продемонстрировал эффективность в достоверном снижении интенсивности менструальных болей и связанной с ними тревоги во время терапии, и, особенно, в период до 6 месяцев после окончания терапии. Эти результаты имеют важное значение в контексте ухудшения показателей качества жизни, с которым сталкиваются женщины, страдающие аномальными маточными кровотечениями [3]. Недавнее наблюдательное исследование показало, что доля пациенток с отсутствием менструальной боли в конце терапии составила 22,0%, по сравнению с 15,3% в начале лечения [14], предоставив дополнительные доказательства того, что положительный эффект лечения дидрогестероном может сохраняться после окончания терапии.

В настоящем исследовании 65,5% пациенток, удерживающих

6 и более МЦ в периоде ПН, получали терапию в течение шести циклов; однако статистически достоверной взаимосвязи между продолжительностью лечения и сохранением регулярности МЦ установлено не было. Возможно, это было следствием того, что продолжительность периода ПН была недостаточной для наблюдения значимого эффекта.

Терапия дидрогестероном ассоциировалась с высокой удовлетворенностью пациенток и врачей результатом лечения. В конце терапии 89,6% пациенток были удовлетворены или очень удовлетворены лечением, в то время как врачи-исследователи оценивали общий ответ на терапию как хороший или отличный у 85,8% пациенток. Это сопоставимо с результатами предыдущих исследований [11, 14] и еще раз подтверждает, что эффективность терапии аномальных маточных кровотечений с применением дидрогестерона высоко оценивается пациентами и врачами в рутинной клинической практике.

Дидрогестерон представлен на рынке в течение более 55 лет и доступен в более чем 100 странах для терапии прогестероновой недостаточности при различных показа-

ниях, таких как нерегулярные менструальные циклы, дисфункциональные маточные кровотечения, дисменорея, эндометриоз, вторичная аменорея, предменструальный синдром, угроза выкидыша и привычный выкидыш, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности и гормональная заместительная терапия. Основываясь на данных о продажах дидрогестерона, кумулятивное воздействие данного препарата в период с апреля 1960 года по апрель 2014 года оценивается у более чем 94 млн пациенток, из которых более 20 млн являются случаями применения дидрогестерона во время беременности.

Дидрогестерон продемонстрировал хорошо изученный профиль безопасности и эффективность в различных клинических исследованиях, в том числе в рандомизированных контролируемых исследованиях [5, 6, 8–14]. Это подтверждается постмаркетинговыми данными по безопасности. Наблюдаемые в данном исследовании побочные явления соответствуют установленному профилю безопасности дидрогестерона. В общей сложности, небольшое количество пациенток (1,6%) сообщили о побочных явлениях (все из них имели легкую или умеренную степень тяжести) и два серьезных побочных явления были расценены как не связанные с терапией дидрогестероном.

Ограничения настоящего исследования включали отсутствие результатов стратификации по возрасту или репродуктивному статусу и относительно короткая продолжительность периода ПН, что, возможно, ограничило толкование тенденций в контексте взаимосвязи продолжительности лечения и устойчивости регулярных МЦ. Будущие исследования могли бы сосредоточить свое внимание на дол-

госрочном периоде ПН пациенток и дать объяснение данным переменным.

### Вывод

Настоящее многоцентровое исследование предоставило важные постмаркетинговые наблюдательные данные о большой популяции женщин с нерегулярным МЦ. Терапия дидрогестероном продемонстрировала свою эффективность в

нормализации нерегулярных МЦ; данная терапия продемонстрировала значимое снижение интенсивности боли и уровня тревоги, связанной с менструальными кровотечениями (в конце лечения и в течение периода наблюдения до 6 месяцев после окончания лечения) и ассоциировалась с высокой удовлетворенностью лечением со стороны пациенток и исследователей.

### Благодарность

Авторы хотели бы выразить свою благодарность д-ру John Timney из Alphamaxim Healthcare Communications за поддержку в написании медицинского текста.

### Декларация интересов

Клэр Пексман-Фейс является сотрудником и владельцем акций компании «Abbott». Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов. ■

### Список литературы

1. Ely J.W., Kennedy C.M., Clark E.C., Bowdler N.C. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. *J Am Board Fam Med.* 2006; 19: 590–602.
2. Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N., et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 152: 133–7.
3. Matteson K.A., Raker C.A., Clark M.A., Frick K.D. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. *J Womens Health (Larchmt).* 2013; 22: 959–65.
4. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46: S7–16.
5. Anklesaria B., Balamba P., Banerjee B., et al. Cycle regularization with dydrogesterone in Indian women. *Obstet Gynaecol.* 1999; 4: 559–64.
6. Panay N., Pritsch M., Alt J. Cyclical dydrogesterone in secondary amenorrhea: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23: 611–8.
7. Schindler A.E. Progestational effects of dydrogesterone *in vitro*, *in vivo* and on the human endometrium. *Maturitas.* 2009; 65: S3–11.
8. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28: 983–90.
9. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31: 422–30.
10. Patki A., Pawar V.C. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol. Endocrinol.* 2007; 23: 68–72.
11. Tabaste J.L., Servaud M., Steiner E., et al. [Action of dydrogesterone in postpubertal menstruation disorders]. *Rev Fr Gynecol. Obstet.* 1984; 79: 19–25.
12. Saldanha E.F., Tank D.K., Chainani M.S. Dydrogesterone in the management of dysfunctional uterine bleeding. *Int J Gynecol. Obstet. India* 1997; 1: 36–9.
13. Naib J.M., Siddiqui M.I., Ajmal W. The role of dydrogesterone in the medical management of 100 cases of dysfunctional uterine bleeding (DUB) above 35 years of age. *J Postgrad Med Inst (Peshawar).* 2003; 17: 189–93.
14. ClinicalTrials.gov. Duphaston in cycle regularization: a postmarketing, prospective, multicenter, observational study. 2014 Dec.
15. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01525563?sect¼Xb0156>. [last accessed 26 Aug 2015].
16. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013. Available from: [http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footerright¼\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footerright¼[page]/[toPage]). [last accessed 3 Jul 2015].

\*Статья переведена и напечатана при поддержке компании Абботт.

Оригинальная статья: Natalia Podzolkova, Tetiana Tatarchuk, Aikerm Doshchanova, Gulsara Eshimbetova & Claire Pexman-Fieth (2016). Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study, *Gynecological Endocrinology*, 32:3, 246–249, DOI: 10.3109/09513590.2015.1115832.

# Планирование беременности. Дефицит витамина D – бесплодие, коррекция дефицита витамина D



О.И. Языкова, Е.Г. Хилькевич – д.м.н., профессор  
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова  
Минздрава России, г. Москва

**Цель исследования.** Изучить эффективность применения препаратов витамина D на этапе планирования беременности у женщин с бесплодием различной этиологии по данным отечественной и зарубежной литературы. **Материал и методы.** По ключевым словам «витамин D», «бесплодие», «прегравидарная подготовка» нами проведен поиск литературных источников в отечественных и зарубежных базах данных: Vlibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. Отобрано 23 источника. **Результаты исследования.** Витамин D играет важную роль в регуляции менструального цикла и поддержании репродуктивного здоровья женщины. Распространенность дефицита витамина D среди женщин с бесплодием различной этиологии достигает 69%. Необходимым является достижение адекватного уровня витамина D в организме женщины и проведение профилактики его дефицита.

Всем женщинам с бесплодием на этапе подготовки к беременности рекомендуется проведение оценки достаточности витамина D путем определения 25(OH)D в сыворотке крови и коррекция его дефицита до достижения уровней 25(OH)D более 30 нг/мл.

**Ключевые слова:** витамин D, бесплодие, прегравидарная подготовка.

O.I. Yazykova, E.G. Khilkevich – MD, Professor  
Academician Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow

## **Pregnancy planning. Vitamin D deficit – infertility, correction of vitamin D deficit**

**Study objective.** To study the efficacy of the drugs vitamin D at the stage of planning of pregnancy in women with infertility of various etiologies, according to domestic and foreign literature.

**Materials and methods.** We conducted a search of the literature sources by the keywords «vitamin D», «infertility», «pregnancy preparation» in domestic and foreign databases: elibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. 23 sources were selected.

**Study results.** Vitamin D plays an important role in the regulation of the menstrual cycle and the reproductive health of women. The prevalence of vitamin D deficiency among women with infertility of various etiologies reaches 69%. It is vital to achieve an adequate level of vitamin D in a woman's body and to prevent its deficiency.

**Conclusion.** For all women with infertility at the stage of preparation it is recommended to conduct assessment of adequacy of vitamin D by determination of 25(OH)D in serum and correction of its deficit to achieve levels of 25(OH)D more than 30 ng/ml.

**Keywords:** vitamin D, infertility, pregravid preparation.

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе значительное внимание уделяется изучению распространенности недостаточности и дефицита витамина D в популяции. Связано это прежде всего с расширением знаний и представлений о функциях витамина D в организме, и в частности его влиянии на репродуктивное здоровье женщины. Известно, что, помимо общеизвестного участия витамина D в фосфорно-кальциевом обмене и поддержании минерального гомеостаза, он играет важную роль в таких биологических процессах, как клеточный рост и дифференцировка. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют о его участии в развитии аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности и малигнизации [1, 2].

Основная часть витамина D<sub>3</sub> синтезируется в коже человека под воздействием ультрафиолетовых В-лучей солнечного света из 7-дегидрохолестерола, оставшаяся часть поступает в организм с продуктами животного происхождения (рыбий жир, яйца, молоко). Для превращения в биологически активную форму (1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)2D], или



кальцитриол) витамин D подвергается воздействию нескольких ферментов в организме: на первом этапе – это 25-гидроксилаза в печени, на втором – 1 $\alpha$ -гидроксилаза (CYP27B1) в почках [3].

Для оценки насыщенности организма витамином D используют определение концентрации в плазме крови его промежуточного метаболита – 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. Наиболее точно это позволяет сделать метод тандемной хромасс-спектрометрии. Так, одни авторы при 25(OH)D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) определяют дефицит, при 25(OH)D от 21 до 29 нг/мл (51–74 нмоль/л) – недостаточность, а оптимальный уровень 25(OH)D составляет, таким образом, более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [4–6]. Другие же авторы говорят о дефиците витамина D при уровне сывороточного 25(OH)D <9 нг/мл, а при уровне 25(OH)D от 10 до 30 нг/мл – о его недостаточности [7, 8].

Наличие рецепторов к витамину D (vitamin D receptor, VDR) в органах, относящихся к репродуктивной системе, таких как матка, яичники, гипофиз, а также плацента, подтверждает особое влияние витамина на фертильность женщины [9]. Исследователями показано влияние витамина D на регуляцию менструального цикла, а именно его участие в созревании фолликулов, овуляции и формировании желтого тела [10]. Кроме того, связывание активных форм витамина D с рецепторами влияет на экспрессию гена CYP19, который кодирует ароматазу – основной фермент, участвующий в синтезе эстрогенов [11].

По данным авторов, распространенность дефицита витамина D [25(OH)D <10 нг/мл] среди пациентов с гипогонадизмом достигает 85%. По результатам исследований терапия, направленная на устранение дефицита, способствует значительному улучшению гормонального

фона, а также самочувствия пациенток [12].

Среди женщин, проходящих лечение по поводу бесплодия, распространенность дефицита витамина D достигает 69% [6, 13]. Также отмечено, что у женщин с бесплодием различной этиологии значительно чаще встречается дефицит витамина D в сравнении с беременными женщинами (59 и 40% соответственно;  $p < 0,01$ ) [14].

В настоящее время известно, что кальцитриол оказывает значительное влияние на процесс nidации плодного яйца путем регуляции экспрессии генов, отвечающих за процесс имплантации. Клетки децидуальной оболочки и плаценты в течение всего периода гестации синтезируют активную форму витамина D, который, в свою очередь, играет важную роль в формировании уникального иммунного ответа, направленного на сохранение беременности [15].

Дефицит витамина D среди женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) достигает 85% [16]. Доказано, что недостаточность витамина D играет важную роль в развитии инсулинорезистентности как одного из звеньев патогенеза СПКЯ [17]. По данным зарубежных авторов, применение метформина в комбинации с витамином D и Ca в течение 6 месяцев способствует нормализации менструального цикла и фолликулогенеза, а также снижению массы тела и симптомов, связанных с гиперандрогенией у женщин с СПКЯ [18]. По данным других авторов, дотация витамина D в комбинации с Ca приводит к значительному снижению тестостерона и андростендиона в плазме крови у женщин с СПКЯ [19].

Значительное количество исследований посвящено изучению эффективности применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) среди женщин с достаточным

уровнем витамина D и его дефицитом. Результаты исследований показали, что женщины с уровнем 25(OH)D >20 нг/мл значительно чаще имеют благоприятный исход в циклах экстракорпорального оплодотворения по сравнению с теми, у кого отмечается его дефицит [20, 21]. Авторы отмечают, что женщины с уровнем 25(OH)D >30 нг/мл имеют наиболее высокую частоту наступления беременности [21].

Отечественные авторы особо подчеркивают прямую связь достаточного уровня витамина D с увеличением эффективности в программах ВРТ. Частота наступления клинической беременности в циклах без стимуляции суперовуляции с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов у женщин с 25(OH)D >30 нг/мл на 35,4% выше, чем у пациенток с 25(OH)D <10 нг/мл [8].

Кроме того, по данным A. Paffoni et al., дефицит витамина D ассоциирован с развитием лейомиомы матки. Однако требуются дальнейшие исследования для определения эффективности применения препаратов витамина D в составе комплексной терапии пациенток с миомой матки [22].

Таким образом, всем женщинам с бесплодием на этапе подготовки к беременности рекомендуется проведение оценки уровня витамина D путем определения 25(OH)D в сыворотке крови и коррекция его дефицита до достижения уровней 25(OH)D более 30 нг/мл.

Авторы рекомендуют следующий режим применения витамина D у женщин с бесплодием. В течение первых 2–3 месяцев терапии показан прием холекальциферола в дозах 6000–8000 МЕ/сут. (в ряде случаев до 12 000 МЕ/сут.), после чего используется поддерживающая доза в 3000–6000 МЕ/сут. (6–12 месяцев) под контролем 25(OH)D в сыворотке крови [23]. ■

## Список литературы

1. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008; 3 (5): 1535–1541.
2. Perez-Lopez F.R., Chedraui P., Fernandez-Alonso A.M. Vitamin D and aging: Beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas*, 2011; 69: 27–36.
3. Alpert P.T., Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol. Res. Nurs.*, 2007; 9 (2): 117–29.
4. Holick M.F., Binkley N.C., a Bischoff-Ferrari H., Gordon C.M., a Hanley D., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96 (7): 1911–30.
5. Калинченко С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. Проблемы репродукции, 2016; 4: 28–36.
6. Dressler N., Chandra A., Aguirre Davila L., Spineli L.M., Schippert C., von Versen-Höynck F. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2016; 293 (4): 907–914.
7. Deressa E., Wammer A.C., Falch J.A., Jahnsen J. Bone metabolism in patients with newly diagnosed caeliac disease. *Tidsskr. Nor Laegeforen.*, 2006; 126: 0807–7096 (Electronic): 1201–1204.
8. Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е. Ассоциация уровня витамина D в крови с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология, 2016; 8: 93–98.
9. Grundmann M., Von Versen-Hoynck F. Vitamin D – roles in women's reproductive health? *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2011; 25 (9): 1–12.
10. Irani M., Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertil. Steril.*, 2014; 102 (2): 460–468.
11. Kinuta K., Tanaka H., Moriwake T., Aya K., Kato S., Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*. Vol. 141, no.4: 1317–1324, 2000.
12. Надь Ю.Г. Клиническое значение применения витамина D при гипогонадизме. Научный альманах, 2015; 10 (8): 601–603.
13. Pagliardini L., Vigano' P., Molgora M., Persico P., Salonia A., Vailati S.H., Paffoni A., Somigliana E., Papaleo E., Candiani M. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients*, 2015; 7 (12): 9972–84.
14. Al-Jaroudi D., Al-Banyan N., Aljohani N.J., Kaddour O., Al-Tannir M. Vitamin D deficiency among subfertile women: case-control study. *Gynecol. Endocrinol.*, 2016; 32 (4): 272–5.
15. Vigano P., Lattuada D., Mangioni S., Ermellino L., Vignali M., Caporizzo E., Panina-Bordignon P., Besozzi M., Di Blasio A.M. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J. Mol. Endocrinol.*, 2006; 36 (3): 415–424.
16. Thomson R.L., Spedding S., Buckley J.D. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2012; 77 (3): 343–350.
17. Patra S.K., Nasrat H., Goswami B., Jain A. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, 2012; 6 (3): 146–149.
18. Ehghani Firouzabadi R.D., Aflatoonian A., Modarresi S., Sekhavat L., Mohammad Taheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement. Ther. Clin. Pract.*, 2012; 18 (2): 85–88.
19. Pal L., Berry A., Coraluzzi L., Kustan E., Danton C., Shaw J., Taylor H. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.*, 2012; 28 (12): 965–8.
20. Polyzos N.P., Anckaert E., Guzman L., Schiettecatte J., Van Landuyt L., Camus M., Smits J., Tournaye H. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum. Reprod.*, 2014; 29 (9): 2032–2040.
21. Paffoni A., Ferrari S., Vigano P., Pagliardini L., Papaleo E., Candiani M., Tirelli A., Fedele L., Somigliana E. Vitamin D deficiency and infertility: Insights from *in vitro* fertilization cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99 (11): E2372–E2376.
22. Paffoni A., Somigliana E., Vigano P., Benaglia L., Cardellicchio L., Pagliardini L., Papaleo E., Candiani M., Fedele L. Vitamin D Status in Women With Uterine Leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2013 Aug; 98 (8): 1374–8.
23. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков Н.В. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *РМЖ*, 2014; 1: 27–34.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №2, 2017 г., стр. 46–47.

# Современное состояние вопроса профилактики послеродовых кровотечений



**Т.Д. Алиева**<sup>1</sup> – д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Л.Е. Укибаева<sup>2</sup> – директор, С.С. Дуйсенбаева<sup>2</sup> – к.м.н., заведующая гинекологическим отделением

<sup>1</sup> Международный Институт Последипломного Образования, г. Алматы

<sup>2</sup> Областной перинатальный центр №4, г. Шымкент

Проведено ретроспективное и проспективное, случай–контролируемое исследование показателей гемостазиологического статуса, общего анализа крови, биохимических параметров крови среди 95 женщин г. Шымкента с высоким риском развития послеродового кровотечения. Результаты исследования свидетельствуют, что специфическая профилактика препаратом «Тренакса» (транексамовая кислота) является эффективным способом ограничения интра- и постнатальной кровопотери.

**Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, анемия, послеродовое кровотечение, коагулопатия.

T.D. Alieva<sup>1</sup> – Dr.M.Sc., manager of department of obstetrics and gynecology, L.E. Ukibayeva<sup>2</sup> – director, S.S. Duysenbayeva<sup>2</sup> – Ph.D., manager of gynecology department

<sup>1</sup> International Institute of Postdegree Education, Almaty

<sup>2</sup> Regional perinatal center No.4, Shymkent

## Prophylaxis of puerperal bleedings at the women having coagulopathy markers

It is carried out retrospective and prospective, a case – a controlled research of indicators of the gemostaziologic status, the general blood test, biochemical parameters of a blood among 95 women of Shymkent with high risk of development of puerperal bleeding. Results of a research demonstrate that specific prophylaxis by the drug «Trenaksa», is an effective way of restriction intra- and postnatal hemorrhage.

**Keywords:** pregnancy, preeclampsia, anemia, postpartum haemorrhage, coagulopathy.

Приоритетной задачей современного акушерства является охрана здоровья матери и внутриутробного плода. Материнская смертность в Казахстане за 10 лет снизилась в 3,5 раза, что уже является очень большим достижением, но, тем не менее, сейчас этот показатель превышает почти в 2 раза показатели развитых стран.

Особое значение в этой связи имеет предупреждение опасных жизнеугрожающих осложнений беременности и родов, среди которых акушерские кровотечения занимают одно из ведущих мест. Частота кровотечений в среднем составляет 2–3% по отношению к общему числу родов и в последнее десятилетие имеет некоторую тенденцию к снижению. Однако при этом процент массивных кровопотерь не уменьшается, и именно они

во многом определяют структуру материнской смертности, фигурируя в качестве основной ее причины в 20–25%, как конкурирующая причина – в 42%, как фоновая патология – в 78% [2, 7, 8].

Наибольшее число акушерских кровотечений приходится на долю кровопотерь в последовом и раннем послеродовом периоде, они составляют более 80% от общего числа. Причины их носят различный характер – нарушение отделения и выделения последа, травмы мягких тканей матери, гипотония матки. На современном этапе развития науки становится все более очевидным, что наряду с традиционными причинами, значительную роль в генезе кровотечений играют нарушения в системе гемостаза, причем это касается не только массивных кровотечений, но и патологических

кровопотерь умеренного объема и являются коагулопатическими. Все это диктует необходимость дальнейшей разработки современных, патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения кровотечений во время беременности, родов и послеродового периода.

В акушерстве использование антифибринолитических средств имеет особое значение. При беременности происходят существенные изменения в системе гемостаза и в их числе высокая активность фибринолиза как одного из механизмов поддержания текучести крови, необходимой для функционирования фетоплацентарного комплекса. При осложнениях, сопровождающихся ДВС-синдромом, и повышенной кровопотере отмечается чрезмерная активация фи-





бринолиза, препятствующего нормальному тромбообразованию.

В мировой клинической практике для уменьшения объема кровопотери используют лекарственные средства, блокирующие избыточный фибринолиз – антифибринолитические препараты. К таким средствам относятся три препарата: апротинин, эpsilon-аминокапроновая кислота и транексамовая кислота. В недавнем систематическом обзоре ассоциации Кохрана, включившем данные 211 рандомизированных контролируемых испытаний (20 781 участник), отмечено, что ингибиторы фибринолиза значительно уменьшают объем кровопотери и потребность больных в гемотрансфузиях. В сравнительных исследованиях достоверных отличий по эффективности транексамовой кислоты и апротинина не выявлено, при этом установлено, что по антифибринолитической активности транексамовая кислота значительно превосходит эpsilon-аминокапроновую кислоту. Помимо этого, эpsilon-аминокапроновая кислота имеет ряд серьезных побочных эффектов, значительно ограничивающих ее применение.

