

ISSN 2078-5631

Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский Алфавит

14 (389) 2019



Modern
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ГИНЕКОЛОГИЯ

том №2

- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru



Мидиана[®]
3 мг дроспиренон + 0,03 мг этинилэстрадиол



**Низкодозированный
комбинированный оральный
контрацептив с дроспиреноном**

*Планируй
незапланированное*



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: (495) 987-18-80. E-mail: GRFarma@g-richter.ru
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-15-55. E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама

Современная гинекология Том №2

Медицинский алфавит № 14 (389) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфмед», тел.: (495) 616-48-00,
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синицка

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 1129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1, подъезд 4, к. 56, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Главный редактор тома №1 серии
«Современная гинекология» журнала
«Медицинский алфавит» И. В. Кузнецова

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д. м. н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д. м. н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д. м. н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д. м. н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д. м. н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д. м. н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д. м. н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д. м. н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д. м. н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д. м. н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д. м. н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д. м. н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д. м. н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д. м. н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д. м. н., проф.,
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д. м. н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д. м. н., проф.
Михин Вадим Петрович, д. м. н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д. м. н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д. м. н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д. м. н., проф.
Плавунко Николай Филиппович, д. м. н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д. м. н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д. м. н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д. м. н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д. м. н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д. м. н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д. м. н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д. б. н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., проф.

Руководитель проекта Современная гинекология»
И. В. Климова, klimova.medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 28 мая 2019 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

- 6 **Риск и возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе**
И. В. Кузнецова
- 17 **Фетальное программирование**
Е. А. Сандакова, И. Г. Жуковская
- 23 **Лечение предменструальных дисфорических расстройств комбинированными оральными контрацептивами**
К. Б. Логинова, Г. М. Дюкова, Ю. В. Доброхотова, Ал. Б. Данилов
- 27 **Оптимизация схем лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита**
Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, Л. Н. Богатырева, И. А. Гриценко
- 31 **Оценка эффективности прерывания беременности в поздние сроки комбинированным способом при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью**
Е. Н. Кравченко, Е. В. Коломбет, Л. В. Кукулина
- 38 **Гормональная терапия у женщин с миомой матки в пери- и постменопаузе: безопасно ли это? (Обзор литературы)**
Я. З. Зайдиева
- 45 **Особенности менопаузальных расстройств у пациенток с эпилепсией**
З. А. Абусуева, А. М. Тетекаева, Т. Х. Хаашаева, Л. Г. Гейбатова, И. М. Алиева
- 47 **Воспалительные заболевания органов малого таза и длительное использование внутриматочной контрацепции (клинический случай)**
Т. М. Мукум-зода, Д. А. Ходжамуродова
- 52 **Изучение причинно-следственных факторов развития миомы матки у пациенток репродуктивного возраста**
С. М. Сафарова, Г. У. Болиева, Н. Дж. Абдурахманова
- 56 **Подписка**

Contents

- 6 **Risk and possibilities of preventing cardiovascular diseases in women in peri-and postmenopause**
I. V. Kuznetsova
- 17 **Fetal programming**
E. A. Sandakova, I. G. Zhukovskaya
- 23 **Treatment of premenstrual dysphoric disorders with combined oral contraceptives**
K. B. Loginova, G. M. Dyukova, Yu. V. Dobrokhotova, A. B. Danilov
- 27 **Optimization of treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis**
L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova, L. N. Bogatyryova, I. A. Gritsenko
- 31 **Evaluation of effectiveness of termination of pregnancy in later stages of combined method with congenital malformations of fetus, incompatible with life**
E. N. Kravchenko, E. V. Kolombet, L. V. Kuklina
- 38 **Hormone therapy in menopausal women with fibroids: is it safe? (Literature review)**
Ya. Z. Zaydieva
- 45 **Severity of menopausal disorders of patients with epilepsy**
Z. A. Abusueva, A. M. Tetekaeva, T. Kh. Khashaeva, L. G. Geybatova, I. M. Alieva
- 47 **Inflammatory diseases of pelvic organs and longed use of intrauterine contraception (clinical case)**
T. M. Mukim-Zoda, D. A. Hojamuradova
- 52 **Study of causal factors of uterine fibroids development in patients of reproductive age**
S. M. Safarova, G. U. Bolieva, N. J. Abdurahmanova
- 56 **Subscription**

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия

Главный редактор серии «Современная гинекология»

Балан Вера Ефимовна (г. Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, рук. научно-поликлинического отделения ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Аполихина Инна Анатольевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова», зав. гинекологическим отделением восстановительного лечения ФГБУ «НЦАГиП имени В. И. Кулакова»

Буянова Светлана Николаевна (г. Москва), д.м.н., проф., врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», зав. гинекологическим отделением ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Громова Ольга Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф., клинический фармаколог, научный руководитель института фармакоинформатики при ФИЦ «Информатика и управление» РАН, проф. кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ИвГМА», зам. директора по научной работе РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова»

Зайдиева Яна Зайдиевна (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отдела гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Ковалева Лариса Анатольевна (г. Москва), к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова»

Кузнецова Ирина Всеволодовна (г. Москва), д.м.н. проф., гл. научный сотрудник научно-исследовательского отдела женского здоровья научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова»

Попов Александр Анатольевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. отделением эндоскопической хирургии ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Роговская Светлана Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «РМАПО», врач высшей категории

Тапильская Наталья Игоревна (г. Санкт-Петербург), д.м.н. проф. кафедры акушерства и гинекологии, проф. кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики ГБОУ ВПО «СПбГПМУ», член диссертационного совета по акушерству, гинекологии и урологии ФГАОУ ВО «РУДН», член отделения центральной аттестационной комиссии Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе

Ткаченко Людмила Владимировна (г. Волгоград), д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «ВолгГМУ»

Чернуха Галина Евгеньевна (г. Москва), д.м.н. проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП имени В. И. Кулакова»

Щукина Наталья Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф., гл. научный сотрудник гинекологического отделения ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Editorial Board

Editor-in-chief

Balan V. E., MD, DMSci, professor

Apolikhina I. A., MD, DMSci, professor

Buyanova S. N., MD, DMSci, professor

Gromova O. A., MD, DMSci, professor

Zaydieva Ya. Z., MD, DMSci, professor

Kovalyova L. A., MD, PhD

Kuznetsova I. V., MD, DMSci, professor

Popov A. A., MD, DMSci, professor

Rogovskaya S. I., MD, DMSci, professor

Tapilskaya N. I., MD, DMSci, professor

Tkachenko L. V., MD, DMSci, professor

Chernukha G. E., MD, DMSci, professor

Shchukina N. A., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления списка литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические состояния. // Медицинский алфавит. Сер. «Современная гинекология» — 2019. — Т. 1. № 3 (378). — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.



25–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

XX ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушерок России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



М+Э МЕДИ Экспо

Контактная информация

Участие в научной программе

Баранов Игорь Иванович
Тел.: +7 (495) 438-94-92
+7 (495) 438-77-44
E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Участие в выставке

Ранская Светлана
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
Моб.: +7 (926) 610-23-74
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов

Лазарева Елена
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
Моб.: +7 (926) 095-29-02
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

Регистрация участников

Сизова Мария
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб.: +7 (929) 646-51-66
E-mail: reg@mediexpo.ru

Аккредитация СМИ

Дмитрий Хубларов
Тел. +7 (495) 721-88-66 (125)
Моб. +7 (968) 599-41-74
E-mail: pr@mediexpo.ru

Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru
Сайт: www.mediexpo.ru

Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru

Риск и возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Risk and possibilities of preventing cardiovascular diseases in women in peri-and postmenopause

I. V. Kuznetsova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Сердечно-сосудистая заболеваемость остается ведущей причиной смертности в мире как у мужчин, так и у женщин. Но программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), позволившие существенно снизить частоту кардиоваскулярных осложнений среди мужчин, оказались неэффективными среди женской популяции. Отличия факторов риска ССЗ у разных полов, разная ответная реакция женского и мужского организма на однотипные лечебные воздействия побуждают, с одной стороны, к развитию гендерно ориентированной кардиологической практики и, с другой стороны, определяют необходимость включения гинекологов в разработку и осуществление мероприятий по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, менопаузальный метаболический синдром, половые стероиды, менопауза, менопаузальная гормональная терапия.

Summary

Cardiovascular morbidity remains the leading cause of death in the world, in both men and women. But the programs for the prevention of cardiovascular diseases (CVD), which significantly reduced the incidence of cardiovascular complications among men, proved to be ineffective among the female population. Differences in CVD risk factors in different sexes, different responses of the female and male organism to the same treatment effects induce, on the one hand, the development of gender-oriented cardiological practices and, on the other hand, determine the need to include gynecologists in the development and implementation of cardiovascular reduction measures vascular morbidity and mortality.

Key words: cardiovascular diseases, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, menopausal metabolic syndrome, sex steroids, menopause, menopausal hormone therapy.

Традиционный взгляд на кардиоваскулярную патологию как прерогативу мужской части населения планеты давно ушел в прошлое. В женской популяции сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) также являются главной причиной, формирующей смертность [1], причем в течение последних десятилетий наблюдается рост распространенности инфаркта миокарда среди женщин в отличие от мужской популяции, где данный показатель снижается [2]. Безусловно, механизмы развития ССЗ у разных полов имеют много общего, но нельзя игнорировать отличия, связанные с фундаментальными генетическими детерминантами старения [3], разными характеристиками метаболизма и принципиально иными типами гормонального статуса.