Транексамовая кислота отличается низким риском тромботических осложнений. Механизм ее действия связан с подавлением образования плазмина, главного участника фибринолиза и растворения фибринового сгустка. Применение ее способствует формированию полноценного стабильного сгустка крови, основного звена гемостаза.

**Цель исследования:** оценить эффективность коррекции кровотечений у родильниц с маркерами коагулопатии.

**Материалы и методы исследования:** проспективное, случай-контролируемое исследование. В исследование вошли 95 беременных в возрасте от 21 до 39 лет г. Шымкента с маркерами коагулопатии. Критерии отбора – женщины со сроками беременности 38–40 недель, имеющие один или несколько факторов риска по кровотечению (преэклампсия, анемия и послеродовые гипотонические маточные кровотечения) и нарушения в системе гемостаза.

По данным проведенного ретроспективного анализа историй родов группу сравнения составили 43 пациентки с маркерами коагулопатии, находившихся в отделениях реанимации ОПЦ №4 г. Шымкента в 2015 г. Из них у 13 женщин (30,2%) роды закончились операцией кесарева сечения. В зависимости от клинической патологии женщины были разделены на три подгруппы: 1 подгруппа – 9 женщин с преэклампсией (20,9%), 2 подгруппа – 16 женщин с анемией (37,2%), 3 подгруппа из 18 женщин представляет особый интерес тем, что в анамнезе предыдущие роды осложнились послеродовыми гипотоническими маточными кровотечениями (41,9%).

Нами проведено клиническое испытание оценки эффективности препарата «Тренакса» (транексамовая кислота, Trenaхa), производитель Macleods Pharmaceuticals (Индия) для специфической профилактики кровотечений у 52 женщин основной проспективной группы, имеющих маркеры коагулопатии. Из них у 6 женщин (11,5%) роды закончились оперативным путем. Всем женщинам этой группы в первом периоде родов или перед операцией кесарева сечения осуществлялась специфическая профилактика кровотечения препаратом «Тренакса».

В эту группу вошли женщины, у которых беременность и роды также сопровождались преэклампсией, анемией и высоким риском послеродового гипотонического маточного кровотечения. При этом женщины были подразделены на подгруппы: 1 подгруппа – 11 женщин с преэклампсией (21,1%), 2 подгруппа – 20 женщин с анемией (52,0%), 3 подгруппа – 21 женщина с высоким риском на послеродовое гипотоническое маточное кровотечение (40,4%). Причем у троих из них (5,8%) в анамнезе в раннем послеродовом периоде произведена лапаротомия с остановкой массивного кровотечения наложением швов на матку по Б. Линчу.

У пациенток, вошедших в исследование, анализировались следующие лабораторные тесты:

- гемостазиологические параметры: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), уровень фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК),
- биохимические параметры: аспаратаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий билирубин, креатинин, альбумин,
- показатели общего анализа крови: количество тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина.

Для статистической обработки данных применяли непараметрический метод оценки динамики внутри каждой группы – критерий Вилкоксона, для оценки межгрупповых отличий – критерий Крускала-Уоллиса. Величины показателей приведены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (p25% и p75% соответственно).

Пациентки основной группы были сопоставимы по возрасту и репродуктивному анамнезу с пациентками ретроспективной группы.

Профилактика гипотонического кровотечения выполнялась всем женщинам обеих групп общепринятыми способами с помощью утеротонических препаратов. Объем кровопотери в родах определялся у каждой пациентки гравиметрическим методом. Оценивалась частота патологических кровопотерь.

Показанием для введения препарата Тренакса явилось наличие 3 и более факторов риска, а также родоразрешение путем кесарева сечения (планового или в экстренном порядке).

У пациенток, вошедших в исследование, анализировались следующие лабораторные тесты:

- гемостазиологические параметры: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), уровень фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК),
- биохимические параметры: аспаратаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий билирубин, креатинин, альбумин,
- показатели общего анализа крови: количество тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина.

Для статистической обработки данных применяли непараметрический метод оценки динамики внутри каждой группы – критерий Вилкоксона, для оценки межгрупповых отличий – критерий Крускала-Уоллиса. Величины показателей приведены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (p25% и p75% соответственно).

### Результаты исследования

Распределив беременных на подгруппы в зависимости от вида клинической патологии, были проанализированы исходные (до родоразрешения) параметры системы гемостаза и биохимии крови обе-

их исследуемых групп (табл. 1 и 2). Анализ исходных параметров системы гемостаза и биохимии крови свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий в исследуемых группах.

В ретроспективной группе во всех анализируемых подгруппах отмечалась тромбоцитопения, наиболее выраженная у беременных с послеродовыми кровотечениями и анемией. Достоверное увеличение

АЧТВ наблюдалось у беременных с анемией, а наиболее выраженное повышение уровня РФМК – у пациенток с преэклампсией. Гипопротеинемия наблюдалась у пациенток всех подгрупп. Наибольшее

Таблица 1. Параметры системы гемостаза и биохимических анализов крови у беременных группы сравнения с маркерами коагулопатии (Ме и перцентили 25–75-й)

Показатель	Референтный интервал	Преэклампсия n=9	Имевшие в анамнезе послеродовое кровотечение n=16	Анемия n=18
Гемоглобин, г/л	139 (115–152)	111,4 (107,2–138,6)	100,2 (99,6–126,5)	91,8* (84,3–103,4)
Эритроциты, млн./мкл	3,3–5,5	4,1 (3,8–4,3)	4,0 (3,5–4,3)	2,99* (2,4–3,5)
Тромбоциты, тыс./мкл	150–400	124,5* (95,3–125,6)	125,4* (110,9–141,4)	128,9* (115,6–136,4)
АЧТВ, с	19,2–30	35,3* (32,6–40,1)	35,0* (33,4–39,1)	35,9* (33,1–38,6)
ПТВ, с	10,4–13,6	11,0 (10,4–11,6)	13,7 (12,4–14,6)	12,5 (11,3–14,5)
РФМК, мг %	0–4	24,2* (20,7–26,3)	15,1* (10,1–19,4)	11,6* (7,3–13,5)
Альбумин, г/л	34–48	27,4* (21,6–33,1)	29,3* (27,4–33,4)	26,7* (22,3–27,5)
Креатинин, мкмоль/л	50–90	70,1 (63,4–87,5)	47,3 (35,6–56,9)	54,4 (49,6–72,8)
Общий билирубин, мкмоль/л	1,7–20	8,6 (5,4–12,8)	14,5 (11,3–18,7)	16,2 (13,7–21,8)
АСТ, ед./л	0–37	42* (21–67,3)	33,9 (29,3–47,4)	24,3 (19,4–26,8)
ЛДГ, ед./л	135–225	223 (198–238)	131 (99–147)	159 (122–167)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с референтным интервалом.

Таблица 2. Параметры системы гемостаза и биохимических анализов крови у беременных основной группы с маркерами коагулопатии (Ме и перцентили 25–75-й)

Показатель	Референтный интервал	Преэклампсия n=9	Имевшие в анамнезе послеродовое кровотечение n=16	Анемия n=18
Гемоглобин, г/л	139 (115–152)	110,2 (106,3–114,2)	104,5 (95,6–122,4)	90,5* (80,4–101,3)
Эритроциты, млн./мкл	3,3–5,5	4,0 (3,6–4,2)	4,4 (3,3–4,8)	3,6* (2,9–3,7)
Тромбоциты, тыс./мкл	150–400	122,3* (95,2–126,4)	122,1* (112,4–132,3)	128,1* (118,4–134,6)
АЧТВ, с	19,2–30	35,4* (33,3–39,6)	35,0* (33,4–39,1)	35,6* (33,3–37,4)
ПТВ, с	10,4–13,6	12,2 (10,4–12,9)	12,6 (12,1–14,2)	14,1 (10,9–14,6)
РФМК, мг %	0–4	17,6* (15,3–27,4)	16,2* (10,7–18,3)	10,9* (7,0–14,7)
Альбумин, г/л	34–48	29,4* (22,3–31,3)	30,1* (26,9–32,5)	27,9* (23,0–28,4)
Креатинин, мкмоль/л	50–90	68,6 (62,3–79,5)	49,3 (37,2–64,5)	55,1 (48,2–70,6)
Общий билирубин, мкмоль/л	1,7–20	14,5 (6,6–17,8)	18,3 (11,7–19,4)	16,9 (12,4–22,3)
АСТ, ед./л	0–37	40,6* (22,4–59,8)	32,8 (27,7–41,5)	25,9 (20,4–27,3)
ЛДГ, ед./л	135–225	226 (201–233)	135 (101–150)	144 (125–164)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с референтным интервалом.

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя Комитета медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан №457 от 02.07.2014 г.

**Торговое название** Тренакса 250  
Тренакса 500

**Международное непатентованное название**  
Транексамовая кислота

**Лекарственная форма** Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг или 500 мг

**Состав** Одна таблетка содержит активное вещество – кислота транексамовая 250 мг или 500 мг,

**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая (PH 101), повидон (PVP-K-30), целлюлоза микрокристаллическая (PH 302), натрия кроскармеллоза, кремний коллоидный безводный, тальк очищенный, магния стеарат,

**оболочка:** гипромеллоза (5 cps), титана диоксид (E 171), тальк очищенный, пропиленгликоль, диэтилфталат.

**Описание** Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, гладкие с обеих сторон (для дозировки 250 мг).

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне и гладкие с другой (для дозировки 500 мг).

**Фармакотерапевтическая группа** Гемостатики. Аминокислоты. Транексамовая кислота  
Код АТХ B02AA02

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика** *Всасывание:* после приема внутрь всасывается от 30 до 50% транексамовой кислоты (ТК). Максимальная концентрация в плазме достигается через 2,17 часа после приема 500 мг препарата и составляет 1,45 мкг/мл. Прием пищи не снижает степень всасывания в желудке и не изменяет другие фармакокинетические показатели ТК.

*Распределение:* транексамовая кислота легко проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, начальный объем распределения – 9–12 л. В синовиальных оболочках и внутрисуставной жидкости накапливается в концентрациях, близких к сывороточным. Концентрация во многих других тканях ниже, чем в крови. В цереброспинальной жидкости концентрация ТК составляет около 10% от таковой в плазме. ТК обнаруживается в семенной жидкости, где подавляет фибринолитическую активность крови, но не влияет на подвижность сперматозоидов. Связывание с плазминогеном – 2–3% от терапевтической концентрации в плазме. Не связывается с альбумином плазмы. В плазме сохраняется в течение 4,52 часов. Биодоступность не зависит от приема пищи.

*Метаболизм и выведение:* основной путь выведения – клубочковая фильтрация. Более 95% выводится с мочой в неизменном виде. Незначительная часть подвергается биотрансформации: N-ацелированный дериват и дезаминированная декарбоксильная кислота обнаруживаются в моче в незначительных количествах.

После приема внутрь транексамовой кислоты в дозе 10–15 мг/кг в сутки, кумулятивная почечная экскреция через 24 и 48 часов составляет 39% и 41%, соответственно, или 78% и 82% от абсорбированного вещества. После приема внутрь метаболиты обнаруживаются в количестве: 1% дикарбоксильной кислоты и 0,5% ацелированного метаболита.

**Фармакодинамика** Транексамовая кислота оказывает антифибринолитическое действие.

Механизм действия: конкурентно ингибирует активатор плазминогена, в более высоких концентрациях ТК не является конкурентным ингибитором плазмина. Ингибирующий эффект транексамовой кислоты на активацию плазминогена урокиназой и стрептокиназой в 6–100 раз и 6–40 раз соответственно больше, чем у аминокапроновой кислоты. Антифибринолитическая активность транексамовой кислоты приближительно в десять раз больше, чем у аминокапроновой кислоты.

**Показания к применению** Для кратковременного применения при кровотечении или риске кровотечения у пациентов с повышенным фибринолизом или фибринолизом.

Местный фибринолиз, который происходит в следующих случаях: простатэктомия, операции на мочевом пузыре; конизация шейки матки; меноррагия; носовые кровотечения; травматическая гифема; экстракция зубов у больных гемофилией; наследственный ангионевротический отек

**Способ применения и дозы** Режим дозирования индивидуальный, в зависимости от клинической ситуации. Таблетки принимают внутрь вне зависимости от приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

**Местный фибринолиз** Рекомендуемая стандартная доза составляет 15–25 мг/кг массы тела (2–3 таблетки Тренакса 500 или 4–6 таблеток Тренакса 250) 2–3 раза в день.

Для показаний, перечисленных ниже, могут быть использованы следующие дозировки:

**Простатэктомия** Профилактику и лечение кровотечений у пациентов высокого риска следует начинать до или после операции с помощью инъекции транексамовой кислоты; затем продолжить прием 2 таблеток 3–4 раза в день до исчезновения макроскопической гематурии.

**Меноррагия** Рекомендуемая доза составляет 2 таблетки Тренакса 500 или 4 таблетки Тренакса 250 три раза в день с длительностью приема в зависимости от необходимости на срок до 4-х дней. При очень обильных менструальных кровотечениях доза может быть увеличена. Общая доза не должна превышать 4 г ежедневно (8 таблеток Тренакса 500 или 16 таблеток Тренакса 250). Лечение транексамовой кислотой не следует начинать до начала менструации.

**Носовое кровотечение** При повторном кровотечении назначается пероральная терапия (2 таблетки Тренакса 500 или 4 таблетки Тренакса 250 три раза в день) в течение 7 дней.

**Конизация шейки матки** 3 таблетки Тренакса 500 или 6 таблеток Тренакса 250 три раза в день.

**Травматическая гифема** 2–3 таблетки Тренакса 500 или 4–6 таблеток Тренакса 250 три раза в день. Доза основана из расчета 25 мг/кг 3 раза в день.

**Гемофилия** При удалении зуба 2–3 таблетки Тренакса 500 или 4–6 таблеток Тренакса 250 каждые восемь часов. Доза основана из расчета 25 мг/кг 3 раза в день.

**Наследственный ангионевротический отек** Некоторые пациенты знают о начале заболевания; рекомендуемое лечение для таких пациентов – периодический прием 2–3 таблеток Тренакса 500 или 4–6 таблеток Тренакса 250 2–3 раза в день в течение нескольких дней. Другие пациенты принимают лечение постоянно при данной дозировке.

**Дети** 20–25 мг/кг массы тела в сутки внутрь. Тем не менее, данные по применению, эффективности и безопасности этих показаний ограничены.

**Пожилые** Уменьшение дозировки не требуется, если нет признаков почечной недостаточности.

**Почечная недостаточность** Транексамовая кислота выводится с мочой в неизменном виде, поэтому для пациентов с почечной недостаточностью рекомендуются меньшие дозы, чем обычно. Для приема внутрь необходима следующая коррекция дозы:

Креатинин плазмы	Доза
120–249 мкмоль/л	15 мг/кг массы тела 2 раза в сутки
250–500 мкмоль/л	15 мг/кг массы тела 1 раз в сутки

### Побочные действия

Частота определяется как: очень часто (=1/10), часто (=1/100 до <1/10), нечасто (=1/1000 до <1/100), редко (=1/100, 000 до <1/1000) и очень редко (<1/10 000), не известно (не может быть оценена из имеющихся данных).

**Редко** Кожные аллергические реакции; нарушение цветового зрения; окклюзия вен и артерий сетчатки; тромбоз эмболические осложнения

**Очень редко** Реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок; недомогание, слабость, головокружение, сонливость, судороги; тахикардия, боль в грудной клетке, гипотензия с возможной потерей сознания; тромбоз артерий и вен; диспептические явления: тошнота, рвота, диарея; анорексия

**Противопоказания** Гиперчувствительность к транексамовой кислоте или любому другому ингредиенту препарата; тромбоз эмболическая болезнь; тромбоз вен или артерий в анамнезе; фибринолитическое состояние после коагулопатии потребления; субарахноидальная кровоизлияние; инфаркт миокарда; тяжелая почечная недостаточность; судороги в анамнезе; нарушение цветового зрения

**Лекарственные взаимодействия** Транексамовая кислота ослабляет тромболитический эффект фибринолитических препаратов. При одновременном применении с гемостатическими препаратами и гемокоагулязой возможна активация тромбообразования. Несовместима с урокиназой, норадреналина битаратом, дезоксиэпинефрина гидрохлоридом, метармина битаратом, дипиридамолом, диазепамом.

**Особые указания** При длительном лечении пациентов с наследственным ангионевротическим отеком необходимо регулярное наблюдение офтальмолога с проверкой остроты, полей и цветового зрения, внутриглазного давления, осмотром глазного дна.

С осторожностью применяют в сочетании с тканевыми гемостатическими препаратами, гемокоагулязой (в больших дозах), гепарином.

При лечении гематурии почечного генеза возрастает риск механической анурии в результате образования сгустка в мочеточнике.

Пациенты с нерегулярными менструальными кровотечениями не должны использовать транексамовую кислоту до установления причины нерегулярных кровотечений. Если менструальные кровотечения неадекватно понижаются при приеме транексамовой кислоты, следует рассмотреть альтернативное лечение. Пациенты с тромбоз эмболическим заболеванием в анамнезе, в том числе в семейном анамнезе (пациенты с тромбофилией), должны использовать транексамовую кислоту только по строгим медицинским показаниям и под строгим наблюдением врача.

Использование транексамовой кислоты в случаях повышенного фибринолиза вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови не рекомендуется. Клинический опыт применения транексамовой кислоты у детей с меноррагией в возрасте до 15 лет отсутствует.

При почечной недостаточности (в зависимости от степени повышения креатинина сыворотки) уменьшают дозу и кратность введения.

Перед использованием транексамовой кислоты необходимо исследовать факторы риска тромбоз эмболических заболеваний. Пациенты, страдающие нарушением зрения, должны прекратить лечение. Транексамовую кислоту следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим пероральные контрацептивы из-за повышенного риска развития тромбоза.

**Беременность и период лактации** Транексамовая кислота проникает через плаценту. В исследованиях на животных отсутствуют доказательства того, что транексамовая кислота имеет тератогенный эффект, однако беременным женщинам применять препарат следует с осторожностью. Транексамовая кислота проникает в грудное молоко в концентрации примерно одной сотой от концентрации в крови матери. Антифибринолитический эффект у младенца маловероятен. Однако следует с осторожностью применять препарат у женщин, кормящих грудью.

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

Учитывая побочные действия лекарственного препарата следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и потенциально опасными механизмами.

**Передозировка** *Симптомы:* тошнота, рвота или ортостатическая гипотензия.

*Лечение:* промывание желудка, активированный уголь, обильное питье, симптоматическое, возможно антикоагулянтное лечение.

**Форма выпуска и упаковка** По 6 таблеток помещают в контурную безъячейковую упаковку из фольги алюминевой. По 2 упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

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

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения** 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек** По рецепту.

**Наименование и страна организации-производителя** Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия 304, Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai – 400 059, India.

**Владелец регистрационного удостоверения** Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции** Филиал КОО «Macleods Pharmaceuticals Limited» РК, г. Алматы, ул. Тулебаева, 38/61

Тел./факс. +7 (727) 273-45-93  
E-mail: reports@macleodspharma.kz



повышение уровня трансаминаз отмечалось при преэклампсии. Выявленные закономерности характерны для анализируемых коагулопатий, что подтверждают данные литературы [1, 3–6].

Результаты исследования показали, что в ретроспективной группе кровотечение осложнило течение послеродового и послеродового периода у 8 женщин (19,0%). Средняя величина кровопотери при родоразрешении через естественные родовые пути соответствовала  $422,3 \pm 24,6$  мл. При этом у женщин, имевших по совокупности признаков высокий риск кровотечения, средняя потеря крови составила  $563,2 \pm 27,9$  мл. Объем кровопотери во время кесарева сечения составил  $736,6 \pm 49,2$  мл.

Значительный процент кровотечений, развившихся у женщин, получавших профилактику утеротоническими препаратами, косвенно свидетельствует о роли иных, не связанных с гипотонией матки, причинах кровоточивости, и в первую очередь имеется в виду возможность нарушений локального гемостаза с активацией протеолитической активности, столь характерной для тканей эндо- и миометрия.

Женщины группы сравнения, роды у которых произошли естественным путем, имели среднюю кровопотерю  $261,4 \pm 22,7$  мл. Важно, что этот показатель не продемонстрировал существенных отличий даже у тех пациенток, риск кровотечения у которых был оценен как

высокий. Количество потерянной крови у них равнялось в среднем  $276,9 \pm 33,7$  мл, против  $196,3 \pm 27,3$  мл у остальных в этой группе (без учета родивших оперативным путем),  $p \leq 0,06$ . У 6 женщин (11,5%) роды закончились оперативным путем в плановом или экстренном порядке по показаниям со стороны матери или плода. Средняя интраоперационная кровопотеря равнялась  $477,6 \pm 54,1$  мл.

Кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периоде возникло у 2 родильниц этой группы (3,8%), что по частоте соответствует среднепопуляционному показателю. В одном наблюдении оно носило гипотонический характер, о чем можно было судить по клиническим симптомам и быстрому и стабильному эффекту от утеротонических средств. В другом случае кровотечение было связано с задержкой частей последа в полости матки. Средняя кровопотеря составила  $423,3 \pm 22,8$  мл. Во всех случаях состояние женщин не нарушалось, признаков страдания гемодинамики не было, стандартная терапия по остановке кровотечения и восполнению ОЦК была эффективной.