Особенности кардиоваскулярного риска у женщин

К классическим факторам риска ССЗ относятся: дислипидемия (отношение шансов [ОШ] 3,25; 99% дове-

рительный интервал [ДИ] 2,81–3,76), курение (ОШ 2,87; 99% ДИ 2,58–3,19), сахарный диабет (ОШ 2,37; 99% ДИ 2,07–2,71), артериальная гипертензия (ОШ 1,91; 99% ДИ 1,74–2,10), абдоминальное ожирение (ОШ 1,62; 99% ДИ 1,45–1,80) [4]. Гендерные отличия касаются, во-первых, значимости того или иного фактора в развитии кардиоваскулярной патологии. Во-вторых, могут существенно отличаться качественные и количественные характеристики каждого из факторов. Наконец, для женщин выделен специфический и крайне важный фактор кардиоваскулярного риска — менопауза [5].

Метаболизм липидов тесно связан с развитием атеросклероза и ССЗ генетическими детерминантами [6], но также сильно зависит от эстрогенового сигнала, который проводят рецепторы типа альфа [7]. Это объясняет гендерные различия в липидном обмене и риске ССЗ при его нарушениях. Риск ишемической болезни сердца (ИБС) имеет очевидную корреляцию

с пониженными уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышенными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у обоих полов, в то время как концентрация триглицеридов прямо связана с кардиоваскулярным риском только у женщин [8]. По порядку значимости гиперлипидемия у женщин уступает первенство артериальной гипертензии (АГ) и сахарному диабету (СД).

Нарушенная толерантность к углеводам, как фактор кардиоваскулярного риска, гораздо важнее в женской, нежели мужской популяции, а сочетание АГ и СД повышает риск смертности у женщин значительно больше, чем у мужчин [9, 10]. Причины этого феномена видят в более выраженных нарушениях липидного профиля у женщин, больных СД, различиями в концентрациях провоспалительных маркеров, низкой приверженности к терапии по сравнению с мужчинами [9–13]. Уровни постпрандиальной глюкозы служат более сильным пре-

диктором ССЗ у женщин, чем у мужчин, а гликированного гемоглобина — лучшим предиктором инсульта у больных СД женщин по сравнению с мужчинами [14].

Артериальная гипертензия — мощный, но недостаточно контролируемый фактор риска ССЗ как у мужчин, так и у женщин [15]. Уровни систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) имеют сильную положительную корреляцию с исходами ССЗ. Особое значение в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений придается уровню САД. Неблагоприятные эффекты, связанные с увеличением САД, возникают уже при самом незначительном сдвиге этого показателя на 2 мм рт. ст., при этом у существенной части пациенток в постменопаузе уровень АД с трудом поддается контролю. Распространенность АГ увеличивается с возрастом: у женщин 65–74 лет АГ встречается в три раза чаще, чем в возрасте от 45 до 54 лет. В отличие от мужчин, у женщин АГ, особенно систолическая, развивается более быстрыми темпами и зависит от пре- или постменопаузального статуса репродуктивной системы. Исследование Women's Health Initiative (WHI) показало, что АГ (САД \geq 140 мм рт. ст., ДАД \geq 90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов) встречается в 37,8% наблюдений среди постменопаузальной популяции. Особенно тщательно надо обследовать женщин, имевших гипертензивные осложнения во время беременности, из-за высокой вероятности развития АГ в периоде менопаузального перехода и постменопаузе [16].

Независимым фактором риска ССЗ является абдоминальное ожирение [17]. В процессе менопаузального перехода у женщин отмечается тенденция к увеличению массы тела преимущественно за счет накопления висцерального жира, которое независимо ассоциировано с возрастом и с утратой эстрогенпродуцирующей функции яичников [18]. Висцеральное ожирение повышает продукцию провоспалительных цитокинов, уровни циркулирующих свободных жирных кислот, выработку свободных радикалов, вносит вклад в развитие ин-

сулинорезистентности и СД второго типа, повышая риск ССЗ в большей степени у женщин, чем у мужчин [19]. Увеличение индекса массы тела (ИМТ) коррелирует с повышением АД, особенно САД, также чаще у женщин, чем у мужчин. Прибавка в весе на 11–20 кг повышает риск ишемического инсульта среди женской популяции в 1,7–2,5 раза. В целом следует сказать, что перечисленные компоненты метаболического синдрома (МС) вносят существенный вклад в риск ССЗ [Bassuk, 2014], тогда как отсутствие МС значительно уменьшает риск негативных событий [21].

Специфически женским фактором риска ССЗ является прекращение менструальной функции [22]. Прямая взаимосвязь между возрастом наступления менопаузы и риском развития ИБС известна давно. У женщин с преждевременной недостаточностью яичников относительный риск (ОР) ИБС составляет 1,61 (95% ДИ 1,22–2,12) [23]. Это свидетельствует о прямой связи функции яичников и сердечно-сосудистой системы. Кардиопротективный эффект половых гормонов у женщин косвенно подтверждается данными о том, что до 40 лет женщины защищены от развития ИБС и вплоть до менопаузы значительно отстают от мужчин того же возраста по частоте инфарктов миокарда и случаев внезапной смерти [24, 25]. Безотносительно возраста в постменопаузе риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин оказывается выше, чем у женщин в пременопаузе, а у больных, перенесших оварэктомию и не получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ), частота ИБС равна таковой у мужчин аналогичного возраста.

Для женщин со своевременной менопаузой имеет значение наличие или отсутствие симптомов климактерического синдрома. Было установлено, что приступы ночной потливости связаны с достоверным умеренным ростом риска ССЗ [26]. Приливы жара, в свою очередь, хотя и не повышали риск ССЗ, но ассоциировались с более высокой инсулинорезистентностью и уровнями глюкозы вне зависимости от массы тела [27]. В нескольких исследованиях была продемонстри-

рована более высокая распространенность субклинического атеросклероза у женщин с вазомоторными симптомами [28–30]. Совокупность приведенных наблюдений позволяет отнести ночную потливость и приливы жара к маркерам сердечно-сосудистого риска. Клинико-патфизиологическим обоснованием этой позиции считают, во-первых, эндотелиальную дисфункцию, сопровождающую приливы и ночную потливость [28], во-вторых, связь вазомоторных симптомов с повышением симпатического и снижением парасимпатического тонуса нервной системы [31] и, в-третьих, нередкое наличие эпизодов аритмии во время вазомоторных пароксизмов [31, 32].

Особенности сердечно-сосудистой профилактики у женщин

Методом первичной профилактики ИБС считаются лекарственные средства группы статинов, снижающие уровень холестерина. Однако при разделении популяции по гендерному признаку положительное влияние статинов на клинически значимые исходы (инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые осложнения) сохраняется только у мужчин (ОР 0,59; 95% ДИ 0,44–0,77), исчезая у женщин (ОР 0,87; 95% ДИ 0,69–1,69 для ИБС; ОР 0,61; 95% ДИ 0,22–1,68 — для нефатального инфаркта миокарда; ОР 0,95; 95% ДИ 0,62–1,46 — для общей смертности; ОР 1,07; 95% ДИ 0,47–2,40 — для смертности от сердечно-сосудистых осложнений) [33]. Аналогично прием ацетилсалициловой кислоты исходно здоровыми женщинами в постменопаузе не продемонстрировал значимого эффекта и не обнаружил снижения частоты нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или смерти в результате этих заболеваний. Такие же результаты были получены при оценке эффективности аспирина с целью профилактики ССЗ у женщин с СД [34]. Статины и ацетилсалициловая кислота используются для вторичной сердечно-сосудистой профилактики, где их эффективность доказана, но для первичной профилактики у женщин без симптомного атеросклероза они не имеют доказательной базы пре-

имущества вмешательства. Поэтому сегодня совершенно очевидна необходимость поиска других ресурсов снижения кардиологической заболеваемости и смертности в женской популяции.

На первом месте среди профилактических мероприятий стоит коррекция образа жизни. Значимость ожирения в развитии ССЗ и СД второго типа определяет необходимость уменьшения массы тела [35]. Редукция веса на 5%, уменьшение общего потребления жиров на 30% и насыщенных жиров на 10%, а также регулярные занятия физическими упражнениями в течение 30 минут в день на 58% сокращают частоту СД второго типа у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам. В формировании здорового питания важна не только стабилизация массы тела, но и адекватная дотация микронутриентов. Некоторые из них оценивались с позиций первичной профилактики ССЗ в изолированном виде или вместе с лекарственными средствами. Результаты этих исследований противоречивы и пока не позволяют дать однозначные рекомендации.

Применение антиоксидантов (витаминов С, Е и других биологически активных веществ, ликвидирующих избыток свободных радикалов) остается популярной темой научных изысканий. Известно, что окислительный стресс приводит к множеству проблем со здоровьем [36]. Высокая активность свободных радикалов в организме связана с аномальными реакциями, в том числе избыточным гликированием протеинов, в результате которого белки теряют нормальную функцию, а при далеко зашедшем процессе не поддаются расщеплению, навсегда «захламляя» внутреннюю среду организма. Наихудший вариант развития событий приводит к связыванию аномальных протеинов с рецепторами и нарушению передачи информации в разных органах и тканях.

Один из патофизиологических механизмов окислительного стресса и независимых маркеров эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений представляет гипергомоцистеинемия. Сульфгидрильная молекула гомоцистеина является до-

нором электронов и, перенося ионы металлов меди и железа, генерирует перекисное окисление. Гомоцистеин токсичен для клетки, поэтому его избыток выводится во внеклеточное пространство, а затем в плазму крови. В ответ на гомоцистеин в сосудах возникает перекисное окисление липидов, что делает их поверхность рыхлой, подготавливая ее к осаждению холестерина, кальция и образованию атеросклеротической бляшки. Ассоциация гипергомоцистеинемии с повышенным тромбообразованием еще больше ухудшает прогноз кардиоваскулярных событий. Поскольку одной из причин гипергомоцистеинемии является дефицит витаминов группы В, в том числе фолиевой кислоты, дотация этих микронутриентов может быть полезной в снижении кардиоваскулярных рисков [37].

Среди минералов бесспорным лидером кардиоваскулярной профилактики считается магний. Выполняющий функцию кофактора более чем для 300 ферментов, этот микроэлемент прямо или косвенно участвует практически во всех анаболических и катаболических реакциях, обеспечивает процессы возбуждения в нервных клетках и цикла сокращения и расслабления гладкой и поперечнополосатой мускулатуры [38]. Недостаточность магния создает благодатный фон для развития метаболических расстройств, АГ, болезней дезадаптации с повышением соматического и психологического напряжения, ростом тревоги и усталости.

Было показано, что прием кальция здоровыми женщинами в постменопаузе почти на 20% увеличивает у них отношение ХС ЛПВП к ХС ЛПНП. На этом основании было предположено, что высокое потребление кальция может позитивно влиять на течение ССЗ, однако результаты проведенных исследований оказались противоречивыми [39]. В ряде из них не было обнаружено влияния приема препаратов кальция на риск ССЗ у женщин, в других использование добавок кальция повышало частоту инфаркта миокарда. В качестве средства снижения уровня смертности вследствие ССЗ рассматривается дотация витамина D. Исследование Third National

Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) продемонстрировало снижение показателя смертности вследствие ССЗ на 58% у лиц с уровнями витамина D в сыворотке крови выше 40 нг/мл по сравнению с уровнями менее 10 нг/мл (ОР 0,42; 95% ДИ 0,21–0,85) [40]. Взрослые с показателями 25(ОН)D в сыворотке крови $\geq 85,7$ нмоль/л имеют среднее САД на 3 мм рт. ст., а ДАД на 1,6 мм рт. ст. ниже, чем лица того же возраста при уровнях 25(ОН)D 40 нмоль/л и менее. Относительный риск АГ составляет 2,67 для женщин при показателях 25(ОН)D в плазме менее 15 нг/мл по сравнению с уровнем более 30 нг/мл. Уровень витамина D имеет негативную корреляцию с риском диабета и нарушения толерантности к глюкозе, а его прием связан со снижением риска развития СД второго типа [41].

Наибольшее значение в сокращении частоты сердечно-сосудистых осложнений у женщин имеет жесткий контроль АД [42]. Незначительная редукция уровня АД задерживает развитие клинической гипертензии, поддержание САД на значениях, не превышающих 130 мм рт. ст., способствует уменьшению частоты ИБС у женщин на 12,5%, а контроль САД на уровне до 120 мм рт. ст. приводит к значительному снижению частоты ИБС на 45,2%. Интересно, что у мужчин поддержание уровней САД менее 130 мм рт. ст. существенно (на 28,1%) редуцирует частоту ИБС, а снижение уровней САД до 120 мм рт. ст. не выявляет дополнительных преимуществ. Уровни АД также взаимосвязаны с инсультом, снижение уровня САД всего на 2 мм рт. ст. у женщин уменьшает риск смерти от инсульта на 10%. Пациенты с АГ и СД получают дополнительную выгоду по снижению кардиоваскулярного риска даже с помощью относительно коротких периодов адекватного лечения гипертензии, но только при условии контроля уровня глюкозы [43]. Стабильная концентрация глюкозы плазмы крови натощак на значениях менее 6 ммоль/л ассоциирована со снижением частоты сосудистых осложнений СД второго типа на 12% и на 10% уменьшает частоту смерти от них. Стабилизации АД у женщин добиться не всегда

просто. Антигипертензивная терапия адекватно контролирует уровень АД примерно у 2/3 женщин со снижением эффективности у женщин более старшего возраста с исходно более высоким сердечно-сосудистым риском.

Гормональная терапия в контексте кардиометаболического риска и кардиометаболической профилактики

Менопаузальная гормональная терапия на протяжении многих лет остается наиболее эффективным методом терапии вазомоторных симптомов, часто возникающих у женщин в периоды менопаузального перехода и постменопаузы [44]. Около 20 лет назад МГТ рассматривалась также в качестве метода профилактики хронических заболеваний, связанных со старением, включая ССЗ, когнитивные расстройства и остеопороз. Вера в защитные эффекты гормонов была столь высока, что многие клиницисты назначали гормональную терапию пациентам, невзирая на возраст, длительность менопаузы и степень кардиоваскулярного риска. Эта практика продолжалась вплоть до начала 2000 годов, когда публикации результатов WHI и других менее крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали, что риски МГТ перевешивают пользу у некоторых категорий женщин [45]. Ответной реакцией стал повсеместный отказ от МГТ как пациентов, так и врачей [46], что негативно отразилось на женском здоровье в целом.

Результаты WHI неоднократно анализировались и пересматривались. Итоговым выводом этих реанализов стало положение о том, что польза и риски МГТ зависят от возраста, длительности постменопаузы и других характеристик исходного статуса пациента. Баланс благоприятных и негативных эффектов МГТ может стать положительным в отношении кардиопротекции при назначении терапии по показаниям (лечение приливов жара и профилактика остеопороза в группах высокого риска переломов [47]) с соблюдением ряда условий. Окончательный вердикт о влиянии МГТ на кардиоваскулярную

заболеваемость и смертность исследователи WHI сделали в 2013 году [48]. Порогом отсечки, позволяющим судить о недостатках и преимуществах долговременной МГТ, была обозначена длительность ее применения 5,6 года для комбинированной эстроген-прогестагенной терапии и 7,1 года для чисто эстрогенной терапии.

Согласно пересмотренным результатам WHI у женщин, использующих комбинированную МГТ, риск ССЗ увеличивается незначительно, и только в течение первого года терапии негативные события, связанные с сердечно-сосудистой системой, встречались на 80 % чаще по сравнению с женщинами, получавшими плацебо. Следует отметить, что достоверный прирост риска происходил главным образом за счет венозной тромбоэмболии, тогда как случаи артериального тромбоза отмечались редко. Применительно к ССЗ, обусловленным артериальным тромбозом, чисто эстрогенная терапия не повышала их риск в целом и не влияла на риск инфаркта миокарда. Оба режима МГТ (чистые эстрогены и комбинированные препараты) не повышали частоту реваскуляризации коронарных артерий. Однако, в отличие от чистых эстрогенов, комбинированная МГТ была связана с увеличением риска ишемического, но не геморрагического, инсульта на 35%. Вместе с тем МГТ положительно влияла на факторы риска ССЗ, редуцируя частоту СД второго типа. Приведенные данные относились ко всей популяции женщин, принявших участие в исследовании WHI, без разделения на группы и подгруппы.

При анализе в отдельных группах пациентов было установлено, что эстрогенная терапия приводила к достоверному уменьшению риска ССЗ на 40 % у женщин в возрасте 50–59 лет, тогда как ее инициация в более старшем возрасте была связана с небольшим ростом риска. Эстрогенная терапия на 45 % снижала риск инфаркта миокарда (в абсолютных числах — минус 11 случаев на 10 тысяч женщин-лет), острой коронарной смерти, частоты реваскуляризации коронарных артерий (ОР 0,66; 95% ДИ 0,44–0,97), была связана со значитель-

ной ($\geq 50\%$ редукцией кальцификации коронарных артерий (по результатам компьютерной томографии) у женщин младше 60 лет. В более поздних наблюдательных исследованиях было дополнительно установлено, что скорость изменений толщины интимы медиа общих сонных артерий у женщин, начавших прием МГТ в пределах 6 лет после менопаузы, была значительно ниже, чем при начале терапии после 10 лет отсутствия менструаций [49].

Очевидное влияние возраста инициации терапии на риск ССЗ послужило основой для гипотезы, согласно которой баланс пользы и риска чисто эстрогенной и комбинированной МГТ зависит от времени ее назначения: начало приема препаратов МГТ в возрасте до 60 лет снижает кардиоваскулярную заболеваемость и смертность, после 60 лет — повышает [50, 51]. Гипотеза была проверена в систематизированном обзоре и регрессионном мета-анализе, конечными первичными точками которого служили: смертность от всех причин; смертность от кардиологических причин; события, связанные с ИБС (острая коронарная смерть и нефатальный инфаркт миокарда); инсульт и транзиторное нарушение мозгового кровообращения; тромбоэмболия [52]. Анализ, включивший 31 РКИ, продемонстрировал достоверно более низкие показатели смертности от всех причин, смертности от кардиологических причин при отсутствии существенных изменений частоты ИБС у женщин, начавших прием МГТ до 60 лет, по сравнению с инициацией терапии после 60 лет. Риск ишемического инсульта и тромбоэмболии повышался в прямой зависимости от возраста, в котором была иницирована терапия. Относительный риск инсульта вырос на 29 % для всех принимавших МГТ, но в наименьшей степени — у женщин в возрасте от 50 до 54 лет. Атрибутивный риск в этой группе составил два дополнительных случая на 10 тысяч женщин-лет.

Для комбинированной МГТ имеет значение не только возраст, но и период времени, прошедший после менопаузы [48]. Риск инфаркта миокарда снижается на 9 % среди женщин, начавших прием препаратов при менопаузе менее 10 лет, повышается на 16 %

при длительности постменопаузы 10–19 лет, и увеличивается в два раза при инициации МГТ у пациенток с длительностью постменопаузы более 20 лет [20]. Возраст и продолжительность менопаузы не влияли на степень повышения риска инсульта у пациенток, принимавших комбинированную МГТ. Для диабета было обнаружено незначительное повышение риска при начале МГТ в возрасте 70–79 лет и, напротив, достоверное снижение у женщин, получавших МГТ с 50–59 лет [52].

Данные эпидемиологических, экспериментальных, наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о протективной роли эстрогенов в отношении сердечно-сосудистых рисков [53]. Потенциал позитивного действия эстрогенов связан с непосредственным влиянием на сосудистую стенку, состоящим в улучшении функций эндотелия и защите сосудов от развития атеросклероза, и это в первую очередь относится к коронарным артериям. Риск ишемического инсульта не снижается при использовании эстрогенов, причем наличие прямой корреляции между вероятностью инсульта и дозой эстрогена обосновывает принцип назначения минимально эффективной дозы эстрогенов в составе МГТ.