Результаты исследования показали, что пациентки сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту и репродуктивному анамнезу, высокому риску возникновения кровотечения и несмотря на отсутствие различий в показателях гемостаза и биохимических анализов крови, специфическая профилактика препаратом антифибринолити-

ческого действия – транексамовой кислотой, является эффективным способом ограничения интра- и постнатальной кровопотери. Так, в ретроспективной группе, пациентки которой не получали антифибринолитического препарата, средняя величина кровопотери при родоразрешении через естественные родовые пути была почти в 2 раза выше, чем в группе женщин, получавших с профилактической целью препарат «Тренакса» ( $p \geq 0,02$ ). При этом у женщин, имевших по совокупности признаков высокий риск кровотечения, средняя потеря крови была в 1,7 раза больше по сравнению с женщинами основной группы ( $p = 0,04$ ). Отличался и объем кровопотери во время кесарева сечения, который был в 1,3 раза выше, чем у женщин, получавших в качестве профилактического мероприятия «Тренакса» внутривенно ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, необходимо учитывать особенности физиологических механизмов адаптации фибринолитической системы у беременных женщин, а также значение нарушений этих механизмов в генезе акушерских кровотечений. Специфическая профилактика препаратом «Тренакса» (транексамовая кислота) является эффективным способом ограничения интра- и постнатальной кровопотери, а накопленный опыт позволяет отнести данное средство к препаратам первого выбора для профилактики акушерских кровотечений и рекомендовать его для широкого использования в практике. ■

#### Список литературы

1. Баранов И.И. Современные принципы лечения акушерских кровотечений. // Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов 1999. – 2.
2. Киклер Т. Общие принципы лечения кровотечений. Бескровная хирургия на пороге XXI века – современный взгляд на трансфузионную терапию 19.04.1999.
3. Пырегов А.В. Профилактика и терапия массивной кровопотери в акушерстве. // IV Всероссийский конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», 22–25 ноября 2010 года. www.healthquality.ru
4. Романенко Т.Г., Ткаченко А.В. Профилактика послеродовых маточных кровотечений при многоплодной беременности, 2011.
5. Тингборн Л. Ингибиторы фибринолиза при лечении геморрагических расстройств. Лечение гемофилии. Апрель, 2007. – №42.
6. Фаткуллин И.Ф., Милова И.А. Принципы и методы уменьшения кровопотери и профилактики кровотечений при операции кесарева сечения. // Практическая медицина. – 7/24/10. – Акушерство и гинекология.
7. Lanir N. et al. Best Pract Res Clin Haematol, 2003. – 16 (2). – P. 183–95.
8. Tengborn L. Treatment of Hemophilia, 2007. – 42: 15.

# Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики



О.В. Рыкова  
Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев

В статье представлены современные лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии и контроля эффективности лечения согласно руководству «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011 г.).

**Ключевые слова:** пролактин, макропролактин, гиперпролактинемия, бесплодие.  
O.V. Rykova

## Hyperprolactinemia: optimal algorithm for laboratory diagnostics

The paper presents the modern laboratory aspects of diagnosis of hyperprolactinemia and monitor the effectiveness of treatment according to the guidelines «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011).

**Keywords:** prolactin, macroprolactinomas, hyperprolactinemia, infertility.

Тема диагностики гиперпролактинемии и вопросы эффективности лечения остаются одними из наиболее актуальных в репродуктивной медицине, так как роль пролактина в регуляции фертильности очень высока. Данная патология чаще встречается у женщин при наличии нарушений со стороны репродуктивного здоровья, однако не менее актуально это и при обследовании мужчин с теми или иными нарушениями со стороны сексуального здоровья и репродукции. Статистика свидетельствует, что при соотношении заболеваемости 1:6–10 (женщины:мужчины) частота выявления макроаденом у мужчин достоверно выше, чем у женщин. Это является следствием более позднего установления диагноза.

Несмотря на многообразие причин повышения уровня пролактина (ПРЛ) клинические проявления и основные принципы диагностики данного синдрома едины и базируются на лабораторных методах оценки уровня гормона в крови. Лабораторная диагностика позво-

ляет провести дифференциальную диагностику возможных причин для установления этиологического диагноза и возможности назначения лечения в соответствии с основным диагнозом, так как достичь нормализации уровня ПРЛ в случаях, когда гиперпролактинемия сопровождается другими заболеваниями, невозможно (например, при гипотиреозе без нормализации тиреоидного статуса нет эффективности в лечении гиперпролактинемии). В статье освещены современные алгоритмы лабораторной диагностики при установлении диагноза и контроле эффективности лечения в соответствии с руководством «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011 г.).

## Клиника гиперпролактинемии

Клиническая картина определена, с одной стороны, влиянием высоких уровней ПРЛ (в первую очередь на репродуктивную систему), а с другой стороны, за счет эф-

фекта влияния опухолевой массы на окружающие структуры.

1. Нарушения со стороны репродуктивной системы: у женщин – нарушения менструальной функции, бесплодие, галакторея, у мужчин – снижение либидо, эректильная дисфункция, импотенция, изменения в спермограмме (снижение количества и подвижности сперматозоидов), гинекомастия, бесплодие.

2. В результате давления опухолевой массы на окружающие структуры: головная боль, нарушения со стороны зрения (сужение полей зрения и снижение остроты зрения).

3. Психоэмоциональные нарушения.

## Лабораторная диагностика

### Первый этап – установление диагноза гиперпролактинемии

Согласно руководству «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011 г.), для установления диагноза гиперпролактинемии рекомендовано одно-



кратное определение уровня ПРЛ (уровень доказательности I, ++++) при условии исключения влияния факторов, которые могут повышать уровни гормона.

1. Физиологические причины повышения уровня ПРЛ: половой акт, интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (включая стресс при венепункции), лактация, беременность.

2. Прием лекарственных средств: эстрогены, пероральные контрацептивы, препараты заместительной гормональной терапии, блокаторы рецепторов допамина (фенотиазины), антагонисты допамина (метоклопрамид), антигипертензивные препараты, антигистаминные препараты (H2), холинергические агонисты, анестетики, антидепрессанты, противосудорожные, антипсихотические препараты, нейролептики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов.

Согласно руководству, данные препараты должны быть отменены (при клинической возможности) на 3 дня или заменены на препараты, которые не стимулируют синтез ПРЛ. В случае получения повышенных уровней ПРЛ на фоне приема данных препаратов необходимо повторное тестирование (в условиях отмены) или учета возможности наличия препарат-индуцированной гиперпролактинемии. С другой стороны, необходимо учитывать прием препаратов, снижающих уровень ПРЛ, – дофаминергических (бромкриптин, каберголин, тергурид, ропинерол), которые приведут к поздней диагностике наличия патологии.

Уровни ПРЛ, при которых усугубляют диагноз гиперпролактинемии согласно руководству, следующие:

- повышение более 25 нг/мл независимо от пола;
- повышение более 200 нг/мл, которое наиболее вероятно обусловлено пролактиномой;
- повышение более 200 нг/мл, которое обусловлено приемом препаратов;

- уровень более 500 нг/мл характерен для макроаденомы.

#### **Второй этап – определение причин гиперпролактинемии**

После установления наличия гиперпролактинемии необходимо исключить:

1. *Гиперпролактинемия за счет увеличения гормонально неактивной фракции – макропролактина.* Наиболее распространенным методом оценки фракций являются методы иммунного анализа (иммунохемилюминесценции) для определения уровня ПРЛ до и после проведения реакции иммунопреципитации с полиэтиленгликолем, который осаждает фракции ПРЛ, связанные с иммуноглобулинами (макропролактин). В данном случае тестируется уровень общего ПРЛ и мономерного ПРЛ (после проведения реакции осаждения) и рассчитывается процентное содержание макропролактина. В результате выдаются все три показателя, которые позволяют клиницисту оценить уровень ПРЛ в день взятия биологического материала и процентное содержание фракции макропролактина. При выполнении данного исследования на реагентах компании Roche на аппаратах Cobas положительным результатом считается уровень макропролактина более 60%, что указывает на то, что повышенный уровень ПРЛ не связан с гормонально активной фракцией, и это необходимо учитывать при определении тактики ведения (лечения) данного пациента. При значениях менее 40% результат является отрицательным, гиперпролактинемия является истинной, требующей соответствующей терапии. При значениях 40–60% результат трактуется как сомнительный и тактика ведения определяется клиникой и данными дополнительных исследований.

2. *Патологии щитовидной железы (гипотиреоз):* отсутствие нормализации тиреоидного статуса пациента не позволит эффективно нормализовать уровень ПРЛ. В данном случае наиболее оптимальным комплексом является оценка уровня тиреотропного гор-

мона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4 свободный).

3. *Другие опухоли гипоталамо-гипофизарной области.* В первую очередь соматотропных, так как возможно сочетание с пролактиномой (что будет сопровождаться гиперпролактинемией). Кроме того, в руководстве указан целый ряд других заболеваний, которые могут сопровождаться гиперпролактинемическим синдромом: это различные гипоталамо-гипофизарные поражения – гранулемы, травмы, включая операционные, воспалительные поражения, воздействие облучения; разнообразные опухоли – краниофарингиомы, герминомы, метастазы других опухолей, менингиомы, аденомы гипофиза, сопровождающиеся гиперсекрецией других гормонов, травмы.

4. *Почечную недостаточность.*

5. *Целый ряд других причин:* травмы грудной клетки, эпилептические эпизоды, синдром поликистозных яичников.

#### **Нормальные уровни ПРЛ**

Особое внимание необходимо уделять результатам ПРЛ в пределах нормы или незначительного повышения, клинике гиперпролактинемии и аденомы (в первую очередь макроаденомы):

1. В силу особенностей проведения иммунного анализа при высоких уровнях ПРЛ возможно развитие лабораторного феномена – «hook-effect», когда получают нормальные уровни при наличии крайне высоких уровней ПРЛ в крови. Согласно руководству, в данных ситуациях необходимо тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (снижения уровня ПРЛ). Для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект может быть при уровнях ПРЛ, превышающих 12 690 нг/мл.

2. При соматотропиноме (акромегалии) за счет лактотропного действия повышенных уровней соматотропного гормона (СТГ) бу-



дет наблюдаться клиника гиперпролактинемии, но уровни ПРЛ будут нормальными, так как пролактинемы нет. Наиболее оптимальным лабораторным тестом оценки соматотропной функции согласно руководству «Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update», American Association of clinical endocrinologists (2011 г.) является определение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), который наиболее корректно показывает уровень продукции СТГ и, что самое важное, – обладает высокой диагностической чувствительностью на ранних стадиях нарушений гормонального статуса организма.

#### **Третий этап – контроль эффективности лечения пролактиномы**

После установления диагноза пролактиномы (исключения других причин повышения ПРЛ) и определения объема лечения для контроля эффективности используют только динамику уровня ПРЛ (достижение нормального уровня гормона) в соответствии с данными об уменьшении объема опухоли: не всегда есть прямая корреляция, в некоторых случаях наблюдается только нормализация гормонального статуса, в других – уменьшение объема опухоли

без полной нормализации уровня ПРЛ. Наиболее неблагоприятным вариантом является отсутствие положительной динамики обоих показателей эффективности проводимого лечения.

После достижения ремиссии проводят контроль ПРЛ для возможности своевременного выявления рецидива под контролем данных инструментальных исследований и оценки полей зрения у окулиста. Особую категорию контроля за рецидивом составляют беременные после эффективного лечения пролактиномы: учитывая сложности интерпретации уровня ПРЛ во время беременности (физиологическое увеличение), в руководстве рекомендовано не использовать уровни ПРЛ для контроля за рецидивом пролактиномы (уровень доказательности I, ++++). Оценка полей зрения и, в случае необходимости, проведение МРТ составляют диагностический комплекс выявления рецидива у данной категории пациентов.

#### **Выводы**

Высокая распространенность гиперпролактинемического синдрома как самостоятельного заболевания или сопровождающего другие заболевания синдрома приводит к необходимости обязательного исключения данной патологии

во всех случаях имеющихся нарушений менструального цикла, гиперандрогенных проявлений, бесплодия, галактореи. Особое внимание необходимо обращать на его сочетание с головной болью, нарушениями со стороны зрения (полей зрения). При ведении бесплодных пар исключение гиперпролактинемического синдрома необходимо не только у женщин, но и в большинстве случаев – и у мужчин.

Основным методом в установлении диагноза и проведении дифференциальной диагностики является лабораторная диагностика: определение уровня пролактина (ПРЛ) и исключение макропролактинемии. Обязательным при направлении и интерпретации является учет факторов, которые могут повышать уровень гормона (физиологические и фармакологические). В случае выявления нормальных или незначительно повышенных его уровней и данных, указывающих на макроаденому, необходимо проведение тестирования уровня ПРЛ в условиях разведения 1:100. Учитывая, что гиперпролактинемический синдром может сопровождать целый ряд других заболеваний, необходимо для определения объема лечения и обеспечения эффективного лечения исключение данных патологий. ■

#### **Список литературы**

1. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2011, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, February 2011; 96 (2): 273–288.
2. «Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update», American Association of clinical endocrinologists, AACE Acromegaly Guidelines, Endocr Pract. 2011; 17 (Suppl 4).

*Впервые опубликовано в журнале «Здоровье женщины», №3 (109), 2016 г., стр. 126–128.  
Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории «Синэво»*



# Метаболические эффекты Магнерота в акушерстве и гинекологии



Ю.В. Савочкина<sup>1</sup>, О.В. Козлякова<sup>1</sup>, О.Б. Станкевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр «Мать и Дитя», г. Минск

**Дефицит магния в популяции регистрируется с частотой 16–42%, однако его диагностика затруднена тем, что магний может высвободиться из депо костей, предотвращая снижение его концентрации в крови, и, следовательно, нормомагниемия не исключает возможного реального дефицита. Таким образом, проблема дефицита магния является актуальной и малоизученной.**

**Ключевые слова:** дефицит магния, метаболические эффекты, Магнерот, акушерство, гинекология.

Yu. Savochkina<sup>1</sup>, O. Kozlyakova<sup>1</sup>, O. Stankevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk

## Metabolic effects of Magnerot in obstetrics and gynecology

Magnesium deficiency in the population is registered with a frequency of 16–42%, however, its diagnosis is difficult because magnesium can be released from the depot bone, preventing a decrease in its concentration in the blood, and therefore does not exclude the possible normomagnemia real deficiency. Thus, the problem of magnesium deficiency is relevant and poorly understood.

**Keywords:** magnesium deficiency, metabolic effects, Magnerot, obstetrics, gynecology.

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют точные данные по распространенности дефицита магния у населения, что связано, по-видимому, со сложностью популяционных исследований и разнородностью изучаемых групп, включая их демографические особенности [1]. Однако, по данным проведенного в Германии в 2001 г. исследования, включившего 16 тыс. человек, распространенность гипомагниемии в общей популяции составила 14,5%, а субоптимальный уровень магния в сыворотке выявился в 37% случаев [66]. По данным F.H. Nielsen (2010), 60% взрослого населения в Соединенных Штатах не потребляют необходимого количества магния [56]. Согласно опубликованным данным российских ученых, 30% россиян получают менее 70% суточной потребности магния [18]. Каких-либо исследований о дефиците магния у жителей РБ не проводилось.

По данным литературы [2], дефицит магния в популяции регистрируется с частотой 16–42%, однако его диагностика затруднена тем, что магний может высвободиться из депо костей, предотвращая снижение его концентрации в крови, и, следовательно, нормомагниемия не исключает возможного реального дефицита.

Таким образом, проблема дефицита магния является актуальной и малоизученной.

**Дефицит магния в популяции регистрируется с частотой 16–42%. Нормомагниемия не исключает возможного реального дефицита.**

Для организма человека магний является жизненно важным элементом. Наибольшее его содержание отмечается в костной, мышечной и нервной тканях, при этом в эритроцитах и плазме содержится менее 1% магния. Приблизительно 60% магния, содержащегося в плазме крови,

находится в ионизированной форме. Остальной магний циркулирует либо в комплексе с ионами – преимущественно с цитратом и фосфатом, либо в связи с альбумином [1]. Биологическая роль магния многогранна. Он является универсальным регулятором обменных процессов в организме и одним из ключевых элементов метаболизма. Магний часто выступает как естественный антагонист кальция, принимая участие в расслаблении мышечных волокон и снижении агрегационной способности тромбоцитов. Он играет важную роль в поддержании функционального состояния клеточной мембраны и процессах трансмембранного переноса ионов кальция и натрия в электровозбудимых тканях, поэтому достаточное количество ионов магния необходимо для нормальной работы нервной ткани, в том числе проводящей системы сердца [2]. Подсчитано, что магний содержится более чем в 300 ферментах, при-



нимает участие в синтезе липидов, нуклеиновых кислот, коллагена соединительной ткани и других белков. При этом в плаценте обнаружено около 100 магнийсодержащих белков. Магний является одним из важнейших элементов, необходимых для образования, накопления и утилизации энергии [3, 4]. Таким образом, дефицит магния ассоциируется с широким спектром заболеваний и патологических состояний, таких как эндотелиальная дисфункция, нарушение апоптоза, метаболическим и гипертензивным синдромами, патологией соединительной ткани, проблемами иммунитета.

### Причины дефицита магния

Частота гипомagneмии в популяции, по данным ряда авторов, составляет от 10 до 34%. При этом под термином «гипомagneмия» обычно понимают снижение концентрации магния в сыворотке ниже 0,8–1,2 ммоль/л [5]. Однако нормальное содержание магния в плазме крови не всегда говорит о достаточной обеспеченности организма этим химическим элементом. Магний способен при необходимости высвободиться из костей, и при общем дефиците в организме его концентрация в крови может оказаться нормальной, поэтому в настоящее время часто используют понятие «магниевый дефицит», которое означает уменьшение общего содержания магния в организме. Распространенность магниевых дефицита еще выше, чем гипомagneмии. Он является достаточно частым явлением, особенно распространенным в развитых странах [6].

Дефицит магния бывает первичным и вторичным. Первичный магниевый дефицит встречается довольно редко. Его причина в повреждении генов, ответственных за трансмембранный обмен магния, его частота в популяции составляет 1:50000 [8].

Вторичный дефицит магния может развиваться вследствие различных причин, причем нередко действует сразу несколько факторов. Наиболее часто к нехватке магния в организме приводит его недостаточ-

ное содержание в пище и воде.

В то же время многочисленными международными исследованиями определен ряд факторов, приводящих к вторичному дефициту магния в организме:

1. Факторы, обусловленные социальными условиями и образом жизни, экологической обстановкой и особенностями питания:

- сниженное содержание магния в составе питьевой воды [52, 65];
- стресс – острый и (особенно!!!) хронический;
- напряженная физическая работа и физическое перенапряжение [20];
- употребление алкоголя: клинические и экспериментальные данные указывают на то, что его употребление является одной из важнейших причин потери магния из различных тканей в связи с повышением экскреции его с мочой (в 2–3 раза) [30];
- курение [76];
- употребление продуктов с ограниченным содержанием магния (мясо, птица, картофель, молоко и молочные продукты);
- употребление продуктов с высоким содержанием животных жиров и белков, фосфора, кальция, которые препятствуют абсорбции ионов магния в желудочно-кишечном тракте.

2. Факторы, связанные с заболеваниями и патологическими процессами:

- нарушения абсорбции в желудочно-кишечном тракте в связи с заболеваниями или возрастными изменениями (синдром мальабсорбции, хронический дуоденит, дисбактериоз, неспецифический язвенный энтероколит и т.д.) [19];
- сахарный диабет (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия, диабетическая нефропатия) [72, 73];
- ожирение, гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, гиперальдостеронизм, заболевания почек [19].

3. Беременность.

4. Ятрогенные факторы: прием сердечных гликозидов; диуретическая, глюкокортикоидная, цитостатическая терапия, гормональная контрацепция, терапия аминокозидами, фторхинолонами, тетрациклинами,  $\beta$ -адреноагонистами, теofilлином, инсулином, чрезмерное употребление кофе, фосфатов (в составе кока-колы), кокаина, голодания [7, 22, 28, 68].

За последние десятилетия в индустриально развитых странах существенно изменились сельскохозяйственные технологии. Их интенсификация для получения высоких урожаев привела к тому, что многие сельскохозяйственные культуры выращивают на обедненной магнием почве. Вследствие этого падает содержание магния во фруктах, овощах и зелени. Существенно уменьшается содержание магния в продуктах питания и после их длительной термической обработки, поэтому несбалансированное питание с преобладанием в рационе рафинированной пищи служит одной из главных предпосылок к недостаточному содержанию в организме этого жизненно важного элемента. Развитию дефицита магния в организме могут способствовать беременность и лактация, психоэмоциональные стрессы, физическое перенапряжение, воздействие высоких температур, злоупотребление алкоголем. Дефицит магния может развиваться на фоне декомпенсированного сахарного диабета, синдрома мальабсорбции, продолжительной диареи и как следствие – приема лекарственных препаратов. Существенные потери магния отмечаются при приеме диуретиков, слабительных средств, аминокозидами, противотуберкулезных препаратов [8].

**В период гестации суточная потребность в магнии возрастает в 2–3 раза.**

### Проявления недостатка магния

Симптомы и синдромы дефицита магния многообразны.

К ним относятся:

- нарушения сердечного ритма



вплоть до развития фатальных аритмий;

- патологические изменения в свертывающей системе крови;
- увеличение уровня холестерина в крови и ускорение прогрессирования атеросклероза;
- головные боли, снижение умственной работоспособности, раздражительность и депрессия;
- ухудшение иммунного ответа;
- повышение риска бронхоспастических состояний;
- усугубление остеопороза;
- увеличение риска образования оксалатных камней в почках [8, 9]. Достаточное количество магния в организме представляется необходимым условием нормального функционального состояния соединительной ткани.

Велика роль  $Mg^{2+}$  в анаболических процессах: он участвует в синтезе нуклеиновых кислот, белков, жирных кислот и липидов, в том числе фосфолипидов. Магний является природным гиполлипидемическим агентом. Показано, что дефицит магния (ДМ) ассоциируется с повышением уровня атерогенных липидов, снижением активности гепаринзависимой липопротеид-липазы и лецитинхолестеринацилтрансферазы [46].

Особое значение имеет ДМ при беременности, начиная с зачатия и самых ранних ее сроков, поскольку магний признан универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов в организме. Признанным считается вклад магний-дефицитных состояний в развитие осложнений беременности (невынашивание беременности, преждевременные роды, преэклампсия, эклампсия, метаболический синдром, гестационный диабет и т.д.) [7, 60].

Существенную роль магний играет и в нормальном течении беременности. В период гестации суточная потребность в этом элементе возрастает в 2–3 раза. Это может приводить к развитию дефицита магния с многообразными клиническими проявлениями. Беременные пациентки часто предъявляют

жалобы на слабость, повышенную утомляемость и другие проявления астении, тревожность, бессонницу, ночные судороги в икроножных мышцах [10, 11].