Для реализации положительного действия на эндотелий сосуды должны сохранять способность отвечать на эстрогены. Экспрессия эстрогеновых рецепторов обнаруживается в сосудах в течение нескольких лет после естественной менопаузы, следовательно, время менопаузы критично для начала МГТ. Если терапия иницируется спустя 10 и более лет после менопаузы, когда наличие атеросклероза становится весьма вероятным, а сосудистый эндотелий теряет способность реагировать на эстрогены, риск кардиальных событий увеличивается, особенно в течение первого года терапии (после двух лет приема МГТ частота кардиоваскулярных эксцессов снижается по сравнению с плацебо даже у пожилых женщин). Следовательно, возраст, в котором иницирована МГТ, является определяющим фактором успеха первичной профилактики ССЗ.

Таким образом, полученные к настоящему времени результаты эпидемиологических, клинических и лабораторно-экспериментальных исследований свидетельствуют в поддержку окна терапевтических возможностей для кардиопротективного эффекта МГТ, начатой в пери- и ранней постменопаузе [20, 48, 52, 54].

Роль гестагенов в кардиоваскулярной безопасности и пользе МГТ

Отличия эффектов чисто эстрогенной и комбинированной терапии, а также разница в результатах исследований, проведенных с использованием МПА или других прогестинов, послужили поводом для размышлений о роли гестагенного компонента в успехе или неудаче МГТ для первичной кардиоваскулярной профилактики.

Прогестерон — женский половой стероид — играет незаменимую роль в нормальной репродукции человека, оказывая влияние на матку, яичники и молочную железу [55]. Эффекты прогестерона описаны и для нерепродуктивных тканей, включая сердечно-сосудистую систему, кости и головной мозг, что подчеркивает значимость гормона для всех физиологических процессов в организме [55]. Несколько эндогенных метаболитов, способных связываться с прогестероновыми рецепторами, проявляя при этом агонистические свойства, называются вместе с прогестероном, гестагенами [56]. Группа лекарственных средств, объединяемых понятием «прогестагены» или «гестагены», включает в себя аналоги прогестерона, его производные, аналоги и производные других прогестинов, а также иных стероидов [57]. Гестагены, не являющиеся аналогами эндогенного прогестерона, часто называют синтетическими прогестинами [58].

Гестагены, одобренные для применения в рамках МГТ, должны прежде всего обеспечивать безопасность эндометрия и регулярные кровотечения в случае двухфазной МГТ или поддерживать эндометрий в состоянии атрофии в случае непрерывной комбинированной терапии [59]. Однако при таком утилитарном подходе мы не учитываем тот факт, что здоровые яичники вырабатывают не только

эстрогены, и все овариальные гормоны, включая прогестерон, играют важную роль в поддержании гомеостаза [60]. В этой связи наиболее привлекательными компонентами МГТ выглядят аналоги прогестерона, что можно отнести и к кардиоваскулярной безопасности, учитывая известное обстоятельство низкого уровня кардиологической заболеваемости у молодых женщин с сохраненным менструальным циклом. Но полный аналог эндогенного прогестерона недостаточно активен для предотвращения вызванного эстрогенами рака эндометрия у женщин в постменопаузе в стандартных используемых в МГТ дозах, что связано с его чрезмерным метаболизмом [61]. Повышение дозы микронизированного прогестерона возможно, но не всегда удобно, поскольку его комбинация в составе МГТ представляет вариант назначения двух лекарственных средств (эстрадиол применяется в лекарственных формах таблетки или геля). В то же время ретропрогестерон (дидрогестерон) в составе комбинированных препаратов МГТ для перорального применения (Фемостон®) удобен в приеме и в стандартных дозах гораздо эффективнее помогает избежать избыточной пролиферации эндометрия [61].

Оценка кардиоваскулярного риска при использовании того или иного гестагена в составе комбинированной МГТ является важной задачей, решаемой в контексте влияния прогестинов на факторы риска. Одно из таких направлений связано с изучением действия гестагенов на метаболизм липидов [62]. Исследование эффектов прогестерона (300 мг в течение трех месяцев) в отношении липидного профиля у здоровых женщин в постменопаузе выявило только одно статистически значимое отклонение: снижение уровней ХС ЛПВП [63] по сравнению с женщинами, получавшими плацебо. Данное отклонение, по мнению авторов исследования, нельзя считать клинически значимым, поскольку прогестерон не применяется в постменопаузе как монотерапия. Еще одно исследование показало отсутствие влияния прогестерона на уровни липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), повышение которых опосредует рост концентрации триглицеридов.

церидов [64]. Сравнение эффектов применения монотерапии трансдермальными эстрогенами и комбинированной гормонотерапии с прогестероном (100–200 мг) в циклическом или непрерывном режиме, в режиме орального или вагинального приема показало отсутствие разницы по уровням триглицеридов, холестерина, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [64, 65].

Сочетание орального эстрадиола (1 или 2 мг) с 5 или 10 мг дидрогестерона оказывает положительное влияние на различные параметры липидного профиля крови, повышая уровни ХС ЛПВП и аполипопротеина А1, а также снижая уровни ХС ЛПНП и общего холестерина. При этом повышение уровней триглицеридов, обычно вызываемое оральными эстрогенами, может сохраняться и в комбинации с дидрогестероном. Поэтому трансдермальные эстрогены более предпочтительны в случаях гипертриглицеридемии (> 300 мг/дл), а при остальных вариантах дислипидемий применение орального эстрадиола с дидрогестероном (Фемостон®) представляет оптимальный выбор.

Интересно, что, в отличие от других прогестагенов, вызванное действием эстрогенов снижение уровня липопротеина (а) [ЛП(а)] в крови не нивелируется дидрогестероном, напротив, может наблюдаться увеличение эффекта при использовании МГТ в течение 12 месяцев. Данный результат был подтвержден в 6-месячном сравнительном двойном слепом РКИ, оценившим влияние на ЛП(а) комбинациях эстрадиол/дидрогестерон и эстрадиол/тримегестон [66]. ЛП(а) — медиатор липидного обмена и свертывания крови — отражает тромбофилическую предрасположенность и является независимым фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Снижение уровней ЛП(а) особенно значимо еще и потому, что широко используемые в кардиологической практике гиполипидемические препараты не обладают подобным эффектом.

Как уже было упомянуто, в развитии ССЗ у женщин большую роль играет нарушение толерантности к углеводам. Применение МГТ снижает риск формирования СД второ-

го типа, но тип прогестагена значим и здесь. Комбинации эстрадиол/дидрогестерон не оказывают влияния на уровень глюкозы натощак [67] в отличие от сочетания конъюгированных эстрогенов с МПА. У пациенток, принимавших конъюгированные эстрогены и МПА в двухфазном режиме, уровни глюкозы крови существенно повышались по сравнению с отсутствием подобной реакции у женщин, получавших в аналогичном режиме конъюгированные эстрогены и дидрогестерон. Использование комбинированной терапии эстрадиолом и дидрогестероном позволяло достичь индивидуальных целевых показателей гликемии у больных СД второго типа [68].

Негативное влияние эстрогенсодержащих препаратов на свертывающую систему крови хорошо известно [69]. Под действием эстрогенов снижается уровень антитромбина III, протеинов С и S, повышается резистентность к активированному протеину С, синтез факторов протромбинового комплекса, что в совокупности отражает активацию системы гемостаза и повышение тромбоцитарных рисков. Вопрос эффектов разных гестагенов в отношении свертывания крови остается открытым, но очевидно, что разные молекулы имеют отличия по действию на коагуляцию и фибринолиз.

Производные нортестостерона не оказывают значимого воздействия на параметры гемостаза. МПА увеличивает экспрессию протеаза-активируемого рецептора тромбина 1, приводя к повышению поверхностной прокоагулянтной активности. Норpregнаны (номегестрола ацетат и промгестон) в составе МГТ повышают резистентность к активированному протеину С и, следовательно, увеличивают тромбоцитарный потенциал в отличие от микронизированного прогестерона [70]. Дидрогестерон оказывает положительное влияние на антитромбин III, ингибитор активатора плазминогена-1 и комплекс плазмин-антиплазмин, что в целом может обеспечить большую безопасность применения препаратов линейки Фемостон® по сравнению с другими комбинациями, содержащими ораль-

ные эстрогены. Одним из важных параметров, позволяющих оценить риск тромботических осложнений, является уровень фибриногена. Применение норэтистерона ацетата в составе МГТ связано с ростом концентрации фибриногена в крови, напротив, при использовании 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон®2) было отмечено существенное снижение уровней белка [66]. Клинические исследования подтверждают лабораторные наблюдения. В исследовании E3N (Etude Epidémiologique de l'Education Nationale) при анализе 549 случаев впервые случившейся ВТЭ (общее число участников исследования — 80 308 женщин) [71] прогестерон, дидрогестерон, хлормадинона ацетат и производные нортестостерона не влияли на риск тромбоэмболизма. При использовании норpregнана риск ВТЭ составил 1,8 (1,2–2,7) и превышал таковой у пациентов, не принимавших МГТ.

Для оценки риска артериального тромбоза дополнительно применяются маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции. Старение связано с диссоциированным ростом воспалительных процессов в различных тканях [3], а при метаболических заболеваниях, таких как СД, аномальная экспрессия провоспалительных цитокинов становится дополнительным фактором коморбидности [68]. Дидрогестерон в составе МГТ, в отличие от норэтистерона ацетата, нейтрализует отрицательный эффект эстрогенного компонента — рост уровня высокочувствительного С-реактивного белка, обусловленный повышением его синтеза в печени. Обнаружено также снижение повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с СД второго типа, получающих комбинации эстрадиол/дидрогестерон [68]. Примечательно, что положительное действие оказывали все препараты линейки Фемостон®, включая ультранизкодозированный режим.

Свойства эндотелия зависят прежде всего от эстрогенных влияний. Снижение уровней Е-селектина, гомотистина и других маркеров эндотелиальной дисфункции связывают с эстрогенным компонентом [72]. Улучшение

свойств сосудистого эндотелия сосудов при применении эстрогенов обусловлено также повышением образования оксида азота (NO) и простаглицлина, редукцией синтеза эндотелина и блокадой кальциевых каналов [73]. Но эти профилактические эффекты эстрогенов могут нивелироваться некоторыми прогестагенами, причем влияние прогестинов реализуется как непосредственно, так и опосредованно через нисходящую регуляцию эстрогеновых рецепторов. В частности, МПА подавляет эндотелий-зависимый вазодилатирующий эффект эстрогенов, репрессируя NO-синтазу, и стимулирует пролиферацию интимы сосудов. Применение МПА в составе МГТ может приводить к повышению АД, что было показано в исследовании WHI. Напротив, дидрогестерон и его высокоактивный основной метаболит дигидрогестерон не влияют, как антагонисты, на эстрадиолзависимую экспрессию NO-синтазы и не препятствуют таким положительным эффектам, как снижение экспрессии молекул адгезии или уровней гомоцистеина. Таким образом, дидрогестерон обладает антагонистическим действием на отрицательные провоспалительные эффекты эстрогенов, при этом не ингибируя их позитивной активности. Это позволяет снизить риск, обусловленный применением эстрогенной терапии, не уменьшая ее кардиопротективный потенциал.

Свойство эстрогенов улучшать функцию эндотелия предполагает благоприятное действие МГТ на сосуды даже вне зависимости от метаболических эффектов. Действительно, эстрогены повышают артериальный кровоток и улучшают микроциркуляцию в тканях [74], но прогестины, в частности МПА и норэтистерона ацетат, противодействуют этому положительному влиянию эстрогенов. Применение эстрадиола в комбинации с дидрогестероном, напротив, улучшает кровоток, что регистрируется по значительному снижению индекса резистентности в маточной артерии, а также в центральной артерии сетчатки. Дидрогестерон не показал антагонистического действия на вызванную эстрадиолом вазодилатацию у женщин в постменопаузе с повышенным рис-

ком инфаркта миокарда, хотя антагонистический эффект дидрогестерона на кровоток в сонной артерии не исключен. Таким образом, применение комбинации эстрадиол/дидрогестерон имеет преимущества у женщин с повышенным риском инфаркта миокарда, но не ишемического инсульта, профилактика которого с помощью препаратов МГТ, к сожалению, невозможна.

С другой стороны, для первичной профилактики инсульта чрезвычайно важен строгий контроль АД [75]. Несколько комбинаций МГТ показали хороший результат по стабилизации АД у женщин с гипертензией. В том числе применение препаратов линейки Фемостон® было связано с существенным снижением САД (–5 мм рт. ст.) через 12 месяцев терапии. У женщин в постменопаузе с АГ было обнаружено значимое снижение АД при применении 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон®1) в течение года, в то время как в группе пациенток, не применявших МГТ, изменений не отмечалось. Снижение АД, полученное в данных работах, по-видимому, вызывается эстрогенным компонентом, на который не оказывает влияния нейтральный с сосудистой точки зрения дидрогестерон. Поскольку комбинации эстрадиол/дидрогестерон (Фемостон®) обладают, по крайней мере, нейтральным влиянием на АД даже у больных с АГ, первичное повышение риска инсульта при использовании данной линейки препаратов кажется маловероятным. Результаты исследования клинически значимых сердечно-сосудистых исходов у женщин, принимающих комбинацию эстрадиола с дидрогестероном, по сравнению с другими препаратами МГТ [76] за период наблюдения продолжительностью 10 лет (876 183 женщин-года) не обнаружили увеличения риска ишемического инсульта по сравнению с женщинами, не применявшими МГТ, при том что он был достоверно повышен у пациенток, использовавших МГТ, в состав которой входили норгестрел, норэтиндрона ацетат или МПА.

Эстрогены положительно влияют на основные компоненты МС [54, 77], дидрогестерон не препятствует реализации эстрогенных эф-

фектов. В связи со специфическим воздействием на воспалительные процессы — важные компоненты синдрома [77] — или ингибированием оказывающих отрицательное воздействие медиаторов, таких как эндотелин, ЛП(а) и гомоцистеин, он может еще больше усиливать положительное влияние эстрогенов. Особое значение имеют нейтралитет дидрогестерона в отношении метаболизма глюкозы, а также положительный потенциал в снижении САД.

Положительное влияние на маркеры риска ССЗ комбинации эстрадиола и дидрогестерона может использоваться в контексте первичной профилактики ССЗ, особенно если МГТ начинать в менопаузальном переходе или ранней постменопаузе, пока сохраняется положительное воздействие эстрогенов. Хотя первичная профилактика ССЗ не является показанием для МГТ, ее следует принимать во внимание при оценке соотношения риска и преимуществ терапии.

Принципы назначения МГТ женщинам в зависимости от риска ССЗ

Риск ССЗ необходимо оценивать у всех женщин, имеющих показания к проведению МГТ, с целью определения преимуществ и потенциального вреда назначения гормональных препаратов. Кроме сбора анамнестических данных, клиницист должен измерять АД, частоту сердечных сокращений, определять ИМТ и окружность талии. При наличии анамнестических или клинических факторов риска следует определять уровни холестерина и липопротеинов, глюкозы натощак. На основании полученных результатов клинико-анамнестического и (при необходимости) лабораторного обследования формируются группы риска.

К группе высокого риска ССЗ относятся женщины в возрасте старше 59 лет с длительностью менопаузы более 10 лет, пациентки с ИБС, цереброваскулярной болезнью, атеросклерозом периферических артерий, аневризмой брюшной аорты, хронической почечной недостаточностью, СД, осложненным ангиопатией. Риск нежелательных сердечно-сосудистых

событий у этой категории больных превышает пользу применения МГТ, и для купирования климактерических симптомов им надо предлагать альтернативные методы.

Факторы умеренного повышения риска ССЗ включают: курение, нерациональное питание (избыточное употребление жиров и легкоусвояемых углеводов, поваренной соли; низкое содержание в диете свежих овощей и фруктов) низкую физическую активность; ожирение; семейный анамнез ранних ССЗ у близких родственников (ранее 45 лет у мужчин и 55 лет у женщин); артериальную гипертензию; дислипидемию; бессимптомный (субклинический) атеросклероз коронарных, сонных и периферических артерий; метаболический синдром; низкую толерантность к физическим нагрузкам, замедленную реституцию после проведения пробы с физической нагрузкой. МГТ данной категории пациентов можно назначать на фоне эффективного контроля факторов риска.

При низком риске ССЗ у женщин моложе 59 лет МГТ не только безопасна, но и может задержать либо уменьшить вероятность развития сердечно-сосудистой патологии. Независимо от степени риска и планирования приема гормональных препаратов всем женщинам следует рекомендовать отказ от курения, рациональное питание, умеренные физические нагрузки, контроль веса, соблюдение режима сна и бодрствования.

Традиционные факторы риска ССЗ имеют разную значимость у мужчин и женщин. Контроль уровня АД и профилактика нарушения толерантности к глюкозе являются ключевыми мерами по предотвращению сердечно-сосудистого риска в женской популяции. Но эти ключевые меры крайне сложно осуществить в условиях дефицита или дисбаланса половых гормонов, приводящих к множественным метаболическим последствиям и увеличивающих в итоге риск ССЗ. Менопаузальная гормональная терапия обеспечивает дополнительный контроль АД и снижает риск сахарного диабета, следовательно, несмотря на отсутствие таких рекомендаций [78], может служить средством первичной сердечно-сосудистой профилактики при условии ее ран-

него назначения женщинам, имеющим клинические маркеры эндотелиальной дисфункции — приливы жара.

Выбор оптимального препарата МГТ с позиций снижения сердечно-сосудистого риска базируется на характеристиках клинического портрета женщины и учитывает фармакологические особенности компонентов лекарственного средства. Положительное влияние на факторы риска ССЗ оказывает любая доза эстрадиола — от стандартной 2 мг до ультранизкой 0,5 мг (Фемостон® мини) при условии сочетания эстрогенного компонента с прогестагеном, имеющим дополнительные положительные эффекты [68, 79–82]. Линейка препаратов Фемостон®, содержащих комбинации эстрадиола и дидрогестерона в различных режимах, имеет право на включение в разряд средств для профилактики ССЗ у женщин.

Список литературы

1. Perk J., De BG, Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33: 1635–1701.
2. Towfighi A., Zheng L., Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 1762e1766.
3. Swindell WR, Johnston A, Sun L, et al. Meta-Profiles of Gene Expression during Aging: Limited Similarities between Mouse and Human and an Unexpectedly Decreased Inflammatory Signature. *PLoS ONE*. 2012; 7(3): e33204.
4. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinielli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011; 9: 120–138.
5. Сметник В. П., Ильина Л. М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе. *Климактерий*, 2009; 1: 8–13.
6. Zhang Y, Klein K, Sugathan A, et al. Transcriptional profiling of human liver identifies sex-biased genes associated with polygenic dyslipidemia and coronary artery disease. *PLoS One*. 2011; 6: e23506.
7. Villa A, Della Torre S, Stell A, Cook J, Brown M, Maggi A. Tetradian oscillation of estrogen receptor alpha is necessary to prevent liver lipid deposition. *Proceed Nation Acad Sci USA*. 2012; 109: 11806e11811.
8. Palmasano BT, Zhu BT, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2018; 15: 45–55.
9. Anagnostis P, Majeed A, Johnston DG, Goddard IF. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: is it indeed higher than men? *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: R245–255.
10. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, et al. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2015; 132: 2424e2447.