Недостаток магния в организме беременной женщины приводит к увеличению маточного тонуса, угрозе прерывания беременности, повышенному риску развития гестозов, фетоплацентарной недостаточности, синдрому задержки развития плода и преэклампсии. На фоне гипомагниемии ускоряется процесс кальцификации плаценты. При дефиците магния у беременных могут также отмечаться нарушения метаболизма глюкозы, сосудистые расстройства, нарушения электролитного обмена [10, 12].

Данные современных исследований расширяют наши возможности понимания роли ДМ в развитии воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной и метаболической дисфункции, апоптоза, иммунных процессов, которые имеют непосредственное отношение к развитию гестационных осложнений.

В крупном популяционном исследовании (более 11 тыс. женщин) показано, что низкое содержание магния связано с повышением С-реактивного белка, Е-селектина и интерлейкина-6 (ИЛ-6) как маркеров воспаления [43, 63, 70].

При экспериментальных исследованиях Libaco P. было выявлено, что у магний-дефицитных животных имеется усиленный ответ фагоцитов при стимуляции липополисахаридами (ЛПС). Авторами это состояние было расценено как преактивация фагоцитирующих клеток. С другой стороны, показано, что достаточный экстрацеллюлярный уровень магния способен частично подавлять активацию фагоцитов [47, 32]. В ряде экспериментальных работ выявлено, что гипомагниемия вызывает воспалительный ответ, характеризующийся увеличением числа циркулирующих лейкоцитов и белков острой фазы воспаления в сыворотке крови. Это сопровождается дегрануляцией тучных клеток, выделением гистамина и медиаторов воспаления. В множестве работ от-

мечено, что ДМ приводит к прооксидантному эффекту (повышению пероксидации липидов и эндотелиальной активации), что делает экспериментальных животных более чувствительными к оксидативному стрессу [55, 78]. При ДМ воспалительный ответ включает активацию нескольких процессов, которые зависят от повышения уровня цитозольного кальция. Магний у человека является контролирующим фактором НМГ-СоА-редуктазы, участвующей в регуляции биосинтеза холестерина (подобно статинам). Как следствие – магний и статины имеют сходный противовоспалительный эффект, включающий ингибирование пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток и макрофагов, стабилизацию тромбоцитов. Общеизвестно, что при ДМ происходит повышение уровня триглицеридов. Это сопровождается уменьшением концентрации липопротеидов высокой плотности и увеличением уровня аполипопротеина В [42].

Современными работами установлено, что при ДМ ген, кодирующий Nrf2 (NF-E2-related factor 2), способный активировать антиоксидантные гены, в значительной степени изменен. Он является основным транскрипционным геном для последующей сборки детоксикационных энзимов и антиоксидантных белков (оксигеназы-1, тиреодоксинредуктазы-1, ферритина, пероксиредуктина, лектина, катепсина-F и S, рецепторов хемокина-5 и ЛПС-связывающего протеина), а также регулятором продукции тромбоксана-2, что, соответственно, приводит к нарушению синтеза этих ферментов. Установлено, что ионы магния необходимы для нормальной активности комплемента и пропердиновой системы, регуляции цитотоксичности Т-лимфоцитов, что подчеркивает влияние магния на состояние естественного иммунитета и имеет непосредственное отношение к условиям зачатия и развития плодного яйца [45, 55, 53, 79]. Исследования показали, что сульфат магния снижает транслокацию нуклеарного NFκappaB



и защищает цитоплазматическую  $\kappa$ карраValpha от деградации липосахаридами. Эксперименты показали, что сульфат магния, добавленный к клеткам, стимулированным липосахаридами, ингибировал продукцию воспалительных медиаторов и клеточную адгезию в зависимости от его дозы [62]. Интересными представляются экспериментальные работы W. Nowacki (2009), в которых *in vivo* изучалось влияние ионов магния на уровень воспалительного ответа путем инкубации клеток человеческой крови в присутствии ЛПС. Известно, что добавление ЛПС приводит к продукции большого количества цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и ИЛ-6. Как выяснилось, добавление экзогенного магния не оказало значительного влияния на уровень выработки цитокинов, тогда как изначальная высокая концентрация магния в крови ингибировала их продукцию. Был сделан вывод о том, что эффективность действия магния на продукцию цитокинов, вызванную эндотоксинами, зависит от изначального магниевоего статуса [57].

**Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния.**

Во многих процессах онто- и эмбриогенеза апоптоз играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза. Нарушение процесса апоптоза в эмбриогенезе может привести к задержке развития плода, внутриутробной гибели, врожденным уродствам [26]. Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния. Это обусловлено высокой концентрацией митохондрий в плаценте, которая является центром энергетического метаболизма, важным как для плода, так и для материнского организма. Основное количество магния в клетках и митохондриях связано в стабильные комплексы с молекулами АТФ. Постоянный гармоничный рост плацентарной ткани с выделением

множества белков является результатом тонкой балансировки между клеточной пролиферацией и апоптозом. Нарушение баланса между этими двумя процессами приводит к возникновению патологии плаценты и дефектам развития эмбриона. ДМ инактивирует эти белки и приводит к ингибированию физиологически нормального апоптоза, снижению активности щелочной фосфатазы в плаценте, что отрицательно сказывается на метаболизме фосфатов, транспорте IgG, везикулярном транспорте и в свою очередь приводит к усилению апоптоза и уменьшению пролиферации плацентарной ткани [10]. В литературе имеется значительное количество работ, показывающих, что ДМ связан с повышением уровня каспазы, одной из главных эндонуклеаз, маркирующих апоптоз [29].

Масса научных работ посвящена изучению роли магния в патологии соединительной ткани. Частота выявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани среди лиц молодого возраста в настоящее время достигает 80%. При использовании более жестких критериев частота выявления ее «снижается» до 20–5% [13], однако и эта цифра достаточно высока в контексте влияния на течение и исходы беременности. Показано, что ДМ приводит к снижению активности гиалуронансинтетаз, повышению активности гиалуронидаз, что ведет к деградации гелеобразной среды внеклеточной матрицы и в некотором роде к «высыханию» соединительной ткани, ускоренному старению фибробластов [25]. ДМ в соединительной ткани приводит к замедлению синтеза всех структурных молекул (включая протеогликаны, глюкозаминогликаны, коллагены и эластин). Поскольку синтез структурных молекул, столь необходимых для восстановления («ремонта») соединительной ткани, замедляется, процессы восстановления также тормозятся, и это приводит к ухудшению механических характеристик ткани.

Помимо этого, доказано, что магниевый-дефицитное состояние при-

водит к экспрессии матрикса металлопротеиназ и переводу их в активные формы. В мышцах при этом отмечаются глубокие изменения: дезорганизация, дезориентация, фрагментация или интенсивное разрушение волокон. Сосудистые повреждения при ДМ характеризуются значительным разрушением (деградацией) экстрацеллюлярной матрицы соединительной ткани, отеком, гипертрофией и гиперплазией интимы, истончением и фрагментацией внутренних эластических волокон, отеком, некрозом и гиперплазией средней оболочки сосудистой стенки [58].

**С 1995 г. ВОЗ классифицирует патологическое состояние «недостаточность магния» как заболевание.**

Понятно, что, будучи задействованными во множестве ферментативных реакций и жизненно важных процессов в организме, магниевый-дефицитные состояния оказывают значительное влияние на развитие осложнений во время беременности, поскольку при беременности суточная потребность в магнии возрастает не менее чем в полтора раза. Потребность организма беременной женщины в магнии нередко превышает его поступление, что позволяет изначально рассматривать беременность как состояние физиологической гипомagneмии. При этом ДМ сопряжен с широким спектром осложнений беременности, родов и патологии плода: невынашиванием беременности, развитием истмикоцервикальной недостаточности, задержкой развития плода, преждевременной родовой деятельностью, дискоординацией родовой деятельности, повышенной частотой гестозов, нарушением развития плода, новорожденного и рядом др. [3, 16, 23, 27, 31, 67, 74]. Интересными в этом ключе представляются данные J.M. Catov (2010), свидетельствующие о том, что у женщин с преждевременными родами (особенно с повторяющимися) значительно повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [40].



В зарубежной литературе к настоящему времени существуют данные множества мета-анализов по применению сульфата магния в акушерстве, свидетельствующие о положительном влиянии магния при угрозе преждевременных родов, преэклампсии [34, 36, 37, 39, 59, 69, 71]. Проведенные мета-анализы показали также, что применение препаратов магния в антенатальном периоде у пациенток с угрозой преждевременных родов приводит к нейропротективному эффекту, значительно снижает риск развития церебрального паралича и мозговых дисфункций у доношенных и недоношенных новорожденных (в отсутствие влияния на уровень перинатальной смертности) [33, 34, 38, 49, 51, 54]. Нормальный уровень магния в организме признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. С 1995 г. ВОЗ классифицирует патологическое состояние «недостаточность магния» как заболевание [24]. Давно известно значение сниженного уровня магния в организме в развитии заболеваний эндокринной системы (патология щитовидной железы, сахарный диабет, метаболическая нефропатия), что оказывает непосредственное и существенное влияние на уровень здоровья, прогноз течения и исхода беременности [19]. Именно поэтому выявление магниевых дефицита и применение препаратов магния в предгравидарном периоде, на ранних сроках, а затем и в течение всей беременности является важным и перспективным. Таким образом, эффективно восполнить дефицит магния только при помощи питания проблематично, а при повышении потребности в этом макроэлементе в период беременности и лактации практически нереально.

При длительном магниевом дефиците у беременной женщины растет риск появления стрий в период быстрого увеличения объема живота и роста молочных желез. Роды у женщин с дефицитом магния чаще осложняются дискоординацией родовой деятельности, нарушением процесса раскрытия шейки матки и разрывами промежности [12].

При низком уровне внутриклеточного магния у беременных женщин нередко повышается общее и периферическое сосудистое сопротивление. Это может приводить к подъему артериального давления и усугублению гестоза, поэтому препараты магния нередко применяют в комплексной терапии артериальной гипертензии беременных и для профилактики данного состояния [13].

**Эффективно восполнить дефицит магния только при помощи питания проблематично, а при повышении потребности в этом макроэлементе в период беременности и лактации практически нереально.**

#### **Применение препаратов магния беременными**

Препараты магния уже несколько десятилетий широко используются в акушерской практике. В частности, сульфат магния в форме раствора для внутривенных инфузий применяется как токолитик и средство предупреждения, а также купирования таких тяжелых осложнений беременности, как преэклампсия и эклампсия [14, 15].

Однако в последнее время все большее значение придается пероральной заместительной терапии препаратами магния для нутрициальной поддержки и профилактики нежелательных явлений, сопровождающих магниевый дефицит. Достаточная обеспеченность организма матери этим важным элементом создает основу для полноценного вынашивания плода и рождения здорового ребенка [16].

Физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет в среднем 400 мг. Необходимое количество рассчитывается с учетом веса пациента из расчета 5 мг на 1 кг массы тела в сут. При этом детям требуется от 5 до 10 мг магния на 1 кг массы тела в сут. Потребности женщин в период беременности и лактации составляют 10–15 мг на 1 кг массы тела в сут. При наличии установленного дефицита магния пациенту также требуется 10–15 мг

на 1 кг массы тела в сутки [17].

Если исходить из суточной потребности, равной 5 мг магния на 1 кг массы тела в сут., то ее можно обеспечить при помощи сбалансированного питания. Важным условием для этого является отсутствие патологии желудочно-кишечного тракта и генетических дефектов, связанных с нарушениями обмена магния.

В процессе подбора диеты следует учитывать не только количественное содержание магния в продуктах питания, но и его биодоступность. Так, из свежих овощей, фруктов, зелени и орехов магний усваивается максимально хорошо. При заготовке этих продуктов для хранения (сушка, варка, консервирование и т.п.) концентрация магния снижается не слишком значительно.

Рекомендуется учитывать и тот факт, что многие продукты – источники магния – обладают достаточно высокой калорийностью, поэтому могут употребляться в пищу лишь ограниченно.

**Оротовая кислота (вит. В13) увеличивает биодоступность магния, стимулирует все виды обмена, улучшает энергетический статус гипоксических клеток.**

В связи с этим уже многие годы беременным женщинам рекомендуют применение лекарственных средств, корректирующих магниевый дефицит.

К препаратам выбора для лечения хронического недостатка магния и профилактики осложнений беременности относятся пероральные лекарственные формы – таблетки или растворы для внутреннего применения.

При их выборе важную роль играет химическая формула препарата.

Возможности назначения неорганических солей и оксида магния ограничены, поскольку при приеме ионов  $Mg^{2+}$  в такой форме нередко развивается диарея. Процент усвоения магния из неорганических солей составляет всего около 5% [6].

Органические соединения магния (оротат, лактат, цитрат, пидолат,

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля  
медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
№ 872 от 02.10.2013 г.

### Торговое название

Магнерот®

### Международное непатентованное название

Нет

### Лекарственная форма

Таблетки, 500 мг

### Состав

1 таблетка содержит

**активное вещество** – магния оротата дигидрат 500,0 мг (32,8 мг магния)

**вспомогательные вещества:** кремния диоксид коллоидный безводный, натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, повидон К-30, лактозы моногидрат, натрия цитрат, тальк, магния стеарат

### Описание

Таблетки плоскоцилиндрической формы, белого цвета, с фаской и риской на одной стороне.

### Фармакотерапевтическая группа

Минеральные добавки. Прочие минеральные вещества. Препараты магния. Магния оротат.

Код АТХ А12СС09

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

Организм абсорбирует примерно 35–40% от общей дозировки магния, количество которого превышает стандартный прием магния с пищей. Дефицит магния стимулирует его абсорбцию.

Абсорбция магния повышается при одновременном приеме органических кислот (аспарагиновая, оротовая).

Экскреция магния производится почками и быстро адаптируется с уровнем поступлением магния: уменьшается при дефиците магния, в то же время при чрезмерном поступлении магния увеличивается.

#### Фармакодинамика

Магнерот® – препарат магния. Магний является важнейшим макроэлементом, принимает участие в более 300 ферментативных реакциях, регулирует проницаемость клеток и нервно-мышечную проводимость, необходим для обеспечения многих энергетических процессов, участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Магний принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая нервно-мышечную передачу. Особый интерес магний представляет как естественный физиологический антагонист кальция. Магний контролирует нормальное функционирование клеток миокарда; участвует в регуляции сократительной функции миокарда. В стрессовых ситуациях выводится повышенное количество свободного ионизированного магния, в связи с чем, дополнительное количество магния способствует повышению резистентности к стрессу.

### Показания к применению

- комплексное лечение и профилактика инфаркта миокарда
- стенокардия
- аритмии сердца, вызванные дефицитом магния
- спастические состояния, в том числе ангиоспазм
- артериит, артериолит
- атеросклероз
- дислипидемия

### Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством жидкости.

Назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение первых 7 дней, затем – по 1 таблетке 2–3 раза ежедневно. Продолжительность курса не менее 4–6 недель. Повторные курсы – после консультации врача.

### Побочное действие

- неустойчивый стул и диарея (при применении высоких доз), которые обычно проходят самостоятельно при снижении дозы препарата

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к препарату и его компонентам
- мочекаменная болезнь, нарушения функции почек
- возраст до 18 лет
- диабетический кетоацидоз
- цирроз печени с асцитом
- гипотиреоз

### Лекарственные взаимодействия

При одновременном приеме магний, входящий в состав Магнерота®, затрудняет абсорбцию железа, тетрациклинов и натрия фторида, в связи с чем, интервал между приемом данных препаратов должен составлять 2–3 часа.

### Особые указания

Магнерот® можно применять длительно, в течение всей жизни, при условии постоянного дефицита магния в организме пациента. Следует учитывать, что к дефициту магния в организме могут приводить заболевания желудочно-кишечного тракта; потребление пищевых продуктов со сниженным содержанием магния или повышенное потребление жиров, фосфатосодержащих безалкогольных напитков, повышенное потребление соленой пищи; хронический алкоголизм (из-за уменьшения резорбции магния в почечных канальцах и усиления выведения магния из организма); прием некоторых лекарственных средств (пероральные контрацептивы, диуретики, миорелаксанты, глюкокортикостероиды, инсулин); состояния, требующие повышенного потребления магния (гиподинамия, стресс, особенно стресс-эффект шума, беременность).

Одними из причин нарушения метаболизма магния являются также длительный пост или диета, когда обычно пренебрегают потреблением минералов; чрезмерные физические нагрузки и связанное с этим потение, например, у спортсменов, приводит к потере магния, что еще более усугубляется потреблением рекомендованных для восстановления солевого баланса соледержащих напитков; прием витамина D для лучшего усвоения кальция, который является антагонистом магния.

#### Беременность и период лактации

Применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) возможно по показаниям, поскольку в эти периоды потребность в магнии значительно увеличивается. Если содержание магния не сбалансировано (дефицит), то это может привести к серьезным осложнениям, в том числе невынашиванию беременности.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**  
Препарат Магнерот® не влияет на способность управлять автомобилем или использовать какие-либо машины и механизмы.

### Передозировка

**Симптомы:** возможно усиление проявлений описанных побочных реакций.

**Лечение:** симптоматическое.

### Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной (поливинилхлоридной) и фольги алюминиевой.

По 2 или 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

### Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### Срок хранения

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

### Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

### Производитель

Мауерманн Арцнаймиттель, Германия для Верваг Фарма ГмБХ и Ко., Кальвер штрассе 7, 71034, Беблинген, Германия.

### Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Верваг Фарма ГмБХ и Ко.,

Кальвер штрассе 7, 71034, Беблинген, Германия.



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

Представительство Верваг Фарма ГмБХ и Ко. в Республике Казахстан и Средней Азии,  
050000, Алматы, ул. Богенбай батыра 148, оф. 303

Тел./факс: +7 (727) 311-67-79, 311-67-99/ E-mail: info@woerwagpharma.kz



аспарагинат, аскорбинат, глицинат) усваиваются значительно лучше. В частности, биодоступность оротата, лактата и цитрата магния при приеме внутрь в 5–6 раз превышает таковую у сульфата магния. Доказано, что органические соединения магния намного легче переносятся пациентами. В частности, нежелательные эффекты со стороны пищеварительного тракта развиваются значительно реже. При этом лечение становится более эффективным, если одновременно с магнием вводить в организм так называемые магниофиксаторы: витамины группы В ( $B_6$  или  $B_1$ ); глицин, оротовую кислоту [18].

#### Преимущества использования Магнерота в акушерской практике

Одним из наиболее удачных органических соединений для использования в акушерской практике является оротат магния (ОМ). В Казахстане единственным лекарственным средством, содержащим ОМ, на сегодня является Магнерот («Верваг Фарма», Германия). Препарат выпускается в таблетках по 500 мг и широко используется для коррекции дефицита магния у любых категорий взрослых пациентов, в том числе у беременных женщин.

Магнерот хорошо усваивается в желудочно-кишечном тракте. Использование ОМ повышает

биодоступность чистого магния, не подвергая мать и плод дополнительному воздействию других веществ. При этом Магнерот не только является источником магния для коррекции дефицита этого элемента, но и имеет дополнительные положительные качества.

На фоне приема Магнерота пациенты отмечают уменьшение утомляемости и слабости, урежение приступов тахикардии, нормализацию ночного сна, снижение уровня тревожности и раздражительности. Это позволяет улучшать качество жизни беременных женщин и избегать нежелательной для них полипрагмазии [2, 7]. Кроме того, Магнерот оказывает защитное действие на центральную нервную систему при гипоксии [19, 20].

Наличие у препарата Магнерот спазмолитических свойств и способности повышать устойчивость к воздействию стрессовых факторов позволяет широко применять его при гестозах, невынашивании беременности, артериальной гипертензии беременных и другой акушерской патологии. В исследованиях было отмечено, что Магнерот улучшает маточно-плацентарный кровоток, что может служить следствием положительного инотропного эффекта на сердечно-сосудистую систему матери в сочетании со спазмолитическим эффектом на сосудистую стенку [21].

Установлено, что Магнерот также обладает свойствами кардиопротектора. Включение Магнерота в комплексную терапию беременных женщин с пролапсом митрального клапана приводило к нормализации нервно-мышечной проводимости и сократимости миокарда. Помимо положительного действия препарата Магнерот на сердечно-сосудистую систему в исследованиях было выявлено его свойство улучшать готовность родовых путей к родам [21].

Практически все исследователи отмечают хорошую переносимость Магнерота и крайне редкое возникновение каких-либо нежелательных побочных эффектов при его применении [6].

#### Заключение

Проблема дефицита магния, в том числе у беременных женщин, крайне актуальна. Применение пероральных препаратов магния корректирует часто встречающийся у беременных дефицит магния, снижает вероятность угрозы прерывания беременности и преэклампсии. В клинической практике необходимо использовать препараты, доказавшие свою высокую эффективность и хорошую переносимость, в частности ОМ – Магнерот. Его применение помогает предотвращать ряд патологических состояний, в том числе во время беременности. ■

#### Список литературы

1. Адамьян Л.В., Смольнова Т.Ю., Михсин С.Б., Ляшко Е.С., Бурдули Г.М. Опыт применения препарата оротата магния («Магнерот») у беременных с пролапсом митрального клапана в гестационный период // Проблемы репродукции. – 2006. – №3. – С. 80–84.
2. Акарачкова Е.С. Магний и его роль в жизни и здоровье человека // Справочник поликлинического врача. – 2009. – №5.
3. Алексеева О.П., Клеменов А.В., Гусева О.И., Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е. Магний при патологии беременности и родов // РМЖ. – 2004. – Т. 12. – №1. – С. 30–33.
4. Буданова М.В., Асланова П.А., Буданов П.В. Клинические проявления и эффекты коррекции дефицита магния у детей // Трудный пациент. – 2009. – №1–2. – С. 50–54.
5. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е., Ткачева О.М., Клеменов А.В. Обмен магния и терапия магнеротом при гестозе // Фарматека. – 2005. – №2 (98). – С. 13–19.
6. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. – М., 2004.
7. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент. – 2008. – №8. – С. 20–28.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – №4. – С. 230–238.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т., Рудаков К.Б. Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №9. – С. 9–16.
10. Грязнов Д.А., Мельник М.В., Осия А.О., Свиридова А.Ю., Шилов А.М. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – №21. – С. 1439–44.
11. Забелина В.Д. Магний и магниесодержащие препараты. С магнием по жизни // Consilium Provisorum. – 2003. – Т. 3. – №5.