11. Saltevo J, Kautiainen H, Vanhala M. Gender differences in adiponectin and low-grade inflammation among individuals with normal glucose tolerance, prediabetes, and type 2 diabetes. *Genet Med*. 2009; 6: 463–470.
12. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, et al. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Genet Med*. 2010; 7: 571–583.
13. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014; 23: 112–119.
14. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014; 383: 1973–1980.
15. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension*. 2011; 57: 397–405.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159–2219.
17. Fried SK, Lee MJ, Karastergiou K. Shaping fat distribution: new insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23: 1345e1352.
18. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*. 2017; 23: 300–321.
19. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Adv Clin Chem*. 2015; 72: 1–75.
20. Bassuk SS, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. *Clin Chem*. 2014; 60:68–77.
21. Wild RA, Wu C, Curb JD, et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause*. 2013; 20: 254–260.
22. Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, Stevenson JC, Panay N, Baber RJ. Cardiovascular risk assessment in women — an update. *Climacteric*. 2016; 19: 329–336.
23. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 178–186.
24. Wilmut KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation*. 2015; 132: 997e1002.
25. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 137: e1e458.
26. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011; 18: 146–151.
27. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, et al. Vasomotor symptoms and insulin resistance in the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3487–3494.
28. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 509–515.

29. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011; 18: 352–358.
30. Tuomikoski P, Ebert P, Groop PH, et al. Effect of hot flashes on vascular function: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009; 114: 777–785.
31. Hoikkala H, Haapalahti P, Viitasalo M, et al. Association between vasomotor hot flashes and heart rate variability in recently postmenopausal women. *Menopause*. 2010; 17: 315–320.
32. Buber J, Mathew J, Moss AJ, et al. Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long-QT syndrome types 1 and 2. *Circulation*. 2011; 123: 2784–2791.
33. Pavanello C, Mombelli G. Considering gender in prescribing statins: what do physicians need to know? *Clin Lipidol*. 2015; 10: 499e512.
34. Simpson SH, Gamble JM, Mereu L, Chambers T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2011; 26: 1336–1344.
35. Garcia M, Mulvagh JL, Noel Bairey Merz C, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res*. 2016; 118(8): 1273–1293.
36. Pagano G, Talamanca AA, Castello G, Cordero MD, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 541230.
37. Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Ann Rev Med*. 2009; 60: 39–54.
38. Romani A. M. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci*. 2013; 13: 49–79.
39. Heaney RP, Kopecky S, Maki KC, Hathcock J, MacKay D, Wallace TC. A Review of Calcium Supplements and Cardiovascular Disease Risk. *Adv Nutr*. 2012; 3(6): 763–771.
40. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57 (9): 1595–603.
41. Liu E, Meigs JB, Pittas AG et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009; 139: 329–334.
42. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: Impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016; 37: 24–34.
43. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311: 507–520.
44. Manson JE, Bassuk SS. The menopause transition and postmenopausal hormone therapy. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jamison JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill; 2011.
45. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: S1–S66.
46. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2010. *Obstet Gynecol*. 2012; 120: 595–603.
47. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109–150.
48. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310: 1353–1368.
49. Hodis H, Mack WJ, Henderson V, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1221–1231.
50. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013; 20(3): 342–353.
51. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The window of opportunity for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012; 15(3): 217–228.
52. Nudy M, Chichilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *IJC Heart & Vasculature*. 2019; 22: 123–131.
53. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials*. 2012; 7: 47–70.
54. Agarwal S, Alzahrani FA, Ahmed A. Hormone replacement therapy: would it be possible to replicate a functional ovary? *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 3160.
55. Scarpin KM, Graham JD, Mote PA, Clarke CL. Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression. *Nucl Recept Signal*. 2009; 7: e009.
56. Clark MA, Harvey RA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. *Pharmacology*. US: Lippincott Williams & Wilkins. 2011. p. 322.
57. Stanczyk FZ, Haggood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progesterone used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013; 34: 171.
58. Nath A, Sitrukware R. Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity. *Climacteric*. 2009; 12(Suppl 1): 96–101.
59. Bińkowska M, Woróń J. Progesterone in menopausal hormone therapy. *Prz Menopauzalny* 2015; 14(2): 134–143.
60. Jameson JL, de Kretser DM, Marshall JC, De Groot LJ. *Endocrinology Adult and Pediatric: Reproductive Endocrinology*. Elsevier Health Sciences: Amsterdam, The Netherlands, 2013.
61. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Viller A, Boutron-Ruault MC, Ckavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. *Am J Epidemiol*. 2014; 180(5): 508–517.
62. Yifan J, Tian W. The effects of progesterone on blood lipids in hormone replacement therapy. *Lipids Health Dis*. 2017; 16: 219.
63. Prior JC, Elliott TG, Norman E, Stajic V, Hitchcock CL. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women. *PLoS One*. 2014; 9: e84698.
64. Smith GI, Reeds DN, Okunade AL, Patterson BW, Mittendorfer B. Systemic delivery of estradiol, but not testosterone or progesterone, alters very low density lipoprotein-triglyceride kinetics in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: E1306–10.
65. Casanova G, Spritzer PM. Effects of micronized progesterone added to non-oral estradiol on lipids and cardiovascular risk factors in early postmenopause: a clinical trial. *Lipids Health Dis*. 2012; 11: 133.
66. Hellgren M, Conard J, Norris L, Kluff C. Cardiovascular risk markers during treatment with estradiol and trimegestone or dydrogesterone. *Maturitas* 2009; 62: 287–293.
67. Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety. *Maturitas* 2013; 76: 10–21.
68. Паневина А. С., Сметнева Н. С., Василенко А. М., Шестакова М. В. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких в период постменопаузы. *Терапевтический Архив*. 2018; 10: 79–83.
69. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7 Suppl 1): S1–S66.
70. Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progesterone. 2010. *Menopause*; 17: 1122–1127.
71. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism. Results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 340–345.
72. Karim R, Stanczyk FZ, Hodis HN, Cushman M, Lobo RA, Hwang J, Mack WJ. Associations between Markers of Inflammation and Physiological and Pharmacological Levels of Circulating Sex Hormones in Postmenopausal Women. *Menopause*. 2010; 17(4): 785–790.
73. Sharma G, Mauvais-Jarvis F, Prossnitz ER. Roles of G protein-coupled estrogen receptor GPER in metabolic regulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 176: 31e37.
74. Quatresooz P, Pierard GE. Immunohistochemical clues at aging of the skin microvascular unit. *J Cutan Pathol*. 2009; 36(1): 39–43.
75. Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25(9): 846–984.
76. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009; 26: 1–9.
77. Lovre D, Lindsey SH, Mauvais-Jarvis F. Effect of menopausal hormone therapy on components of the metabolic syndrome. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017; 11(1): 33–43.
78. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendations. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 104–113.
79. Archer DF, Schmelzer T, Schaefer M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, double blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014; 21(3): 227–235.
80. Балан В. Е., Журавель А. С., Лопатина О. В., Орлова С. А. Эволюция менопаузальной гормонотерапии: от стандартных доз к ультранизким. *Медицинский совет*. 2016; (2): 74–78.
81. Сметник А. А. Менопаузальная гормонотерапия с дидрогестероном: аспекты эффективности и безопасности ультранизких доз. *Медицинский совет*. 2017; (2): 92–99.
82. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas* 2010; 67: 227–232.

Для цитирования. Кузнецова И. В. Риск и возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе // *Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология»*. — 2019. — Т. 2. — 14 (389). — С. 6–14.



Линейка препаратов Фемостон®: применение в различные периоды климактерия ³⁻⁷

ПОКАЗАНИЯ: Климактерические симптомы ● Профилактика менопаузального остеопороза ^{***}

НАЧАЛО ТЕРАПИИ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

1. СТАРТ

Фемостон® 1

(Как правило, последовательный режим лечения следует начинать с 1/10)

Пациентки с естественной менопаузой

Фемостон® 2

Пациентки с ранней менопаузой, хирургической менопаузой или тяжелыми климактерическими симптомами

2. ЧЕРЕЗ 1-3 ГОДА

Фемостон® конти

Общая длительность терапии 6–8 лет, максимально до возраста не старше 60 лет

3. ЧЕРЕЗ 3-5 ЛЕТ

Фемостон® мини

Опыт применения у женщин >65 лет ограничен ^{5,6}

НАЧАЛО ТЕРАПИИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

1. СТАРТ

Фемостон® конти

До возраста не старше 60 лет

2. ЧЕРЕЗ 3-5 ЛЕТ

Фемостон® мини

Опыт применения у женщин >65 лет ограничен ^{5,6}



Вопрос о прекращении терапии остается на усмотрение врача и пациентки, с учетом взвешенных рисков. На протяжении всего периода лечения необходимо ежегодное обследование! ⁷



Фетальное программирование

Е. А. Сандакова, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹

И. Г. Жуковская, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

²ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

Fetal programming

E. A. Sandakova, I. G. Zhukovskaya

Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner, Perm; Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk; Russia

Резюме

Концепция фетального программирования предполагает влияние факторов внешней и внутренней среды во внутриутробном периоде на эпигенетическую регуляцию генома, что приводит к фенотипическим изменениям плода, а также к постнатальным болезням человека, манифестирующим в течение жизни. Улучшение состояния здоровья, качества и продолжительности жизни потомства, а также последующих поколений реально возможно за счет прегравидарной подготовки обоих родителей, модификации образа их жизни, отказа от вредных привычек, рационализации питания, дотации витаминно-минеральных комплексов.

Ключевые слова: фетальное программирование, эпигенетические факторы риска, постнатальные заболевания, витаминно-минеральные комплексы.

Summary

The concept of fetal programming implies the influence of factors of the external and internal environment in the intrauterine period on the epigenetic regulation of the genome, which leads to phenotypic changes in the fetus, as well as to postnatal diseases of man, manifesting throughout life. It is possible to improve the state of health, quality and life expectancy of offspring, as well as subsequent generations, due to the pregravidar preparation of both parents, the modification of their lifestyle, the abandonment of bad habits, the rationalization of nutrition, and the donation of vitamin and mineral complexes.

Key words: fetal programming, epigenetic risk factors, postnatal diseases, vitamin-mineral complexes.

История развития учения о фетальном программировании связана с именем профессора Д. Баркера (D. J. Barker), который в 1986 году опубликовал серию работ о связи между воздействием на плод неблагоприятных факторов, что проявлялось дефицитом массы тела, и повышенным риском развития ишемической болезни сердца в будущем, а также ранней (до 50 лет) смерти от сосудистых катастроф [20]. Ряд исследований показывают также, что на фоне дефицита веса при рождении может сформироваться нарушение структуры почек за счет уменьшения количества гломерул и компенсаторного увеличения их объема; кроме того, есть наблюдения, связывающие низкую массу плода с повышением частоты развития шизофрении [7]. Всемирно известный перинатолог Ф. Маннинг (F. Manning) сделал вывод о том, что своевременная диагностика внутриутробного страдания плода, оптимизация акушерской тактики и сроков родоразрешения могут не только снизить перинатальную смертность, но и предупредить многие постнатальные заболевания, манифестирующие лишь в среднем и зрелом возрасте [11].

Идея фетального программирования предполагает влияние факторов внешней и внутренней среды на эпигенетическую регуляцию, которая способна трансформировать функции генома путем изменения метилирования цитозинового нуклеотида ДНК [35]. Эпигенетические воздействия, обусловленные факторами окружающей среды, могут вести к фенотипическим изменениям у плода, а также к болезням. Частота возникновения эпимутаций может превышать частоту генных мутаций. Первичные эпимутации, не нарушая последовательности ДНК, изменяют конфигурацию хроматина, который может находиться в транскрипционно активном или неактивном состоянии. В норме на разных этапах онтогенеза существуют закономерные и последовательные изменения характера метилирования генома — эпигенетическое репрограммирование, нарушение которого (отсутствие метилирования каких-нибудь локусов или, напротив, метилирование участков генома, которые в норме не должны подвергаться метилированию) оказывает существенное влияние на экспрессию генов. При

этом могут возникать как транзиторные, так и стабильные изменения генной экспрессии. Таким образом, через эпигенетические изменения экспрессии генов неблагоприятные факторы повреждают на молекулярном уровне будущие физиологические процессы. Эпигенетические влияния способны инициировать патологию развития, которая может быть следствием как выключения генов (в норме функционально активных), изменения их функционального состояния, так и активизации генов (при нормальном развитии, как правило, остающихся выключенными) вследствие гипометилирования [33].

В 1992 году доктором Ховардом Бёрном (H. Vern) была впервые выдвинута концепция «хрупкого плода», заключающаяся в том, что половые клетки будущего ребенка формируются еще во время его пребывания в утробе матери, и именно они определяют, какими будут потомки этого еще не рожденного младенца. Нынешним родителям нужно думать за два поколения вперед, поскольку от их образа жизни, питания и здоровья зависит то, насколько полноценными будут их

внуки. Чем больше агрессивных факторов воздействует сегодня на организм матери (алкоголь, курение, стрессы, неполноценное питание, дефицит витаминов и микроэлементов), тем выше риск различных аномалий у двух последующих поколений [23].

Классическим примером фетального программирования служит фетальный алкогольный синдром (ФАС). Впервые в 1973 году этот синдром описал К. Джонс (K. L. Jones), систематизировав специфические нарушения у детей, возникающие вследствие злоупотребления алкоголем беременными [1]. Диагностика ФАС (по критериям CDC) базируется на следующих признаках: присутствие трех лицевых отклонений (сглаженный носогубный желобок, тонкая кайма верхней губы, короткие глазные щели), наличие дефицита веса и роста, психоневрологические расстройства, употребление алкоголя матерью во время беременности [17]. Помимо этого, наблюдаются также аномалии суставов, изменения рисунка ладонных складок, врожденные пороки сердца, аномалии наружных половых органов, капиллярные гемангиомы, нарушения тонкой моторики. Дети с ФАС имеют проблемы с памятью и вниманием, трудности при обучении в школе, могут совершать асоциальные поступки, всю жизнь нуждаются в социальной защите и медицинском сопровождении [26]. Эти психические и физические дефекты не проходят с возрастом и являются главной причиной предотвратимых на этапе беременности нарушений умственного развития. Таким образом, женщина, принимающая алкоголь во время беременности, программирует судьбу своего ребенка.

Курение — это тоже фактор, имеющий отношение к внутриутробному программированию, поскольку известно, что оно, помимо осложнений беременности и родов, является фактором риска врожденных аномалий (расщелина верхней губы и твердого неба, поликистоз почек, дефект перегородки сердца, краниостеноз) и низкой массы тела. Курение при беременности может программировать риск синдрома внезапной детской смерти, бронхолегочных заболеваний, патологии желудочно-кишечного тракта, болезней кожи, девиантного поведения,

психических девиаций в школьном и подростковом возрасте. Имеются сведения о том, что негативный эффект курения во время беременности проявляется и через поколения (увеличение частоты бронхиальной астмы у детей) в связи с модификацией структуры ДНК вследствие активации процессов ее метилирования [12].

Особый интерес вызывает теория пищевого (нутритивного) программирования, предполагающая, что характер питания ребенка в период внутриутробного развития и первых 12 месяцев после рождения предопределяет особенности его метаболизма на протяжении всей жизни [40]. Поступающие в организм пищевые вещества, в том числе микронутриенты, не просто участвуют в метаболизме клетки, а напрямую вмешиваются в функцию генома, включая и выключая определенные гены (в том числе и плода). Несоответствие материнской нутритивной поддержки эмбриональным запросам препятствует нормальному развитию плода и способствует формированию нездорового фенотипа [2]. Пищевое поведение беременной закладывает потенциал здоровья потомства в долгосрочной перспективе [3]. Питание современных женщин характеризуется дефицитом белков и жиров животного происхождения, морепродуктов и рыбы, избыточным потреблением насыщенных жиров и рафинированных углеводов при достаточной энергетической обеспеченности, несбалансированностью по основным нутриентам, дефицитом витаминов С, В₁, В₂, В₆, фолиевой кислоты, β-каротина и микроэлементов: железа, йода, кальция, цинка, хрома [19]. Исследования витаминного статуса беременных, проведенные в 2016 году ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», показали, что большинство женщин испытывают сочетанный дефицит витаминов В₂, D и β-каротина (66%), недостаток витамина В₆ у беременных составляет 90–100%, витамина С — 70–80%, фолатов — 40%. Полигиповитаминозы выявлены у 70–80% обследованных женщин. Согласно данным Института медицины США, во время беременности потребность в витаминах и микроэлементах возрастает до 185%. Потребность

в фолиевой кислоте увеличивается на 150%, в витамине В₂ — на 127%, в железе — на 146% [25].

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром зачастую берут начало именно во внутриутробном периоде и связаны с субоптимальным потреблением микронутриентов [32, 38]. Избыточное потребление насыщенных жиров во время беременности изменяет экспрессию генов гипоталамуса, ответственных за синтез орексигенных гормонов и их рецепторов, регулирующих аппетит и энергетический обмен у потомства. Установлена прямая зависимость между массой плода и содержанием в рационе беременной углеводов. Кроме того, риск макросомии повышается при сочетании у беременной избыточной массы тела или ожирения с высококалорийным, но бедным микроэлементами рационом питания [28]. В дальнейшем у таких детей отмечаются отставание в развитии, неврологические осложнения, ожирение, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, ранний атерогенез, рак молочной железы [14]. В настоящее время доказано, что рационы, составленные только из натуральных продуктов питания, не могут в полной мере обеспечить потребность человека в важных активных компонентах пищи, и в особенности эта проблема усугубляется при наличии факторов риска. Например, усвоение витаминов может быть нарушено вследствие генетических дефектов обмена или нарушений всасывания. Компоненты табачного дыма, алкоголь, кофеин нарушают усвоение или увеличивают расход витаминов. Ряд лекарств, например, многие противоопухолевые препараты, являются антагонистами фолиевой кислоты. Юные беременные — особая группа риска по дефициту микронутриентов, так как они активно расходуются на формирование тканей и обеспечение интенсивного метаболизма организма будущей матери. Основной и наиболее распространенный фактор риска витаминно-минерального дефицита — недостаточный по количеству и (или) качеству пищевой рацион. Качественное голодание — потребление значительного количества пищи с низким содержанием витаминов и минералов [37].

В 2010 году ООН под руководством Пан Ги Муна впервые озвучена экономическая стратегия под названием «1 000 дней», включающая первую тысячу дней жизни ребенка — с момента зачатия и до двухлетнего возраста, когда закладываются основы будущего здоровья человека и, как следствие, его экономическая успешность в жизни. Решения этой проблемы возможно при дотации беременным жизненно важных питательных веществ. Новорожденным же необходим натуральный «чудо-продукт» — грудное молоко с первого часа жизни и на протяжении как минимум 6 месяцев. Тысяча дней — это окно возможностей, которое открывается с зачатием и закрывается в 2 года [4].

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что недостаточная обеспеченность витаминами и микроэлементами является одной из причин недоношенности, гипотрофии, врожденных уродств, эндокринных нарушений и иммунодефицита [24]. Недостаток фолиевой кислоты приводит к грубым порокам развития нервной системы, а также самопроизвольным выкидышам, преждевременному старению плаценты, невынашиванию. Доказана ассоциация фолатного дефицита у матери с риском аутизма, шизофрении, депрессии и злокачественных опухолей (в первую очередь головного мозга). Учитывая, что 90% фолиевой кислоты разрушается при кулинарной обработке, а потребность в ней при беременности возрастает в два раза, зачастую невозможно обеспечить достаточный уровень фолиевой кислоты только за счет питания.

Цинк — это микроэлемент, который осуществляет контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток. Дефицит цинка приводит к возникновению у 13–18% беременных пороков развития плода: гидроцефалии, микро- и анофтальмии, расщеплению неба, искривлению позвоночника, образованию грыж, пороков сердца. Снижение цинка в организме также способствует нарушению фагоцитоза и персистенции инфекции [21].