12. Земцовский Э.В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани // Медицинский вестник. – 2006. – №11 (354).
13. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. (<http://www.zdravo2020.ru/concept>).
14. Кузнецова Т.В. Медико-статистический анализ динамики репродуктивных исходов в России за 1999–2008 гг. Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения, 2009. – №4 (12).
15. Мозговая Е.В., Кошелева Н.Г. Эффективность использования препаратов магния с целью профилактики гестоза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – №5. – С. 73–75.
16. Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля // Лечащий врач. – 2009. – №6. – С. 61–66.
17. Орлова С.В. Хелатные комплексы в нутрициологии и диетологии. – М., Издание 3-е, переработанное и дополненное, 2007. – С. 72.
18. Семиголовский Н.Ю. Дефицит магния как общемедицинская проблема // Трудный пациент. – 2008. – №7. – С. 35–40.
19. Спасов А.А., Петров В.И., Иежица И.Н., Мазанова Л.С., Озеров А.А. Магний (значение, дефицит, лекарственные средства и биологически активные добавки к пище). 1-й Съезд Российского общества медицинской элементологии (РОСМЭМ), 9–10 декабря 2004 г., Москва // Микроэлементы в медицине. – 2004. – №5 (4). – С. 133–135.
20. Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России // Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения. – 2009. – №4 (12).
21. Сухих Г.Т., Межевитинова Е.А., Акопян А.Н., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М. Иммунологические аспекты аутоиммунного тиреоидита и дефицит магния у женщин репродуктивного возраста на фоне гормональной контрацепции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6. – №5. – С. 97–101.
22. Тетруашвили Н.К. Терапия магнием в ранние сроки беременности у пациенток с привычным выкидышем // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – №4. – С. 62–64.
23. Торшин И.Ю., Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему // РФК. – 2008. – №5. – С. 63–66.
24. Торшин Т.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, магниевые и нуклеотидные полиморфизмы // Кардиология. – 2008. – №10. – С. 57–64.
25. Хейфлик Л. Молекулы и клетки. – М., 1982. – №7. – С. 134–48.
26. Ходжаева З.С., Гурбанова С.Р. Дефицит магния, недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани и истико-цервикальная недостаточность // Проблемы репродукции. – 2009. – №2. – С. 97–100.
27. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., Свиридова А.Ю., Грязнов Д.А. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – №21. – С. 1439–44.
28. Altura B.M., Shah N.C., Jiang X.C., et al. (2009). Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 297 (1): 86–92.
29. Andrea M.P. Romani (2008). Magnesium homeostasis and alcohol consumption. *Magnesium Research*; 21 (4): 197–204.
30. Barbosa F.T., Barbosa L.Y., Juca M.J., et al. (2010). Applications of magnesium sulfate in obstetrics and anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol*; 60 (1): 114–17.
31. Bussiere F.I., Mazur A., Fauquert J.L., et al. (2002). High magnesium concentration *in vitro* decreases human leukocyte activation. *Magnesium Res*; 15: 43–8.
32. Conde-Agudelo A., Romero R. (2009). Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*; 200 (6): 595–609.
33. Costantine M.M., Weiner S.J. (2009). Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*; 114 (1): 354–64.
34. David W. Killilea, Jeanette A.M. Maier. (2008). A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies. *Magnesium Research*; 21 (2): 77–82.
35. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., et al. (2009). Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*; 1.
36. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., et al. (2009). Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol*; 113 (6): 1327–33.
37. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., et al. (2009). Antenatal Magnesium Sulfate and Neurologic Outcome in Preterm Infants: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology*; 113 (6): 1327–33.
38. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S. (2006). Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*; 3.
39. Janet M. Catov, Chun Sen Wu, Jorn Olsen, Kim Sutton-Tyrrell, Jiong Li, Ellen A. Nohr (2010). Early or Recurrent Preterm Birth and Maternal Cardiovascular Disease Risk. *Annals of Epidemiology*, vol. 20, issue 8. – P. 604–09.
40. Kenji Ueshima (2005). Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnesium Res*; 18 (4): 275–84.
41. King D.E. (2009). Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnesium Res*; 22 (2): 57–9.
42. Kramer J.H., Spurney C., Iantorno M., et al. (2009). Neurogenic inflammation and cardiac dysfunction due to hypomagnesemia. *Am J Med Sci*; 338 (1): 22–7.
43. Kruse H.D., Orent E.R., McCallum E.V. (1932). Studies on magnesium deficiency in animals. I. Symptomatology resulting from magnesium deprivation. *J Biol Chem*; 96: 519–39.
44. Lee J.M., Calkins M., Chan K., et al. Identification of the NF-E2-related factor-2-dependent genes conferring protection against oxidative stress in primary astrocytes using oligonucleotide microarray analysis. *J Biol Chem* 2003; 278: 12029–38.
45. Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998; 136 (3): 480–90.



46. Libako P, Nowacki W, Rock E., et al. Phagocyte priming by low magnesium status: input to the enhanced inflammatory and oxidative stress responses. *Magnes Res* 2010; 23 (1): 1–4.
47. M. Tam, S. Gomez, M. Gonzalez-Gross, et al. Possible roles of magnesium on the immune system. *Europ J Clin Nut* 2003; 57: 1193–97.
48. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG* 2007; 114: 300–09.
49. Mazur A., Maier J.A., Rock E., et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458 (1): 48–56.
50. Mercer B.M., Merlino A.A. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 650–68.
51. Miyake Y, Iki M. Lack of association between water hardness and coronary heart disease mortality in Japan. *Int J Cardiol* 2004; 96: 25–8.
52. Moi P, Chan K, Asunis I, et al. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9926–30.
53. Mushtaq Ahmad Bhat, Bashir Ahmad Charoo, Javeed Iqbal Bhat, et al. Magnesium Sulfate in Severe Perinatal Asphyxia: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pediatrics* 2009; 123 (5): 764–69.
54. Nasulewicz A., Zimowska W., Bayle D., et al. Changes in gene expression in the lungs of Mg-deficient mice are related to an inflammatory process. *Magnes Res* 2004; 17 (4): 259–63.
55. Nielsen F.H. Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutr Rev* 2010; 68: 333–40.
56. Nowacki W., Malpuech-Brugere C., Rock E., et al. High-magnesium concentration and cytokine production in human whole blood model. *Magnes Res* 2009; 22 (2): 93–6.
57. Pages N., Gogly B., Godeau G., et al. Structural alterations of the vascular wall in magnesium deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9). *Magnes Res* 2003; 16 (1): 43–8.
58. Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106 (45): 733–38.
59. Rayssiguier Y, Libako P, Nowacki W., et al. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. *Magnes Res* 2010; 23 (2): 154–59.
60. Rayssiguier Y, Mazur A. Magnesium and inflammation: lessons from animal models. *Clin Calcium* 2005; 15 (2): 245–48.
61. Rochelson B., Dowling O., Schwartz N., et al. Magnesium sulfate suppresses inflammatory responses by human umbilical vein endothelial cells (HuVECs) through the NFκB pathway. *J Reprod Immunol* 2007; 73 (2): 101–07.
62. Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F. Serum magnesium and C-reactive protein levels. *Arch Dis Child* 2008; 93 (8): 676–80.
63. Rosanoff A. Magnesium and hypertension. *Clin Calcium* 2005; 15: 255–60.
64. Rubenowitz E., Axelsson G., Rylander R. Magnesium in drinking water and death from acute myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1996; 143:456.
65. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res* 2001; 14 (4): 283–90.
66. Semczuk M., Semczuk-Sikora A. New data on toxic metal intoxication (Cd, Pb, and Hg in particular) and Mg status during pregnancy. *Med Sci Monit* 2001; 7 (2): 332–40.
67. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res* 2010; 23 (2): 60–72.
68. Shrier I., Boivin J.F., Platt R.W., et al. The interpretation of systematic reviews with meta-analyses: an objective or subjective process? *BMC Med Inform Decis Mak* 2008; 21 (8): 19.
69. Song Y., Ridker P.M., Manson J.E., et al. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 28: 1438–44.
70. Takaya J, Yamato F, Kaneko K. Possible relationship between low birth weight and magnesium status: from the standpoint of «fetal origin» hypothesis. *Magnes Res* 2006; 19 (1): 63–9.
71. Takaya J, Fligashino H., Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res* 2004; 17: 126–36.
72. Takita S, Wakamoto Y, Kunitsugu I., et al. Altered tissue concentration of minerals in spontaneous diabetic rats Goto-Kakizaki rats. *J Toxicol Sci* 2004; 29: 195–99.
73. Tan Y., Zhang W., Lu B. Treatment of intrauterine growth retardation with magnesium sulfate. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000; 35 (11): 664–66.
74. Gunther T. The biochemical function of Mg<sup>2+</sup> in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes Res* 2010; 23 (1): 5–18.
75. Unkiewicz-Winiarczyk A., Bagniak A., Gromysz-Kalkowska K., et al. Calcium, magnesium, iron, zinc and copper concentration in the hair of tobacco smokers. *Biol Trace Elem Res* 2009; 128 (2): 152–60.
76. Weglicki W.B., Chmielinska J.J., Tejero-Taldo I., et al. Neutral endopeptidase inhibition enhances substance P mediated inflammation due to hypomagnesemia. *Magnes Res* 2009; 22 (3): 167–73.
77. Wolf F.I., Trapani V., Simonacci M., et al. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? *Magnes Res* 2008; 21 (1): 58–64.
78. Yaekashiwa M., Wang L.E.I. Nrf2 regulates thromboxane synthase gene expression in human lung cells. *DNA Cell Biol* 2003; 22: 479–87.
79. Zhao L., Stamler J., Yan L.L., et al. Blood pressure differences between northern and southern Chinese: role of dietary factors: the International Study on Macronutrients and Blood Pressure. *Hypertension* 2004; 43: 1332–37.
80. Zhou Oi, Zhou Yi, Liu Wei, et al. Low magnesium stimulated prostacyclin generation in cultured human endothelial cells. *Magnes Res* 2008; 21 (3): 177–8.

*Впервые опубликовано в журнале «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа», №5 (41), 2015 г., стр. 24–37.*



# Совершенствование протокола медикаментозного аборта в ранние сроки беременности: медицинское, социальное и экономическое значение



Н.Е. Кан<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, И.И. Баранов<sup>1</sup> – д.м.н., профессор,

**Г.Б. Дикке**<sup>2</sup> – д.м.н., профессор, В.Л. Тютюнник<sup>1</sup> – д.м.н.

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

**В статье дан подробный анализ зарубежных и российских данных о проведении медикаментозного прерывания нежелательной беременности. В частности, даны сведения о расширении сроков прерывания беременности, наиболее эффективных препаратах и их оптимальной дозировке. Кроме того, разобран вопрос выбора простагландинов, а также оптимального режима их приема, доз и путей введения.**

**Ключевые слова:** медицинский аборт, мифепристон, мизопроустол, простагландины.

N.E. Kahn<sup>1</sup>, I.I. Baranov<sup>1</sup>, G.B. Dikke<sup>2</sup>, V.L. Tyutyunnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

## Improved medication abortion protocol in the early stages of pregnancy: medical, social and economic importance

The article provides detailed analysis of foreign and Russian data medication abortion. In particular, here you can find information about extension of waiting period for an abortion, most effective drugs and their optimal dosage. Furthermore question of prostaglandins choice, optimum dosage and administration was investigated.

**Keywords:** medication abortion, mifepristone, misoprostol, prostaglandins.

Почти 30-летний опыт научных исследований и клинического применения медикаментозного аборта в I триместре беременности за рубежом способствовал накоплению новых знаний о технологии метода в нашей стране, что привело к пересмотру ряда позиций в отношении сроков беременности для ее прерывания, режимов применения препаратов, наблюдения и ведения восстановительного периода. Обновленные клинические рекомендации ведения медикаментозного прерывания нежелательной беременности были разработаны в 2011–2012 гг. и рекомендованы такими авторитетными организациями, как

Королевское и Американское общества акушеров-гинекологов (RCOG, ACOG) [1–2] и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [3]. Учитывая особую значимость препаратов для прерывания нежелательной беременности в связи с их высокой востребованностью, эффективностью и безопасностью, ВОЗ включила мифепристон и мизопроустол в перечень основных лекарственных средств (18th Model List of Essential Medicines) [4].

*Расширение сроков прерывания беременности.* Согласно определению ВОЗ 2003 г., медикаментозный метод прерывания беременности с использованием мифепристона

и мизопростола наиболее эффективен при сроке беременности до 9 нед. аменореи (степень доказательности A) [5]. В настоящее время во многих странах используется медикаментозный аборт также до 83 дней аменореи (до 12 полных недель) и в поздние сроки, разрешенные законодательством (до 22 нед.) (степень доказательности B) [1, 3]. Грамотное консультирование и последующий уход повышают надежность и приемлемость данного метода [3]. Эффективность медикаментозного метода прерывания беременности составляет 95–98% во всех указанных сроках (степень доказательности A) [1–5].



В России медикаментозное прерывание беременности в сроках более 42 дней аменореи может быть выполнено только по заключению врачебной комиссии при наличии противопоказаний к другим методам на основании ст. 48 Федерального закона РФ №323 от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и согласно Приказу Минздрава России от 5 мая 2012 г. №502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации (с изменениями и дополнениями от 2 декабря 2013 г.)».

В исследовании, проведенном на базе ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, с общим количеством наблюдений 1728 женщин в сроки беременности до 63 дней аменореи было выявлено прерывание беременности в этих сроках у 99,3–99,9% пациенток [6].

*Изменение дозы мифепристона.* Первые клинические исследования по выбору дозировки мифепристона проводились в диапазоне доз от 200 до 800 мг. Увеличения эффективности при дозах выше 600 мг или при введении повторных доз не выявлено [7]. Эффективность наблюдения варьировала в диапазоне 63–87% (без использования простагландина).

Мифепристон без использования простагландинов (ПГ) оказался менее эффективен по сравнению с комбинацией мифепристон + ПГ (ОР 3,76 при 95% ДИ от 2,30 до 6,15) [8]. В связи с этим для достижения удовлетворительного клинического результата была предложена комбинированная схема. Была зарегистрирована разовая доза 600 мг мифепристона во всех странах, где мифепристон был тогда разрешен (Франция, США), за исключением Китая (в Китае зарегистрирована и применяется по настоящее время существенно меньшая доза – 150 мг) [9, 10].

Первая схема для медикаментозного прерывания беременности, рекомендованная для практического использования, включала

назначение 600 мг мифепристона с последующим введением небольшой дозы ПГ в сроке беременности до 49 дней аменореи, при этом беременность прерывалась в 95% случаев. Проведенные клинические испытания показали, что максимальный abortивный эффект достигается при введении ПГ через 36–48 ч. после приема мифепристона.

Впоследствии было обнаружено, что концентрация мифепристона в крови в течение 72 ч. после введения практически не зависит от его дозы. Мета-анализ, проведенный M. Lieve и соавт. [11] на основании анализа 4 рандомизированных клинических исследований (3482 пациенток с беременностью в сроках до 63 дней), подвел итог 15-летним исследованиям и не показал достоверных различий в увеличении частоты неудач при сравнении доз 200 и 600 мг (разница 0,4%, 95% ДИ -0,3%–1,0%) с использованием комбинированной схемы. Недостоверное увеличение частоты продолжающейся беременности (но не более 1%) в этих исследованиях было обусловлено разницей в сроках беременности (до 54–63 дней), а не дозой мифепристона. Отмечено, что замена орального пути введения мизопростол на сублингвальный, буккальный или вагинальный приводит к улучшению результатов эффективности в этих сроках.

В ряде работ приведены доказательные данные, что мифепристон в дозе 200 мг (по сравнению с 600 мг) в комбинации с мизопростолом имеет одинаковую эффективность в достижении полного аборта (1,07, 95% ДИ 0,87–1,32) [12–13]. Вышеизложенное послужило основанием к пересмотру рекомендаций по выбору минимальной необходимой эффективной дозы, которая определена в 200 мг. В настоящее время этот режим рекомендуется и широко используется в клинической практике во всех странах Европы и США [1–2]. В 2013 г. в журнале «Contraception» был опубликован систематический обзор E.G. Raymond и со-

авт. [14], в цели которого входило определение эффективности и безопасности схем с использованием широко рекомендуемой меньшей дозой мифепристона 200 мг и последующим приемом мизопростол в ранние сроки беременности, а также изучение потенциальных неудач метода. Из 47 283 пролеченных пациенток, включенных в 87 различных исследований, продолжающаяся беременность выявлена у 1,1% женщин (499/45 150), 0,3% пациенток были госпитализированы по поводу осложнений, а в 0,1% случаев выполнено переливание крови. Риск медицинской неудачи аборта был выше у пациенток с гестационным возрастом более 8 нед. (ОР=1,5; 95% ДИ 1,1–2,0), при этом указанный интервал между приемом мифепристона и мизопростол не превышал 24 ч. (ОР=2,1; 95% ДИ 1,4–3,2), общая доза мизопростол составляла 400 мкг (а не выше) или мизопростол вводили оральным путем (а не вагинально, трансбуккально, сублингвально). По результатам исследования было показано, что МА с помощью мифепристона 200 мг с последующим приемом мизопростол в I триместре беременности в сроках до 63 дней аменореи, безусловно, эффективен и безопасен. Кроме того, авторы подчеркивают, что используемые в настоящее время схемы МА настолько эффективны и безопасны, что предстоящие исследования должны быть направлены на решение вопросов расширения доступа к медицинским услугам, снижения затрат, повышения комфорта для пациента, обеспечения доступности дополнительных услуг и др.

Однако следует отметить, что в инструкциях к препаратам, зарегистрированным за рубежом, до настоящего времени продолжает значиться доза в 600 мг, в то время как схемы МА с редуцированной дозой мифепристона (200 мг) в сроках до 63 дней аменореи применяются уже в течение 10 лет (согласно рекомендациям ВОЗ, изданным в 2003 г.). Вместе с тем указанная ситуация (применение препарата off label, т.е. «вне инструкции», «не по прямому



назначению») вполне легитимна для этих стран, так как изменение инструкции к препарату занимает продолжительное время и является весьма дорогостоящим, а рекомендации профессиональных сообществ, основанные на доказательствах, позволяют оперативно внедрять в практику современные достижения науки для улучшения медицинской помощи.

До недавнего времени в России применялась схема 600 мг мифепристона в сроках до 42 дней аменореи, что ограничивалось инструкцией к препаратам, которая является приоритетной (в соответствии с нормативными правовыми документами) по отношению к современным рекомендациям международных профессиональных сообществ, даже имеющих высокий мировой авторитет. Только в 2012 г. был зарегистрирован препарат мифепристона, в инструкции к которому указана рекомендованная доза 200 мг в комбинации с мизопростолом [мифепристон, табл., 200 мг №1 производителя *Beijing Zizhu Pharmaceutical Co., Ltd* (Китай)]. В связи с этим 2012 г. для использования МА в России можно назвать переломным, поскольку он открыл новые возможности для снижения стоимости вмешательства и увеличения доступности метода.

Высокая эффективность дозы мифепристона 200 мг в комбинации с мизопростолом (400 мкг внутрь в сроках до 42 дней аменореи и 400 мкг сублингвально в сроках до 63 дней аменореи) подтверждается и российскими исследованиями [6, 15] с общим количеством наблюдений 3846.

**Выбор простагландина и изменение доз и путей его введения.** Многие исследования посвящены поискам оптимального режима для приема ПГ, дозы и путей его введения [8, 13–14]. Это было обусловлено расширением сроков беременности, при которых указанная комбинация может применяться без снижения эффективности и повышения риска вмешательства [12, 15].

В схемах, используемых для медикаментозного прерывания беременности с помощью мифепристона, ранее использовали синтетические аналоги ПГ: сульпростон, гемепрост, мизопростол, реже метенепрост и др. [8, 15]. В настоящее время наиболее широко используется и рекомендован мизопростол, который может вводиться внутрь, буккально, сублингвально или вагинальным путем [8, 13, 16–18], что на фоне его низкой стоимости создает дополнительные преимущества перед другими ПГ.

Эффективность прерывания беременности при сроке до 49 дней аменореи практически не зависит от способа введения мизопростола, и поэтому современный протокол предусматривает введение его внутрь. С увеличением срока беременности способ введения играет значимую роль, так как максимальная концентрация действующего вещества в крови и продолжительность его действия при вагинальном или сублингвальном введении выше. Это обусловлено особенностями фармакокинетики препарата: при внутреннем приеме мизопростола пиковая концентрация достигается в течение 12 мин., период полувыведения составляет 20–40 мин. Сублингвальный прием увеличивает пиковую концентрацию действующего вещества в крови, а вагинальный способствует более медленному ее снижению, в связи с чем оба пути введения способствуют увеличению эффективности. Прием мизопростола внутрь менее эффективен, чем вагинальный (OR=3,00 95% ДИ 1,44–6,24), а сублингвальное и буккальное введение были одинаково эффективны по сравнению с вагинальным путем [8, 13]. В то же время обнаружено, что пероральный прием мизопростола чаще ассоциировался с тошнотой и диареей, чем вагинальный (2 исследования, ОР 1,13 95% ДИ 1,0–1,25; ОР 1,80 95% ДИ 1,49–2,18 соответственно) [8].

Е. Aubeny (2001) предложена модификация схемы, заключающаяся в приеме второй оральной дозы 400 мкг мизопростола через

3 ч. после первой, если к этому времени аборт еще не произошел [19]. Позднее было показано, что введение повторных доз через 3 ч. для повышения эффективности метода оказалось успешным в поздние сроки беременности (эффективность от 95,4 до 98,5% и снижение числа продолжающейся беременности с 1,5 до 0,1% по сравнению со стандартной разовой дозой мизопростола), но не показало преимуществ в I триместре [19–20].

В России мизопростол был впервые зарегистрирован по показанию для прерывания беременности на ранних сроках в 2006 г. (мизопростол, Китай, и миролют, Россия) в сочетании с мифепристоном.

В исследовании А.А. Voersma и соавт. [21] при прерывании беременности в сроках до 70 дней аменореи при использовании 200 мг мифепристона с последующим приемом через 24–36 ч. мизопростола на дому в дозе 800 мкг буккально была получена эффективность 97,7% и показана приемлемость и безопасность «домашнего» приема мизопростола.

Эффективность аналогичной схемы прерывания беременности была изучена В. Winnikoff и соавт. [22]. Было проанализировано 729 случаев прерывания беременности в сроках 64–70 дней в сравнении со сроками 57–63 дня (использовалась одинаковая методика с применением 200 мг мифепристона и 800 мкг мизопростола буккально в амбулаторных условиях). Эффективность была одинаковой в обеих группах: в группе 57–63 дней – 93,5% [95% доверительный интервал (ДИ) 90–96]; в группе 64–70 дней – 92,8% (95% ДИ 89–95) (разница статистически недостоверна). Количество продолжающихся беременностей также существенно не отличалось (57–63 дней: 3,1%, 95% ДИ 1,6–5,8; 64–70 дней: 3,0%, 95% ДИ 1,5–5,7). Высокая эффективность методики была продемонстрирована в обеих группах: высокая и очень высокая удовлетворенность пациенток составила 87,4 и 88,3% соответственно.



Таким образом, обе предлагаемые схемы применения мифепристона в комбинации с мизопростолом могут быть рекомендованы для использования в клинической практике при оказании медицинской помощи женщинам для прерывания нежелательной беременности на ранних сроках.

### Организационные и фармакоэкономические аспекты внедрения медицинского аборта в клиническую практику

При проведении медикаментозного прерывания беременности необходимо учитывать различные факторы, включая возраст пациентки, паритет, механизм действия препаратов, время, необходимое для достижения эффекта. Применение клинического протокола медикаментозного прерывания беременности позволяет систематизировать и усовершенствовать работу амбулаторного звена акушерско-гинекологической службы. Кроме того, амбулаторное проведение процедуры и отсутствие потребности в госпитализации позволяют рассматривать медикаментозное прерывание беременности как одну из резервных возможностей снижения занятости хирургических коек гинекологических отделений.

Необходимо отметить, несмотря на определенные ограничения распространения современных методов прерывания беременности, обусловленные недостатками нормативной правовой базы по данному вопросу в предыдущие годы [23], в целом динамика замены устаревших методов на современные положительная. Так, если сравнивать частоту используемых методов в 2006 и 2012 г., количество МА увеличилось с 1,5 до 8,2%, т.е.

в 5,5 раза, а дилатация и кюретаж (ДК) снизились на 15% [24].

Несмотря на чрезвычайно низкое на сегодняшний день использование в России МА (8,2%, 2012 г.) [24], в отдельных округах доля его применения достигает 20–30% (Брянская обл., г. Санкт-Петербург, Республика Мордовия, Кемеровская обл.). В то же время на 53 территориях метод применяется реже, чем в целом по России (0,1% – в Калининградской области, 0,7% – в Москве и др.) [24].

В последнее время наблюдается увеличение доли МА, выполняемых по программе обязательного медицинского страхования (ОМС). Так, в Кемеровской области в 2013 г. они составили 38% всех искусственных аборт. При этом отмечено существенное снижение криминальных аборт и материнской смертности, наблюдаемое одновременно с увеличением доли МА. Снижение количества криминальных аборт весьма показательно: в 2009 г., когда аборт были включены в программу госгарантий, по отношению к 2008 г. снижение произошло в 3,75 раза (12 по отношению к 45 случаям соответственно), а к 2012 г. – в 15 раз (3 случая). Материнская смертность за этот же период снизилась на 30,4% (в России – на 7,9% за 2006–2012 гг.).

Таким образом, доступность безопасных методов прерывания беременности способствует снижению материнских потерь, преимущественно за счет уменьшения уровня криминальных аборт, не влияя на общую тенденцию снижения количества аборт. Обучение, накопление опыта и адекватная оценка результатов аборт способствуют снижению количества осложнений.

Фармакоэкономическая целесообразность МА была продемон-

стрирована на примере помощи девочкам-подросткам Республики Бурятия [28]. Отмечена высокая эффективность МА у подростков, которая составила 97,1%. Внедрение МА в практику и соблюдение обязательств по программе госгарантий позволили сэкономить около 450 тыс. рублей в год на каждую 1000 вмешательств без учета расходов на лечение осложнений, частота которых при МА оказалась ниже в 4 раза по сравнению с хирургическим прерыванием беременности. Изучение риска инфекционных осложнений у первобеременных женщин [15] показало, что при хирургическом прерывании первой беременности он был в 2,7 раза выше по сравнению с повторно беременными женщинами (OR=6,9, 95% ДИ 3,4–13,9); напротив, при медикаментозном прерывании риск был практически одинаковым и составил 0,86 (OR=0,71, 95% ДИ 0,3–1,8). Это обстоятельство следует учитывать при выборе метода прерывания беременности у первобеременных женщин.

В целях улучшения оказания медицинской помощи женщинам при прерывании беременности и доступности аборт в амбулаторных условиях, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, территориальным фондам ОМС целесообразно рассмотреть вопрос о внесении в нормативные документы пункта о государственном финансировании услуги МА, включая ее лекарственное обеспечение. Настоящая услуга должна стать доступной всем категориям женщин независимо от возраста, семейного положения, расовой или национальной принадлежности, регистрации или иных ограничивающих права женщины условий. Право выбора метода прерывания беременности должно быть предоставлено самой женщине. ■

### Список литературы

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The care of women requesting induced abortion. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). – 2011 Nov. – 130 p. (Evidence-based Clinical Guideline; no.7). <http://www.rcog.org.uk>
2. American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG). A Clinician's Guide to Medical and Surgical Abortion, NAF's textbook. – 2012. URL: <http://www.prochoice.org>
3. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems Second edition Share Print. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. WHO, 2012. URL: <http://www.who.int/>



# Медабон

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### УТВЕРЖДЕНА

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

### Торговое название

Медабон

### Международное непатентованное название

Нет

### Лекарственная форма

Таблетки и таблетки вагинальные

### Состав

Каждый комбинированный набор содержит:

Состав на одну таблетку мифепристона, в миллиграммах:

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

Состав на одну таблетку мизопростола, в миллиграммах:

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

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

\*\* – Не присутствует в конечном продукте

### Описание

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

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

### Фармакотерапевтическая группа

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

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

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

Повышение дозы мизопростола с 200 мкг до 400 мкг приводит к увеличению концентрации в плазме мизопростоловой кислоты в 2 раза.

Выводится преимущественно через кишечник и почки (менее 1%).

#### Мифепристон

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

1,3 часа. Абсолютная биодоступность составляет 69%. В плазме крови мифепристон на 98% связывается с белками: альбумином и кислым  $\alpha_2$ -гликопротеином. После фазы распределения выведение сначала происходит медленно, концентрация уменьшается в 2 раза между 12–72 часами, затем более быстро. Период полувыведения составляет 18 часов. Выводится кишечником (83%) и почками (9%).

#### Фармакодинамика

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

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

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

### Показания к применению

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

### Способ применения и дозы

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

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

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

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

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

### Побочные действия

Нежелательные эффекты оцениваются по частоте встречаемости.

Очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), не часто ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (нельзя оценить на основе имеющихся данных).

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

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

### Противопоказания

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



## Лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводилось с учетом введения однократной дозы.

На основе метаболизма мифепристона посредством СУР3А4, вполне возможно, что кетоконазол, итраконазол, эритромицин, и грейпфрутовый сок могут ингибировать его метаболизм (увеличение сывороточных уровней мифепристона). Кроме того, рифамицин, дексаметазон, зверобой и некоторые противосудорожные (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин), антидепрессанты, циметидин, ацетилсалициловая кислота, индометацин могут вызывать метаболизм мифепристона (снижение сывороточных уровней мифепристона).

Совместное введение мифепристона может привести к увеличению сывороточных уровней препаратов, которые представляют собой субстраты СУР3А4. Из-за медленного выведения мифепристона из организма такое взаимодействие может наблюдаться в течение длительного периода после его введения. Таким образом, следует проявлять осторожность, когда мифепристон вводят с препаратами, являющимися субстратами СУР3А4, и имеющими узкий терапевтический диапазон, например, циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус, альфентанил, дизэрготамин, эрготамин, фентанил, и хинидин, или некоторые вещества, используемые во время общей анестезии.

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

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

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

## Особые указания

*Применять строго по назначению врача во избежание осложнений.*

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

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

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

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

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

• Риски, связанные с методом

### Неудачи

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

### Кровотечение

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

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

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

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

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

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

### Инфекция

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

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

### Другие риски

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

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

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

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

Следовательно:

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

для плода, последующее посещение является обязательным.

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

### Лактация

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

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

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

## Передозировка

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

*Лечение:* симптоматическое, гемодиализ неэффективен.

## Форма выпуска и упаковка

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

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

## Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту.

## Наименование и страна организации-производителя

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

*Юридический адрес:*

Sun House, Plot No.201 B/1,

Western Express Highway, Goregoan (E),

Mumbai – 400 063, Maharashtra, Индия

*Адрес местонахождения производства:*

Halol-Baroda Highway, Halol-389 350,

Gujarat, Индия

## Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

## Наименование и страна организации-упаковщика

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

## Адрес организации, принимающей

*на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):*

050004, г. Алматы, ул. Манаса 32 «А»,

Бизнес Центр «SAT»

6-й этаж, офис 602

Телефон: +7 (727) 250-92-35

Факс: +7 (727) 250-33-64

E-mail: regulatory.kz@sunpharma.com



4. WHO. Model list of essential medicines. 18<sup>th</sup> ed. Geneva: WHO, 2013. URL: <http://mednet3.who.int/EMLib/>
5. World Health Organization. Safe abortion: Technical and policy guidance for health systems. Geneva: The World Health Organization, 2003.
6. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Белокриницкая И.А., Сухинина В.В. Сравнительная оценка клинического течения медикаментозного аборта, выполненного с 200 и 600 мг мифепристона: проспективное когортное исследование // Акуш. и гин. – 2014. – №3. – С. 80–85.
7. Sitruk-Ware R. Medical recommendations for the safe use of mifepristone // Reproductive Medicine – a Millennium Review / Eds E.M. Coutinho, P. Spinola. New-York. The Parthenon Publishing Group, 1999. – P. 288–299.
8. Grossman D. Медикаментозные методы проведения аборта в первом триместре: Комментарий БРЗ (последняя редакция: 3 сентября 2003 г.). Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2003.
9. Sang G.W., Weng L.J., Shao Q.X. et al. Termination of early pregnancy by two regimens of mifepristone with misoprostol and mifepristone with PG05 – a multicenter randomized clinical trial in China // Contraception. – 1994. – Vol. 50. – P. 501–510.
10. Wu S. Medical abortion in China // J. Am. Med. Womens Assoc. – 2000. – Vol. 55, N3. – Suppl. – P. 197–199, 204.
11. Lievre M., Sitruk-Ware R. Meta-analysis of 200 or 600 mg mifepristone in association with two prostaglandins for termination of early pregnancy // Contraception. – 2009. – Vol. 80, N1. – P. 95–100.
12. Kulier R., Kapp N., Gulmezoglu A.M., Hofmeyr G.J. et al. Medical methods for first trimester abortion. – 2011. URL: <http://summaries.cochrane.org>
13. Fiala C., Gemzell-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue // Contraception. – 2006. – Vol. 74. – P. 66–86.
14. Raymond E.G., Shannon C., Weaver M.A., Winikoff B. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: A systematic review // Contraception. – 2013. – Vol. 87, N1. – P. 26–37.
15. Плотко Е.Э. Прогнозирование, профилактика, диагностика и лечение осложнений искусственного прерывания беременности: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. – М., 2013.
16. The European Medicines Agency in 2007. Summary of the thirteenth annual report of the EMEA. URL: <http://www.ema.europa.eu>
17. Tang O.S., Lee S.W., Ho P.C. A prospective randomized study on the measured blood loss in medical termination of early pregnancy by three different misoprostol regimens after pretreatment with mifepristone // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17. – P. 2865–2868.
18. Chabbert-Buffet N., Meduri G., Bouchard P., Spitz I.M. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications // Hum. Reprod. Update. – 2005 May–Jun. – Vol. 11, N3. – P. 293–307.
19. Aubeny E. A two-stage increase in the dose of misoprostol improves the efficacy of medical abortion with mifepristone and prostaglandins // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2001. – Vol. 6. – P. 54–55.
20. Gallo M.F., Cahill S., Castleman L., Mitchell E.M.H. A systematic review of more than one dose of misoprostol after mifepristone for abortion up to 10 weeks of gestation // Contraception. – 2006. – Vol. 74. – P. 36–41.
21. Voersma A.A., Jong M.B., Kleiverda G. Mifepriston followed by home administration of buccal misoprostol for medical abortion up to 70 days of amenorrhoea in a genital practice in Curacao // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2011 Apr. – Vol. 16. – P. 61–66.
22. Winikoff B., Dzuba I.G., Chong E., Goldberg A.B. et al. Extending outpatient medical abortion services through 70 days of gestational age // Obstet. Gynecol. – 2012 Nov. – Vol. 120, N5. – P. 1070–1076.
23. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В., Яроцкая Е.Л. От куретки до таблетки. Артифициальный аборт: российские реалии // Status Praesens. – 2011. – Vol. 1. – P. 20–24. URL: <http://www.ranir.ru>
24. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 152 с.
25. Артымук Н.В. Медикаментозный аборт в России (на примере опыта внедрения в Кемеровской области). Доклад на XIV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя». – М., 25 сент. 2013.
26. Дикке Г.Б., Кутуева Ф.Р. Опыт прерывания беременности одной таблеткой мифепристона (200 мг) в комбинации с мизопростолом в амбулаторной практике женской консультации №22 г. Санкт-Петербурга // Земский врач. – 2012. – №4. – С. 25–31.
27. Кукарская И.И. Краткий анализ прерываний беременности в Тюменской области. Доклад на VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России. Версии и контраверсии». Сочи, 6–9 сент. 2013.
28. Жовтун Л.М. Опыт применения медикаментозного аборта у подростков в республике Бурятия. Доклад на I научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек». – М., 4 июня 2013.

*Впервые опубликовано в журнале «Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение», №2, 2015 г., стр. 72–76.*



# Пути преодоления формирования резистентности грибов рода *Candida* к итраконазолу при лечении острого кандидозного вульвовагинита



Е.Н. Носенко  
Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса

**Цель работы** – провести изучение клинической эффективности различных режимов применения системного азольного антимикотика итраконазола у пациенток с острым кандидозным вульвовагинитом. В исследование были включены 125 женщин репродуктивного возраста с острым вульвовагинальным кандидозом. Было установлено, что системное применение итраконазола – эффективный метод лечения острого кандидозного вульвовагинита. Более предпочтительным является режим назначения итраконазола в дозе 200 мг в день 3 дня, так как по сравнению с его применением в дозе 400 мг в течение одного дня в 4,32 раза реже наблюдается отсутствие эффекта от лечения и в 2,56 раза реже развивается резистентность грибов рода *Candida* к препарату.

**Ключевые слова:** острый кандидозный вульвовагинит, резистентность грибов рода *Candida*, итраконазол, режим применения.

E.N. Nosenko

## Ways to overcome the development of resistance of *Candida* fungi to itraconazole in the treatment of acute vulvovaginal candidiasis

**Purpose** – to conduct a study of the clinical efficacy of various modes of application of systemic azole antimycotics itraconazole in patients with acute vulvovaginal candidiasis. The study included 125 women of reproductive age with acute vulvovaginal candidiasis. The author shows that systemic administration itraconazole – effective treatment for acute vulvovaginal candidiasis. More preferred is the assignment mode itraconazole 200 mg per day three days as compared with its application in a dose of 400 mg for one day in 4,32 times less frequently observed lack of effect of treatment and 2,56 times less likely to develop resistant of *Candida* species to the drug.

**Keywords:** acute vulvovaginal candidiasis, *Candida* fungi resistance, itraconazole, mode of application.

Грибковые инфекции стали существенной проблемой в течение последнего десятилетия [10, 14]. На долю кандидозов приходится до 37% всех инфекционных болезней и до 86% всех грибковых заболеваний человека.

Грибы рода *Candida* являются эукариотическим представителем царства грибов [13], группируется приблизительно в 150–200 видов [16]. Это, в основном условно-патогенные микроорганизмы, принадлежащие к сапрофитной флоре, обитающие в пищеварительном тракте, урогенитальной системе, коже, слизистых оболочках и дыхательных путях [13]. В процессе эволюции на слизистых оболочках полостей и органов человека сформировались сложные микробные ассоциации. Место локализации микроорганизмов и их роль в симбиотической системе определяют их форму взаимодействия с микробным сообществом, а также организмом человека. Так, локализуясь во влагалище, *Candida spp.* обеспечивает мутуалистические взаимоотношения в его микробиоте, поставляя продуцируемые витамины для анаэробных микроорганизмов. В то же время, продуцируя молочную кислоту, не-

спорообразующие анаэробы поддерживают концентрацию *Candida spp.* в физиологической норме. Грибы рода *Candida* участвуют в метаболических процессах и тоже поддерживают нормальную pH среды влагалища, а также имеют большое значение в поддержании местного противогрибкового иммунитета. Нарушение сложившегося симбиотического взаимоотношения приводит к разрастанию резидентной микрофлоры и, как следствие, к инфекционному процессу. Таким образом, с одной стороны, *Candida spp.* является представителем нормальной микрофлоры человека и поддерживает состояние гомеостаза, а с другой – выступает как этиологически значимый фактор в развитии патологических состояний, варьирующих от легких форм до тяжелых, иногда до летальных.

В настоящее время отмечают, что инфекционными агентами могут становиться следующие 15 видов *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. crusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae*, *C. dubliniensis*, *C. pelliculosa*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. rugosa* и *C. norvegensis* [20], среди которых *C. albicans* является наибо-



лее частым инфекционным агентом [12]. Среди других видов *Candida* клиническое значение имеют *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. crusei*, сравнительно редко – *C. pseudotropicalis* и *Saccharomyces cerevisiae*. В последние три десятилетия было отмечено увеличение процента инфекций, вызванных видами *Candida non-albicans*, – до 20,47–30,6% [11, 14, 15], лишь в незначительной степени чувствительных к стандартным противогрибковым схемам.

Вегетативная форма гриба образует клетки округлой или овальной формы, размеры которых составляют 1,5–10 мкм. *Candida spp.* не образуют истинного мицелия. За счет удлинения клеток гриба и соединения их синдесмальными контактами в цепи *in vivo* образуется псевдомицелий (100–300 мкм), не имеющий общей оболочки и перегородок. То есть, главными признаками, отличающими грибы рода *Candida* от истинных дрожжей, являются следующие: наличие псевдомицелия, отсутствие аскоспор (спор в сумках внутри клеток), характерные культуральные особенности. При патологических состояниях макроорганизма грибы *Candida* начинают прорастать, образуя грибковые колонии и биопленки. Формирование биопленок *C. albicans* может быть разделено на четыре основных этапа: I – прикрепление и колонизация вегетативными клетками дрожжей поверхности слизистой оболочки; II – рост и распространение дрожжевых клеток, что позволяет образование и закрепление в базальных слоях микроколоний; III – рост псевдогиф (эллипсоидных клеток, соединенных конец в конец) и обширных гиф (цепочки цилиндрических клеток) с одновременной продукцией внеклеточного матрикса; IV – диссеминация дрожжевых клеток от биопленки и образование новых сайтов [9]. В местах сочленения гифов могут отпочковываться бластоспоры (почкующиеся клетки), а внутри псевдомицелия формироваться колбовидные вздутия, из которых образуются хламидоспоры (споры с двойной оболочкой). Внутри био-

пленок дрожжевые грибы приобретают качественно новые свойства и повышенную устойчивость к воздействию факторов иммунной системы человека и антибиотическим средствам по сравнению с небактериальными формами. Способность к образованию биопленок объясняет высокую выживаемость дрожжевых грибов, способность к рецидивированию (повторному возникновению) и хронизации (хроническому течению) инфекционного процесса. Биопленки снижают эффективность лечения кандидоза в 100–1000 раз в зависимости от степени их зрелости.

Широкое распространение кандидоза, упорное хроническое течение заболеваний, вызванных этим грибом, разнообразие клинических проявлений с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, необходимость длительного лечения обуславливает большой интерес практических врачей к вопросам выбора конкретных лекарственных средств и методов их применения при этих заболеваниях [1].

В настоящее время арсенал антимикотических препаратов для системной и местной терапии довольно широк и происходит постоянное пополнение этого списка. Современным принципом лечения кандидозной инфекции является применение препаратов, направленных на уничтожение или торможение размножения этиологического агента. С полным основанием можно утверждать, что только этиотропная терапия является эффективным подходом к лечению кандидозов различной локализации. При проведении антимикотической терапии происходит постепенное накопление антимикотика в концентрациях, намного превышающих минимальные подавляющие концентрации для роста гриба. Благодаря характерным для этих препаратов свойствам липофильности, антимикотики способны длительно накапливаться в тканях и медленно выводиться после окончания приема лекарства, при этом сохраняя минимально подавляющие концентрации (МПК) [8].

Однако упорное хроническое течение заболевания, нарушение

режима приема препарата и необоснованное, порой, назначение низких доз антимикотика, неграмотное самолечение неизбежно ведут к формированию резистентности к противогрибковому препарату.

Устойчивость к противогрибковому препарату можно определить как неспособность его эффективно останавливать рост определенного штамма гриба. Показателем устойчивости является повышенная МПК для данного штамма, то есть МПК, существенно превышающая плазменные концентрации препарата. Значение устойчивости к препарату заключается в его неспособности остановить инфекционное заболевание, связанное с размножением гриба в организме человека. Устойчивость грибов может быть исходной (природной), существующей с начала лечения, или приобретенной, развивающейся во время лечения [2].

Исходная устойчивость является, как правило, видовой характеристикой или встречается у части штаммов вида, остальные штаммы которого чувствительны к препарату. Среди известных в наши дни причин изначальной устойчивости можно выделить две наиболее общих – отсутствие взаимодействия препарата с мишенью и выживание гриба под действием препарата [2].

Механизм отсутствия действия препарата заключается в его неспособности достигнуть конечной мишени. До того как подействовать на субстраты, тимицилат-синтазу и РНК, антимикотику необходимо пройти длинную цепь превращений, производимых ферментными системами гриба. Исходная слабость или отсутствие хотя бы одного звена этой цепи предопределяет устойчивость.

Приобретенная устойчивость развивается во время лечения препаратом у штаммов изначально чувствительных к нему. Причиной приобретенной устойчивости являются мутации грибов, приводящие к появлению и отбору штаммов с необычно высокой МПК. Встречающиеся на практике случаи приобретенной устойчивости возникают, как правило, у грибов, располагаю-



щих энергозависимыми системами, контролирующими поступление препарата внутрь клетки. Развитию приобретенной устойчивости способствует длительное лечение. Много случаев наблюдается у больных СПИД, долгое время получающих азолы в низких дозах в качестве профилактической или поддерживающей терапии [2].

Клеточная стенка *Candida* является сложным гликопротеиновым комплексом, состояние которого зависит от синтеза эргостерола. По механизму действия большинство антимикотиков направлено против эргостерола, компонента клеточной мембраны *Candida*.

Эргостерол обеспечивает целостность и текучесть мембраны, обеспечивая ее барьерную функцию и деятельность ассоциированных с мембраной ферментов. Снижение удельного веса эргостерола приводит к фунгистатическому эффекту, поскольку эргостерол требуется как для построения мембран дочерней клетки, так и для работы связанных с мембраной материнских ферментов (например, хитин-синтазы), которые образуют материал новых клеток. Значительная нехватка эргостерола или его разрушение при непосредственной связи с противогрибковыми препаратами приводят к фунгицидному эффекту из-за дестабилизации мембраны, нарушения градиента ионов и в конечном счете образования пор в мембране и потери компонентов цитоплазмы [2]. Ингибция биосинтеза эргостерола – сложный многоступенчатый, катализируемый многими ферментами процесс, при котором из ацетил-КоА через ряд промежуточных стадий образуется эргостерол. Многие из ферментов биосинтетической цепи принадлежат к семейству цитохрома P450.

Ученым в исследованиях механизма действия разных антимикотиков на клетку *Candida*, удалось отобразить полную картину этого действия, а также оценить соответствующие защитные механизмы у данного гриба.

Все противогрибковые препараты делятся по своей химической структуре на несколько групп [7, 8]:

1. Противогрибковые антибиотики (гризаны, полиены-макролиды, полипептиды-кандины);
2. Аллиламиновые производные;
3. Азольные соединения (производные имидазола и триазола);
4. Производные пиримидина;
5. Другие препараты (йодсодержащие и др.);
6. Тиокарбаматы;
7. Морфолины;
8. Производные гидроксипиридола.
9. В последние три группы входят только местные препараты.

Трудности противогрибковой терапии обусловлены сходством некоторых структурно-биохимических свойств клеток гриба и макроорганизма, относящегося к эукариотам (в отличие от бактерий-прокариотов). Общие метаболические процессы и возможные мишени действия осложняют поиск препаратов, высокоактивных в отношении грибов рода *Candida* и малотоксичных для клеток макроорганизма. Общие для тех и других мишени (ферментные системы) в первую очередь связаны с синтезом стеролов (эргостерол, холестерин) и гормонов надпочечников.

Производные имидазола и триазола нарушают нормальный синтез эргостерола в плазматических клетках гриба, ингибируя стадию 14а-деметилирования ланостерола за счет инактивации С14-деметилазы. Процесс находится в прямой зависимости от нормальной функции цитохрома P450 [3, 5]. На молекулярном уровне установлено, что атом азота в положении 4-триазольного цикла и в положении 3-имидазольного цикла связывается с гемом железа в цитохроме P450, ингибируя активность и соответствующую функцию цитохрома. Подавление синтеза эргостерола мембран обеспечивает фунгистатический эффект азолов [3].

Показаны различия в степени чувствительности цитохрома P450 клеток грибов *Candida* и человека и различная степень инактивации в зависимости от структуры азола. В механизме триазолов, нарушающих

стадии деметилирования ланостерола, существенным является большее сродство их к цитохрому P450 клеток грибов *Candida* и соответственно меньшая токсичность для клеток макроорганизма [3]. При воздействии высоких концентраций азолов имеет место и прямое повреждающее действие мембраны, подавление функции фосфолипидов и как следствие фунгицидный эффект. Кроме того, эти соединения активируют оксидазно-пероксидазную систему клетки, что приводит к накоплению в клетке токсичных эндоперекисей с последующим цитолизом. Важным является свойство азолов в низких концентрациях предотвращать трансформацию дрожжевой фазы грибов *Candida* в мицелиальную, что купирует развитие кандидозного процесса, в патогенезе которого большое значение имеет формирование мицелиальной фазы гриба.

Для того чтобы ингибиторы эргостерола синтеза оказывали свое действие, необходимо их проникновение внутрь грибковой клетки, накопление там в достаточной концентрации, перемещение к микросомам, на которых расположены ферменты-мишени и связь с этими ферментами. Соответственно, в развитии устойчивости могут быть задействованы механизмы снижения концентрации препарата в клетке за счет сокращения его поступления или, наоборот, усиленного выведения из клетки, разрушение или химическая модификация препарата на его пути к мишени, нарушение взаимодействия с мишенью за счет ее видоизменения или исчезновения. Кроме того, существуют адаптационные механизмы, при которых количество ферментов-мишеней возрастает до такой степени, что препарата для связи с ним не хватает [5].

Механизмы устойчивости за счет сокращенного поступления препаратов в клетку изучены недостаточно, поскольку неизвестны сами способы поступления. Но известно, что это насыщаемый и энергозависимый процесс. Начавшееся изменение концентраций эргостерола мембраны может оказывать влияние на последующее пассивное поступление в клетку препаратов-ингибиторов



# ИТРАКОН

ИТРАКОНАЗОЛ

Чисто внутри - чисто снаружи!



Препарат для системного лечения вульвовагинального кандидоза и других микозов, с широким спектром фунгицидного, противогрибкового действия.





**ИТРАКОН** Капсулы 100 мг №15 и №6  
Противогрибковый препарат для системного применения.

### **Международное непатентованное название**

Итраконазол.

### **Показания к применению:**

- Вульвовагинальный кандидоз.
- Онихомикоз.
- Микозы кожи, полости рта и глаз, вызванные дерматофитами, дрожжевыми и плесневыми грибами.
- Системные или топические микозы (аспергиллез, криптококкоз, гистоплазмоз, споротрихоз, паракокцидиоидомикоз, бластомикоз и другие).

### **Способ применения и дозы**

Принимать внутрь после еды.

Вульвовагинальный кандидоз – по 2 капсулы 2 раза в течение 1 дня или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней.

**При онихомикозе** – 2 капсулы в сутки в течение 3 месяцев или по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 1 недели с последующим перерывом 3 недели; при онихомикозе стоп - 3 курса лечения, кистей – 2 курса.

**Отрубевидный лишай** – 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 7 дней.

**Дерматомикозы и кандидоз полости рта** – 1 капсулу 1 раз в сутки в течение 15 дней.

**Грибковый кератит** – 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 21 дня.

**Системные микозы** – по 1-2 капсулы 1–2 раза в сутки в течение 2–12 месяцев (в зависимости от возбудителя).

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакокинетика**

Максимальный уровень в плазме достигается через 3-4 часа. Выведение из плазмы двухфазное с конечным периодом полувыведения от 1 до 1,5 дней.

Связывание итраконазола белками плазмы составляет 99,8 %.

#### **Фармакодинамика**

Ингибирует цитохром-Р450-зависимый синтез эргостерола, необходимого компонента клеточной мембраны гриба; вызывает фунгицидный эффект.

#### **Побочные действия**

Головная боль, головокружение, диспепсия, кожная сыпь, кожный зуд.

### **Лекарственное взаимодействие**

При взаимодействии итраконазола с рифампицином, рифабутином и фенитоином биодоступность итраконазола и гидроксипитраконазола значительно снижается, что приводит к существенному уменьшению эффективности препарата. Одновременное применение итраконазола с данными препаратами, являющимися потенциальными индукторами печеночных ферментов, не рекомендуется. В случае одновременного назначения с итраконазолом дозу этих препаратов, если необходимо, следует уменьшать:

- пероральные антикоагулянты
- расщепляемые ферментом СYP3A4 блокаторы кальциевых каналов - производные дигидропиридина и верапамил. Блокаторы кальциевых каналов могут усиливать отрицательный инотропный эффект итраконазола
- некоторые иммуносупрессивные средства: циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус
- некоторые глюкокортикостероиды (будесонид, дексаметазон, флюкатинон и метилпреднизолон).

### **Противопоказания**

Индивидуальная повышенная чувствительность к любому ингредиенту.

Беременность и период лактации.

Детский и подростковый возраст до 18 лет.

Застойная сердечная недостаточность.

### **Особые указания**

Использование Итракона при беременности и в период лактации, а также детям и подросткам до 18 лет противопоказано.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

Перед назначением и применением внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению.

### **Производитель**

ПАО «Фармак»

Адрес: Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

**Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции (товара)**

Республика Казахстан, 050009, г. Алматы, ул.

Амангельды, 59 а, БЦ «Шартас», 9 этаж.

Тел./факс: +7 727 267 64 63

E-mail: a.liadobruk@gmail.com

Регистрационное удостоверение: РК-ЛС-5№005682

Дата регистрации 15.08.2012 г.

Действительно до 15.08.2017 г.

Разрешение №823 от 31.08.2016





эргостерола. Более подробно изучены механизмы усиленного оттока препарата из клетки, что приводит к резкому снижению его концентрации. Описаны насосные механизмы (помпы), общие для многих эукариот. Насосы, расположенные на мембране, выводят из клетки токсичные для нее вещества, для грибов это антимикотики. Для работы насосных систем требуется энергия. Современные исследования доказывают корреляцию повышенной экспрессии разных генов, кодирующих молекулы белков-переносчиков, с развитием устойчивости к противогрибковым препаратам, в частности к азолам, алиламидам и морфолинам, т.е. практически всем ингибиторам синтеза эргостерола [5, 17, 18].

Модификация мишени – ферментов биосинтетической цепи эргостерола *Candida* в последнее время рассматривается как один из весьма вероятных механизмов устойчивости. Мутации генов, кодирующих ферменты-мишени, могут обуславливать исчезновение этих ферментов и их функций [19]. Тем самым как бы воспроизводится действие препарата. Вместе с развитием устойчивости штаммы-мутанты утрачивают и часть физиологических и патогенных способностей, в частности – способность образовывать гифы. Изучены мутации, приводящие к смене конформации ланостериндеметилазы, фермента-мишени для азольных препаратов. Они приводят к смене конформации активного центра ферментов-мишеней, препятствуют их распознаванию и связи с противогрибковыми препаратами и тем самым – к устойчивости [10].

К адаптационным механизмам, позволяющим клетке гриба приспособиться к неблагоприятным метаболическим последствиям, вызванным действием антимикотика, можно отнести повышенное образование фермента-мишени. Причиной этому может быть повышенная экспрессия и амплификация соответствующих генов [10, 18].

Все перечисленные механизмы являются лишь немногими известными сегодня, установленными экспериментально и не доказанными, но вероятными причинами устойчивости

к противогрибковым препаратам. При этом допускается устойчивость, обусловленная не отдельными, а сразу несколькими механизмами из приведенных [10].

Использование современных лекарственных средств, оптимальных не только по химическому составу, но и по режиму применения, дозе и кратности приема, форме выпуска, может обеспечивать профилактику рецидивов у большинства женщин, страдающих этим распространенным недугом, поскольку успешно воздействует на большинство штаммов *Candida*, в том числе обладающих устойчивостью к флуконазолу. Антимикотики можно применять местно, системно и комбинированно. Преимуществами системного применения антимикотиков являются: минимальная продолжительность лечения и доза препарата при острых формах; влияние на возбудителя при любой локализации; высокий противорецидивный эффект; удобство применения.

### Цель исследования

Провести изучение клинической эффективности различных режимов применения системного азольного антимикотика итраконазола у пациенток с острым кандидозным вульвовагинитом.

### Материалы и методы

Проведено открытое наблюдательное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Итракон (ПАО «Фармак», Украина) в форме капсул, содержащих 100 мг итраконазола.

В исследование были включены 125 женщин репродуктивного возраста с острым вульвовагинальным кандидозом.

Критериями включения пациенток в исследуемую группу (согласно протоколу) были: клиничко-лабораторная верификация диагноза острого вульвовагинального кандидоза; чувствительность выделенных грибов рода *Candida* к итраконазолу, готовность пациентки соблюдать предписания врача и ее добровольное письменное согласие.

Из исследования исключены пациентки, страдающие острыми и хроническими (в стадии обостре-

ния) заболеваниями малого таза; больные с инфекциями, передаваемыми половым путем (сифилисом, гонореей, трихомониазом, хламидиозом, микоплазмозом, генитальным герпесом с манифестными проявлениями, цитомегаловирусной инфекцией), бактериальным вагинозом, с хроническим кандидозным вульвовагинитом, а также с ВИЧ-инфекцией; женщины с эндокринными заболеваниями, в том числе сахарным диабетом и с патологией щитовидной железы, с ожирением; пациентки с потребностью в запрещенной в рамках исследования терапии; беременные.

Всем пациенткам проведено обследование в соответствии с протоколом исследования: сбор анамнестических данных, оценка жалоб и данных объективного осмотра. Материал с пораженных слизистых оболочек нижнего отдела полового тракта исследовали методом комплексной количественной цепной полимеразной реакции с использованием тест-систем «Фемофлор-16», а также засевали на среду Сабуро с последующим количественным учетом дрожжевых колоний. Идентификацию *Candida albicans* проводили с помощью экспресс-теста на образование ростковых трубок *in vitro* в сыворотке крови или с использованием хромогенной среды «Candi Select». Для определения других видов *Candida* использовали тест-системы Auhacolor-2, Fongiscreen-4 (BIO RAD), Api 20 C AUX (BIO MERIEUX). Для определения чувствительности грибов *Candida* к итраконазолу использовали тест-систему «FUNGIFAST AFG». У пациенток с неудовлетворительными результатами лечения и рецидивами вульвовагинального кандидоза для выявления развития устойчивости к итраконазолу грибов рода *Candida* проводили тестирование чувствительности у выделенных штаммов и перед повторным назначением лечения.

Эффективность оценивали на основании динамики жалоб пациентки и лабораторных данных через 1 мес. после окончания терапии.

Все пациентки были разделены на 2 группы:



- группа А – 60 пациенток, которые получали для лечения капсулы Итракон пер ос в дозе по 200 мг 2 раза в течение одного дня;
- группа В – 65 пациенток, которые получали для лечения капсулы Итракон пер ос в дозе по 100 мг 2 раза в день на протяжении 3 дней.

При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу после плотной еды.  $C_{\max}$  в плазме достигается в течение 3–4 ч. после приема внутрь. Выведение из плазмы является двухфазным с конечным  $T_{1/2}$  1–1,5 дня. При длительном приеме равновесная концентрация достигается в течение 1–2 нед. Равновесная концентрация итраконазола в плазме через 3–4 ч. после приема препарата составляет 0,4 мкг/мл (100 мг 1 раз в сутки), 1,1 мкг/мл (200 мг 1 раз в сутки) и 2,0 мкг/мл (200 мг 2 раза в сутки). Итраконазол на 99,8% связывается белками плазмы. Итраконазол хорошо проникает в ткани, которые подвержены грибковым поражениям. Его концентрация в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах в 2–3 раза превышает уровень в плазме крови. Терапевтическая концентрация итраконазола в тканях влагалища сохраняется в течение 2 дней после окончания 3-дневного курса лечения в дозе 200 мг/сут. и в течение 3 дней после однодневного курса (200 мг 2 раза в сутки) [6].

В дополнение к медикаментозному лечению пациенткам рекомендовали ограничить потребление продуктов, содержащих сахарозу и лактозу; носить нижнее белье из натуральных тканей с тем, чтобы не создавать влажной, термостатной среды, в которой *Candida* может размножаться. Советовали ежедневно стирать нижнее белье в горячей воде и проглаживать; использовать для интимной гигиены мыло с оливковыми листьями.

Оценку динамики жалоб пациенток, данных объективного и лабораторного исследований, мониторинг

нежелательных явлений, комплаентности и эффективности терапии проводили через 1 мес. после окончания антимикотической терапии.

Оценку клинической эффективности капсул Итракон проводили по следующим критериям:

- отличный эффект – выраженное улучшение: отсутствие субъективных и объективных клинических признаков воспаления, лабораторных маркеров кандидозного вульвовагинита (по данным микроскопического исследования мазка в динамике, данных ПЦР и отрицательного результата при посеве влагалищного содержимого после окончания лечения);
- удовлетворительный эффект – клиническое улучшение; отсутствие лабораторных признаков кандидозного вагинита, положительная динамика субъективной и объективной симптоматики;
- неудовлетворительный эффект – отсутствие клинико-лабораторного эффекта от лечения.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы Excel.

### Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст обследованных пациенток составил  $24,2 \pm 1,37$  года (от 16 до 45 лет). Средний индекс массы тела был  $23,21 \pm 1,55$  кг/м<sup>2</sup>.

При анализе соматической заболеваемости выявлено, что у 15,20% обследованных наблюдались хронические заболевания пищеварительного тракта, у 12,00% – мочевыделительной системы; у 9,60% – респираторных путей; у 12,80% – хронический тонзиллит; у 18,40% – аллергическая болезнь; у 8,00% – анемия.

Гинекологический статус обследованных пациенток характеризовался средним возрастом менархе  $12,63 \pm 0,10$  года, средней продолжительностью менструаций –  $5,15 \pm 0,13$  дня, средней продолжительностью менструального цикла –  $28,59 \pm 0,42$  дня; наличием болезненных мен-

струаций у 48,00% женщин; скудных – у 4,00%; умеренных – у 57,60%; обильных – у 38,40%.

69,60% женщин имели в анамнезе роды, 40,80% – искусственные аборты, 29,60% из заболевших пользовались с целью контрацепции комбинированными оральными контрацептивами, 3,20% женщин длительно получали гестагены с целью лечения эндометриоза, 18,40% имели лейомиому матки, 15,20% – СПКЯ, 9,60% – генитальный эндометриоз.

Накануне 26,40% пациенток получали антибиотики по поводу различных инфекционных и воспалительных заболеваний, 1,60% пациенток проживали в неудовлетворительных жилищно-бытовых условиях, 61,60% пациенток носили плотно облегающее белье из синтетических тканей, 21,60% обследованных постоянно применяли для интимной гигиены дезинфицирующие растворы.

Характерными проявлениями вульвовагинального кандидоза у обследованных пациенток были: жжение, зуд в промежности в 48,80% случаев, покраснение слизистых оболочек вульвы и влагалища – в 90,40%; патологические выделения из половых путей – в 94,40%; дизурия – в 17,60%; отек слизистых оболочек влагалища – в 49,60%; диспареуния – в 74,40%; неприятный запах влагалищных выделений – в 22,40%. Выделения из половых путей у 55,20% пациенток были творожистыми, у 32,00% – в виде белей белого или сероватого цвета; у 7,20% – в виде выделений желтого цвета.

Лабораторными признаками вульвовагинального кандидоза у обследованных были: выявление в вагинальном содержимом вегетирующих элементов гриба (почкующихся дрожжевых клеток, псевдомонелия) при микроскопии окрашенных по Граму мазков, определение *Candida spp.* в диагностически значимых количествах при проведении ПЦР с тест-системами «Фемофлор-16», рост колоний *Candida spp.* при посеве исследуемого материала.

В выполненном исследовании при микроскопии материала в 93,60% случаев выявляли псевдо-



Таблица 1. Спектр элементов и количество грибов *Candida spp.* во влагалищном отделяемом у обследованных пациенток с острым вульвовагинальным кандидозом

Показатель	Пациентки с острым вульвовагинальным кандидозом (n=125)	Группа А (n=60)	Группа В (n=65)
Псевдомицелий, n (%)	117 (93,60)	57 (95,00)	60 (92,31)
Почкующиеся дрожжевые клетки, n (%)	6 (4,80)	2 (3,33)	4 (6,15)
Бластоспоры, n (%)	2 (1,60)	1 (1,67)	1 (1,54)
Lg <sub>10</sub> <i>Candida</i> , M±m	4,55±0,14	4,48±0,19	4,62±0,21

**Примечание:** статистически достоверных различий между группами А и В не выявлено.

Таблица 2. Спектр возбудителей хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у обследованных пациенток, n (%)

Возбудитель	Пациентки с острым вульвовагинальным кандидозом (n=125)	Группа А (n=60)	Группа В (n=65)
<i>C. albicans</i>	91 (72,80)	45 (75,00)	46 (70,77)
<i>C. glabrata</i>	17 (13,60)	7 (11,67)	10 (15,38)
<i>C. tropicalis</i>	10 (8,00)	5 (8,33)	5 (7,69)
<i>C. parapsilosis</i>	5 (4,00)	2 (3,33)	3 (4,62)
<i>C. crusei</i>	2 (1,60)	1 (1,67)	1 (1,54)

**Примечание:** статистически достоверных различий между группами А и В не выявлено.

Таблица 3. Клиническая эффективность проведенного лечения острого вульвовагинального кандидоза у обследованных пациенток в зависимости от режима терапии

Характер эффекта	Пациентки с острым вульвовагинальным кандидозом (n=125)	Группа А (n=60)	Группа В (n=65)
Отличный	89 (71,20)	40 (66,67)	49 (75,38)
Удовлетворительный	26 (20,80)	12 (20,00)	14 (21,54)
Отсутствие эффекта	10 (8,00)	8 (13,33)*	2 (3,08)*

**Примечания:** \* – статистическая достоверность между группами А и В (p<0,05).

мицелий, в 4,80% – почкующиеся дрожжевые клетки, и лишь в 1,60% – бластоспоры *Candida spp.* (табл. 1). У всех пациенток число *Candida spp.* во влагалищном отделяемом превышало диагностически значимое количество – 10<sup>4</sup> КОЕ/мл. Средний Lg<sub>10</sub> *Candida* составил 4,55±0,14. Во всех случаях выделенные грибы *Candida* были чувствительны к итраконазолу.

Среди обследованных пациенток возбудителями острого вульвовагинального кандидоза были *C. albicans* в 72,80% случаев, *C. glabrata* – в 13,60%, *C. tropicalis* – в 8,00%, *C. parapsilosis* – в 4,00%, *C. krusei* – в 1,60% (табл. 2). То есть, грибы *non-albicans* были зарегистрированы у 27,20% женщин, заболевших острым вульвовагинальным

кандидозом (табл. 2).

Обследованные группы А и В были гомогенными по возрасту, данным соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза, характеру жалоб, по лабораторным данным, что позволило в дальнейшем проводить сравнение результатов лечения.

При проведении терапии в исследуемых группах достигнуты следующие результаты (табл. 3):

- отличный эффект (выраженное улучшение) через 4 нед. после проведения курса терапии с системным применением Итракона зарегистрирован у 66,67% пациенток группы А и 75,38% группы В (p>0,05). У женщин полностью отсутствовали жа-

лобы на зуд, боль, жжение, а также клинические и лабораторные признаки кандидозного вагинита (нормализация выделений, исчезновение гиперемии, нормализация количества лейкоцитов в поле зрения и отсутствие грибов рода *Candida* в мазке отделяемого влагалища);

- удовлетворительный эффект (улучшение) через 4 нед. после проведения базисного курса терапии зарегистрирован у 20,00% пациенток группы А и 21,54% группы В (p>0,05). У женщин отсутствовали жалобы на зуд и жжение, гиперемии и лабораторные признаки кандидозного вагинита (грибы рода *Candida* определяли по



данным ПЦР в диагностически незначимых концентрациях), но сохранялся патологический характер выделений в виде белей;

- отсутствие эффекта зарегистрировано через 1 мес. после проведения базисного курса терапии у 13,33% пациенток группы А и 3,08% группы В ( $p < 0,04$ ). У женщин сохранялись жалобы на патологические выделения из половых путей, обнаружены грибы рода *Candida* по данным ПЦР

в диагностически значимых концентрациях.

Полученные результаты совпадают с результатами исследований [4, 6].

Таким образом, 20 пациенток группы А и 16 группы В нуждались в проведении повторного курса лечения. Перед проведением повторного курса было проведено повторное определение чувствительности грибов к антимикотикам. 16 из 20 пациенток (80,00%) группы А показали резистентность к интраконазолу, тогда как в группе В – только 5 из 16 (31,25%) ( $p < 0,01$ ).

## Выводы

1. Системное применение итраконазола является эффективным методом лечения острого кандидозного вульвовагинита.

2. Более предпочтительным является режим назначения итраконазола в дозе 200 мг в день 3 дня, так как по сравнению с его применением в дозе 400 мг в течение одного дня в 4,32 раза реже наблюдается отсутствие эффекта от лечения и в 2,56 раза реже развивается резистентность грибов рода *Candida* к препарату. ■

## Список литературы

1. Герасимова Н.М. Тербинафин (ла미зил) в лечении грибковых заболеваний кожи: актуальные вопросы современности / Н.М. Герасимова, Т.М. Бодумян // Вест. Дерматол. и венерологии. – 2006. – №6. – С. 34–37.
2. Журавлева Н.П. Спонтанная изменчивость популяций штаммов грибов рода *Aspergillus* – продуцентов аллергеноактивных веществ / Журавлева Н.П., Бабенко Г.А., Бегаева Н.Н. // Журн. микроб., эпидемиол. и иммунол. – 1998. – №1. – С. 67–70.
3. Лещенко В.М. Грибковые инфекции кожи [Электронный ресурс] / В.М. Лещенко // Современные антимикотики в дерматологии. – Режим доступа: www.consilium-medicum.com
4. Манухин И.Б. Опыт клинического применения препарата «Румикоз» в лечении острого кандидозного вульвовагинита / И.Б. Манухин, Т.П. Захарова // Гинекология. – 2004. – Т. 6, №1. – С. 19–22.
5. Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции. Руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М.: ООО «Бином-пресс», 2003. – 440 с.
6. Серов В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения [Электронный ресурс] / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник // Газета «Новости медицины и фармации». Акушерство и гинекология. Репродуктология (тематический номер). – 2010. – №317. – Режим доступа: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/12072](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/12072)
7. Соловьева А.В. Вульвовагинальный кандидоз: как избежать рецидивов. Клиническая лекция / А.В. Соловьева, Н.Д. Плякшина, Г.А. Сильвестрова; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2013. – 16 с.
8. Чувствительность к противогрибковым препаратам грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов человека / [Капустина О.А., Карташова О.Л., Пашинин Н.С., Нургалиева Р.М.] // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – №2. – С. 94–95.
9. A recently evolved transcriptional network controls biofilm development in *Candida albicans* / [Nobile C.J., Fox E.P., Nett J.E. et al.] // Cell. – 2012. – Vol. 148, №1–2. – P. 126–138. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.048.
10. Achkar J.M. *Candida* infections of the genitourinary tract / J.M. Achkar, B.C. Fries // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23. – P. 253–273.
11. Ahmad A. Prevalence of *Candida* species and potential risk factors for vulvovaginal candidiasis in Aligarh, India / A. Ahmad, A.U. Khan // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – Vol. 144. – P. 68–71.
12. *Candida albicans* and non-*C. albicans* *Candida* species: comparison of biofilm production and metabolic activity in biofilms, and putative virulence properties of isolates from hospital environments and infections / [Ferreira A.V., Prado C.G., Carvalho R.R. et al.] // Mycopathologia. – 2013. – Vol. 175. – P. 265–272.
13. *Candida* and invasive candidiasis: back to basics / [Lim C.S., Rosli R., Seow H.F., Chong P.P.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 31. – P. 21–31.
14. Emergence of non-*albicans* *Candida* among candidal vulvovaginitis cases and study of their potential virulence factors, from a tertiary care center, North India / [Kumari V., Banerjee T., Kumar P. et al.] // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2013. – Vol. 56, №2. – P. 144–147. doi: 10.4103/0377-4929.118703.
15. Esmailzadeh S. Frequency and etiology of vulvovaginal candidiasis in women referred to gynaecological center in Babol / Esmailzadeh S., Omran S.M., Rahmani Z. // Iran. Int. J. Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 3. – P. 74–77.
16. Identification of *Candida* species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques / [Nepelenbroek K.H., Sey R.S., Urban V.M. et al.] // Oral Dis. – 2014. – Vol. 20. – P. 329–344.
17. Mishra P.K. DNA methylation regulates phenotype-dependent transcriptional activity in *Candida albicans* / Mishra P.K., Baum M., Carbon J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108. – P. 1965–1970.
18. Pathogenicity and drug resistance in *Candida albicans* and other yeast species / [Mishra N.N., Prasad T., Sharma N. et al.] // Acta Microbiol. Immunol. Hung. – 2007. – Vol. 54. – P. 201–235.
19. Selected mechanisms of molecular resistance of *Candida albicans* to azole drugs / [Goiñek K., Strzelczyk J.K., Owczarek A. et al.] // Acta Biochim. Pol. – 2015. – Vol. 21.
20. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis / N. Yapar // Ther Clin. Risk Manag. – 2014. – Vol. 10. – P. 95–105.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье женщины», №4 (100), 2015 г., стр. 114–119.

## Вагинальные роды безопаснее, чем кесарево сечение при рождении близнецов

Ученые из акушерско-гинекологического отделения Госпиталя Робер-Дебре (Gynecologic and Obstetric Service at the Hôpital Robert Debré), Париж, Франция, в ходе крупного популяционного исследования пришли к выводу, что вагинальные роды при рождении близнецов ассоциированы с меньшей частотой неблагоприятных исходов для детей, чем кесарево сечение. Они полагают, что данный метод родоразрешения должен рассматриваться как приоритетный, особенно, если первый близнец расположен в головном предлежании. Полученные выводы представлены в журнале «Obstetrics & Gynecology».

В ходе работы ученые проанализировали данные, полученные в крупном национальном обсервационном когортном исследовании, которое проводилось во Франции с 10 февраля 2014 г. по 1 марта 2015 г. Его участницами стали 5915 женщин, родивших близнецов после 32-й недели гестации, причем первый близнец у них находился в головном предлежании. Из них у 1454 (24,6%) планировалось кесарево сечение (средний возраст – 32,8±5,8 года), а у 4461 (75,4%) – вагинальные роды (средний возраст – 31,4±5,1 года). Первые отличались большей массой тела, частым наличием кесарева сечения и осложнений во время беременности в анамнезе. В конечном счете вагинальные роды были у 61% женщин, включая 25 (1,7%) рожениц, у которых планировалось проведение кесарева сечения.

Первичными клиническими показателями, которые анализировали ученые, была частота смерти новорожденных во время родов и в течение первых 28 дней жизни, а также их состояние на уровне <4 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, развитие неврологических или респираторных осложнений после родов. Такие исходы отмечены у 5,2% детей, рожденных в ходе кесарева сечения, и у 2,2% новорожденных после вагинальных родов (относительный риск (ОР) 2,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,86–3,05). Чтобы контролировать потенциальные различия, влияющие на ОР, выявленные между женщинами, планирующими различные методы родоразрешения, авторы работы провели сопоставительный анализ 2288 рожениц (по 1144 из каждой группы). Совокупная неонатальная заболеваемость и смертность среди новорожденных, матерям которых проводили кесарево сечение, составила 5,3%, а среди младенцев, рожденных в ходе вагинальных родов, – 3,0% (ОР 1,85; 95% ДИ 1,29–2,67). Наиболее частой причиной неонатальной смерти в обеих группах были множественные мальформации и генетические нарушения.

В другой подгруппе, из которой были исключены женщины, беременности которых протекали

с осложнениями, ученые проанализировали исходы у 564 (14,2%) пациенток, перенесших плановое кесарево сечение, и 3410 (84,8%) рожениц после вагинальных родов. При анализе гестационного возраста новорожденных исследователи отметили, что повышенный риск неблагоприятных исходов при кесаревом сечении наблюдался только в том случае, когда дети рождались до достижения 35-й недели гестации. В ходе тщательного анализа истории родов женщин, не входящих в группы повышенного риска, авторы работы не выявили статистически значимой взаимосвязи между кесаревым сечением и вероятностью возникновения первичных негативных исходов.



На основании полученных результатов, по мнению ученых, можно сделать два важных вывода. Во-первых, при рождении близнецов, один из которых располагается в головном предлежании, вагинальные роды ассоциированы с низким риском неонатальной заболеваемости и смертности. Во-вторых, плановое кесарево сечение связано с высоким риском неонатальной заболеваемости и смертности только среди близнецов, родившихся до 37-й недели гестации, причем наиболее частым осложнением при нем является развитие респираторного дистресс-синдрома.

Автор работы доктор Томас Шмитц (Thomas Schmitz) отметил, что при многоплодной беременности нужно отдавать предпочтение запланированным вагинальным родам на сроке 32–37 нед гестации, а не кесареву сечению. Эти результаты согласуются с рекомендациями специалистов из Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG). Он подчеркнул, что снижение распространенности оперативного родоразрешения не только достижимо для рожениц, но и более безопасно для новорожденных. Так, в настоящее время в США 75% близнецов рождаются путем кесарева сечения. Снижение данного показателя до 50% поможет почти 17 тыс. женщин в год избежать оперативного вмешательства, которое может быть небезопасным как для них самих, так и для их детей.

MacReady N. (2017) Twin births: vaginal delivery safer than caesarean. *Medscape*, May 9 (<http://www.medscape.com/viewarticle/879767>).

Юлия Котикович



## Популярные оральные контрацептивы снижают качество жизни

В ходе нового рандомизированного исследования ученые Каролинского университета (Karolinska Institutet), Сольна, Швеция, пришли к выводу, что применение наиболее популярных комбинированных оральных контрацептивов способно негативно сказываться на качестве жизни женщин. Результаты работы представлены в журнале «Fertility and Sterility».

Автор работы доктор Анжелика Линден Хиршберг (Angelica Lindén Hirschberg) заметила, что несмотря на то что более 100 млн женщин во всем мире принимают оральные контрацептивы, специалисты на удивление мало знают о влиянии данных препаратов на состояние здоровья.

В ходе данной работы исследователи оценивали состояние 340 женщин (возраст — 18–35 лет), которые в течение 3 мес принимали плацебо (1-я группа) или оральные контрацептивы (2-я группа), содержащие этинилэстрадиол и левоноргестрел – наиболее распространенный состав комбинированных противозачаточных препаратов. Тип оральных контрацептивов, которые применяли в работе, является во многих странах средством первого выбора, поскольку его прием ассоциирован с минимальным риском развития тромбоза. Оказалось, что женщины 2-й группы указывали на более низкое качество жизни, чем их сверстницы из 1-й. Причем хуже были как общие характеристики, так и специфические аспекты, такие как настроение, самочувствие, самоконтроль и энергичность. Усиления выраженности симптомов депрессивного расстройства при этом не выявили.

Авторы работы подчеркнули, что в отдельных случаях негативное влияние оральных контрацептивов может иметь клиническое значение и становится причиной нерегулярного приема препаратов. Ученые полагают, что выявленное негативное воздействие следует учитывать при выборе подходящего метода контрацепции. Они пояснили, что полученные результаты нельзя экстраполировать на другие виды комбинированных оральных контрацептивов, поскольку у отдельных препаратов могут различаться профили риска и возможные побочные эффекты.

*Karolinska Institutet (2017) Oral contraceptives reduce general well-being in healthy women. ScienceDaily, Apr. 18 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2017/04/170418094245.htm>).*

*Zethraeus N., Dreber A., Ranehill E. et al. (2017) A first choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women — a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Fertility and Sterility, Apr. 18 [Epub. ahead of print].*

Юлия Котикович

## Послеродовая депрессия отличается от других форм депрессии

На первый взгляд послеродовая депрессия (ПРД) ничем не отличается от других форм депрессии. Молодые матери, борющиеся с ней, отделяются от семьи и друзей, теряют аппетит и отмечают возникновение грусти и раздражения. Психологи Университета Ренна (University of Rennes), Франция, Университета штата Мичиган (Michigan State University), США, и Торонтского университета (University of Toronto), Канада, в ходе нового исследования проанализировали нейробиологические механизмы, лежащие в основе ПРД и тревожности. Результаты работы представлены в журнале «Trends in Neurosciences».

В целом в ходе исследований, выполненных с помощью методов визуализации структур головного мозга, стало известно, что нейронная активность у женщин с ПРД и пациентов с большим депрессивным расстройством значительно различается. Так, у людей с повышенной тревожностью и депрессивным расстройством обычно наблюдается гиперактивность в области миндалины головного мозга, а для женщин с ПРД такая картина нехарактерна. В настоящее время в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder – DSM-5) 5-го пересмотра, которое устанавливает стандарты для диагностики психических состояний, ПРД именуется «перинатальной депрессией» и рассматривается как подтип «большой депрессии». Послеродовая тревожность вообще не включена в DSM-5, однако специалистам известно, что она наблюдается у одной из семи молодых матерей.

Послеродовые расстройства настроения влияют не только на матерей, но и на здоровье новорожденных. Известно, что матери с ПРД или повышенной тревожностью могут недостаточно эффективно ухаживать за детьми, к тому же их поведение часто препятствует формированию психологической связи «мать – ребенок». Женщины с ПРД указывают, что поведение детей порой кажется им назойливым или раздражающим. Это приводит к тому, что детям оказывают меньше внимания, они чаще остаются в одиночестве. В долгосрочной перспективе у таких детей чаще, чем у их сверстников, развиваются различные соматические патологии.

Авторы работы подчеркнули, что изменения в жизни, которые возникают с рождением ребенка, не всегда приятные, они бывают пугающими и утомительными. Именно эти изменения приводят к развитию психических заболеваний, и говоря о них, а также пытаясь найти возможности для помощи пациенткам, специалисты улучшают не только здоровье женщин, но и состояние детей и благополучие семей.

*Cell Press (2017) Postpartum depression and anxiety distinct from other mood disorders, brain studies suggest. ScienceDaily, Jan. 24 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2017/01/170124140855.htm>).*

*Pawluski J.L., Lonstein J.S., Fleming A.S. (2017) The Neurobiology of Postpartum Anxiety and Depression. Trends Neurosci., Jan. 24 [Epub. ahead of print].*

Юлия Котикович  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

Национальная Палата Здравоохранения РК  
ОО «Медицинское Объединение профессионального роста»  
Профессиональная Ассоциация клинических фармацевтов и фармакологов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

# I Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Ведущие ученые Казахстана, России, Украины

Направления  
Конгресса:  
**терапия,  
пульмонология,  
гастроэнтерология,  
педиатрия**



Генеральный спонсор:



Конгресс-оператор:



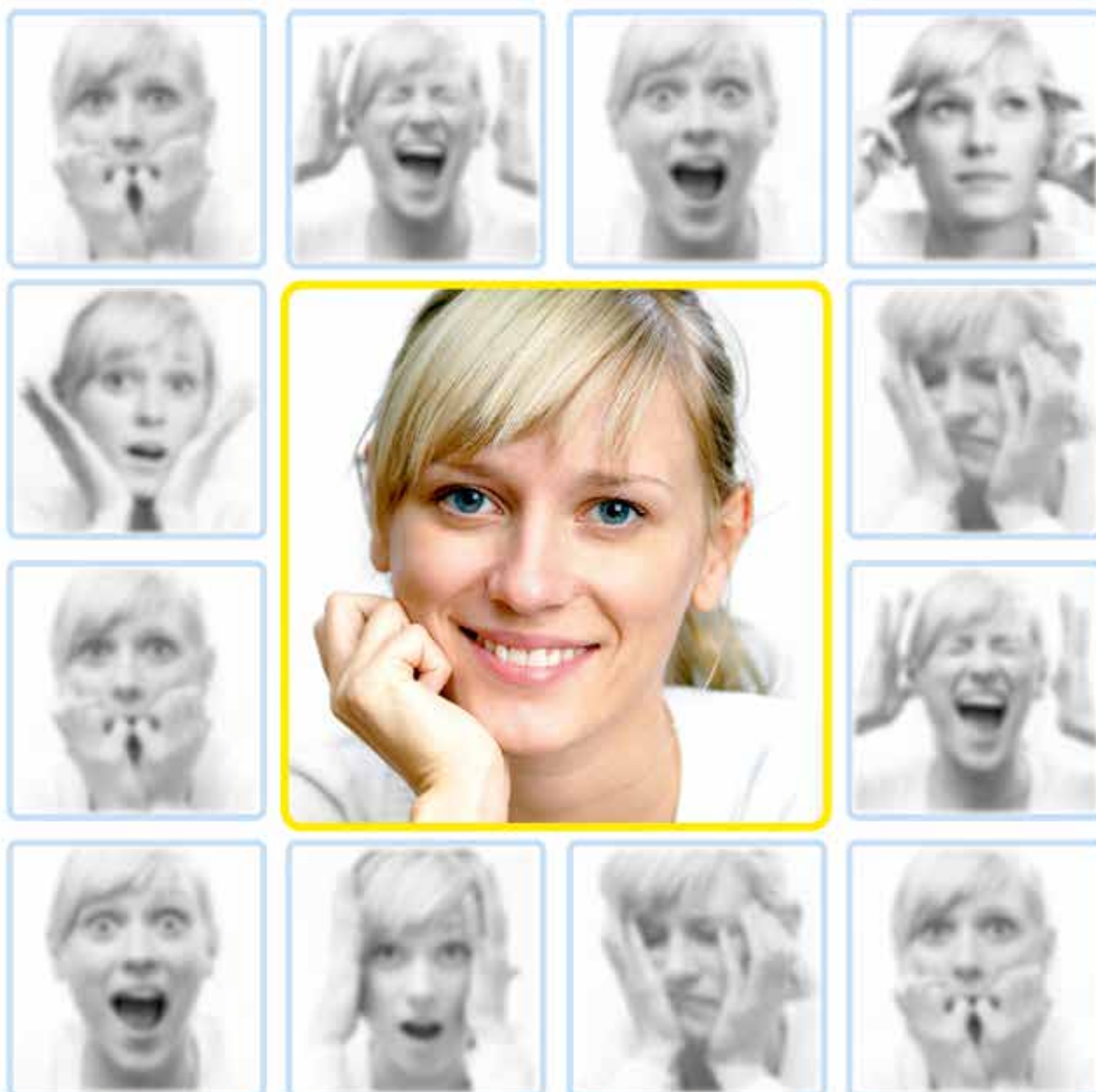
2017

**08 ноября**  
**г. Усть-Каменогорск**  
ЦДК Ульба, ул. Протозанова, 47

**10 ноября**  
**г. Караганда**  
КГМУ, ул. Гоголя, 40

**15 ноября**  
**г. Костанай**





## Управляй эмоциями!

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния: нервозность, тревожные состояния легкой степени, переходящая усталость, незначительные нарушения сна; признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца); мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозировка только для взрослых и детей в возрасте старше 6 лет. Взрослые: по 6-8 таблеток в день, разделив их на 2-3 приема во время еды. Дети: по 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) по 4-6 таблеток в день, разделив их на 2-3 приема во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, заливая большим стаканом воды.

### ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Диарея; абдоминальная боль; кожные реакции; аллергические реакции.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); одновременный прием с леводопой.

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Этот лекарственный препарат предназначен для взрослых и детей старше 6 лет. Беременность и период лактации. При необходимости магний может применяться при любом сроке беременности по назначению врача. Каждый компонент, магний или витамин В<sub>6</sub> индивидуально считается совместимым с лактацией. Принимая во внимание ограниченность доступных данных максимально рекомендуемая доза витамина В<sub>6</sub> в период лактации - 20 мг/день.

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.

PK-ЛС-5-№019802 от 12.04.2013 действительно до 12.04.2018



**SANOFI**

www.sanofi.kz  
 ТОО «Санofi-авентис Казахстан»  
 г. Алматы, ул. Фурманова 187Б  
 Тел: 8 (727) 244 50 96  
 Факс: 8 (727) 258 25 96

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