Дефицит железа во время беременности реализуется не только возникновением железодефицитной анемии

и связанных с ней акушерских осложнений, что раньше считалось основным последствием недостатка этого микроэлемента, но и расстройствами нервного и психического развития ребенка [30]. Нарушение нейрогенеза плода заключается в морфологических изменениях головного мозга (недостаточное ветвление дендритов, уменьшение количества и сложности нейронных сетей коры головного мозга), нарушении обмена дофамина и норадреналина, снижении интенсивности энергетического обмена вследствие дисметаболизма глюкозы и недостатка кислорода, нарушении процессов миелинизации нейронов [34]. Отставание в умственном развитии, задержка нейромоторного развития, непростой темперамент, склонность к депрессии, апатия, тревожность, синдром дефицита внимания и гиперактивность — это последствия дефицита железа во внутриутробном периоде. Низкое содержание железа ведет к ослаблению функций иммунной системы: уменьшается насыщенность тканей гранулоцитами и макрофагами, угнетается фагоцитоз, снижается уровень антителообразования [9].

Рождение маловесных детей ассоциировано также с дефицитом витамина D, развитием у них скелетных нарушений вследствие рахита, формированием врожденной катаракты, дефектов нервной трубки [6].

Недостаток витамина А приводит к тяжелым формам врожденных пороков развития: мозга [41], гортани [39], почек, сердечно-сосудистой системы, челюстно-лицевым дисморфизмам. Адекватное потребление витамина А во время беременности положительно влияет в дальнейшем на поведение и когнитивные способности детей [31].

Существуют многочисленные исследования, свидетельствующие о важной роли в антенатальном развитии витаминов группы В, антиоксидантов, магния, кальция и других микронутриентов. Витаминно-минеральный дефицит в питании матери снижает ценность грудного молока [16, 36].

Восполнение возросшей потребности в микронутриентах во время беременности возможно путем приема витаминно-минеральных комплексов [5, 18]. Одновременное поступление нескольких витаминов более физио-

логично вследствие существования функциональных связей между ними. Внедрение современных технологий в фармации, таких как микрогранулирование, позволило создать препараты, в которых витамины и микроэлементы «уживаются» в одной таблетке с сохранением всех компонентов в активной форме [8]. Примером витаминно-минерального комплекса, является линейка Элевит. Данная линейка существует в виде трех витаминно-минеральных комплексов: Элевит Планирование, Элевит Пронаталь, Элевит кормление разработанных с учетом потребностей в витаминах и минералах на разных этапах беременности. Элевит Планирование и I триместр, в отличие от других комплексов, содержит в своем составе метафолин и йод. Метафолин — активная форма фолиевой кислоты со 100% включением в клеточный метаболизм, усвоение которой не зависит от возможных полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла, частота которых у населения достигает 50%. Генетически детерминированная недостаточность ферментов фолатного цикла, в частности метилентетрагидрофолатредуктазы, обуславливает дефицит фолатов, что может приводить к спонтанным абортam, порокам развития нервной трубки плода, сердца, недоразвитию конечностей, отслойке или инфарктам плаценты, преждевременным родам, привычному невынашиванию, преэклампсии [27, 29]. Йод необходим для нормального развития щитовидной железы и мозга плода. Дефицит йода может манифестировать нарушением интеллектуального развития вплоть до кретинизма, а также приводить к таким дефектам, как глухота, аутизм, спастичность и задержка роста. Прием препаратов йода в периконцепционный период снижает показатели неонатальной и младенческой смертности, оптимизирует психосоматическое развитие детей. Элевит Пронаталь оптимально подходит для применения во II и III триместрах, имеет хорошо известную формулу: в составе 12 витаминов и основных минералов с витаминами D, E и железом. Элевит Кормление — это формула с витаминами и минералами, усиленная йодом, железом и омега-3 для поддержки здоровья матери и ребенка. Преимущества Элевит Пронаталь

заканчиваются в том, что это препарат с доказанной эффективностью в отношении профилактики возникновения врожденных дефектов: на 92% снижает риск формирования пороков развития нервной трубки, на 81% — риск развития пороков конечностей, на 79% — риск развития пороков мочеполовой системы и на 58% — риск развития пороков сердца [15, 22].

Многокомпонентный состав препаратов линейки Элевит позволяет компенсировать дефицит основных витаминов и микроэлементов не только на пренатальном этапе, но и во время беременности, в период лактации, что соответствует концепции тысячи дней, которая предполагает дотацию микронутриентов на важнейших этапах развития человека.

Таким образом, вся постнатальная жизнь является реализацией пренатальной программы физического и психического развития. Улучшение состояния здоровья потомства, а также последующих поколений реально возможно за счет устранения управляемых внешних и внутренних факторов риска [10], оказывающих влияние на эмбрион и плод. В связи с этим прегравидарная подготовка обоих родителей, модификация образа их жизни, изменение поведения, отказ от вредных привычек, рационализация питания, дотация витаминов и минералов имеют первостепенное значение для обеспечения здорового старта новой жизни, повышения ее качества и продолжительности.

Список литературы

1. Алкоголь как один из вредных факторов, влияющий на плод: распространенность фетального алкогольного синдрома / А. Ю. Марьян [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2013. — № 7. — С. 5–8.
2. Беременная XXI века: трудно как никогда / под ред. В. Е. Радзинского, Т. В. Галина, Т. А. Добрецова. — Москва: Status Praesens, 2015. — 18 с.
3. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурдова. — Москва: Status Praesens, 2018. — 800 с.
4. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин и детей [Электрон. ресурс] / Пан Ги Мун. — [Б.м.: б.и.], 2010. — 23 с. — Режим доступа: biblioclub.ru/index.php?page=book&id=119648.
5. Громова О. А. Актуальные вопросы витаминно-минеральной коррекции у беременных и кормящих. Данные доказательной медицины: метод. рек. Для врачей / О. А. Громова. — Москва, 2010. — 114 с.

6. Громова О. А. Витамин Д. Смена парадигмы. / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. — Москва: Торус Пресс., 2015. — 464 с.
7. Дзгоева Ф. К. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома / Ф. К. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. — 2015. — Т. 12, № 3. — С. 10–17.
8. Духанин А. С. Критерии ответственного выбора витаминно-минерального комплекса для прегравидарной подготовки, ведения беременности и в период лактации: клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты / А. С. Духанин // Русский медицинский журнал. — 2017. — № 2. — С. 109–115.
9. Железodefицитная анемия: риски и возможности коррекции / под ред. В. Е. Радзинского. — Москва: Status Praesens, 2017. — 12 с.
10. Жуковская И. Г. Оценка эффективности пренатальной подготовки женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов на основе углубленного изучения состояния здоровья супружеских пар / И. Г. Жуковская, Е. А. Сандакова, М. В. Семенова // Лечение и профилактика. — 2017. — Т. 2, № 22. — С. 36–41.
11. Игнатко И. В. Особенности эмбриогенеза и морфофункционального состояния поджелудочной железы плода при неосложненной беременности и задержке роста плода / И. В. Игнатко, Ш. Ш. Байбулатова, И. М. Богомазова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — Т. 15, № 3. — С. 32–40.
12. Кельмансон И. А. Курение матери во время беременности как фактор риска развития плода и ребенка / И. А. Кельмансон // Врач. — 2017. — № 8. — С. 2–5.
13. Клиническая фармакология при беременности / под ред. Х. П. Кьюмерле, К. Брендела. — Москва: Медицина. — 1987. — 328 с.
14. Ковтун О. П. Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов / О. П. Ковтун, П. Б. Цывьян, О. Э. Соловьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2017. — Т. 62, № 1. — С. 33–39.
15. Коденцова В. М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложненной беременности / В. М. Коденцова // Медицинский совет. — 2017. — № 9. — С. 106–114.
16. Коденцова В. М., Вржесинская О. А. Витамины в питании беременных и кормящих женщин / В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2013. — Т. 12, № 3. — С. 38–50.
17. Кузнецова О. С. Проблема фетального алкогольного синдрома в период пренатального развития плода / О. С. Кузнецова, А. В. Чернышев // Вестник Тамбовского государственного университета. — 2014. — Т. 19, № 2. — С. 758–760.
18. Микронутриенты и беременность / Т. Н. Савченко [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2016. — № 15. — С. 1005–1008.
19. Микронутриенты для обеспечения нормальной беременности и развития плода. / С. А. Леваков [и др.]. — Москва: Торус Пресс., 2011. — 16 с.
20. Нестерцова Н. С. Фетальное программирование: взгляд с позиции акушерства / Н. С. Нестерцова, Л. Г. Назаренко // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 2, ч. 1 (62). — С. 160–163.
21. Обеспечение микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных / О. А. Лиманова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 5–15.
22. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь для профилактики железодефицитной анемии и гестоза при беременности / Е. В. Мозговая [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 1. — С. 34–37.
23. Первичная профилактика врожденных пороков развития / под ред. В. Е. Радзинского. — Москва: Status Praesens, 2015. — 16 с.
24. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / В. Е. Радзинский [др.]. Москва: Status Praesens, 2016. — 80 с.
25. Роль алиментарных факторов и ожирения у беременных женщин в развитии акушерской и перинатальной патологии / Н. Б. Чабанова [и др.] // Вопросы питания. — 2017. — Т. 86, № 4. — С. 6–20.
26. Социально-психологический анализ представлений о вреде употребления алкоголя во время беременности / Т. Н. Балашова [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2015. — Т. 23 (3). — С. 35–41.
27. Ших Е. В. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин / Е. В. Ших, А. А. Махова // Трудный пациент. — 2013. — № 8–9. — С. 26–31.
28. Ших Е. В. Профилактика макросомии плода путем коррекции метаболических нарушений у беременной: размер имеет значение / Е. В. Ших, В. М. Коденцова, Е. Г. Матюхина // Status Praesens. — 2016. — № 5. — С. 113–122.
29. A Randomized, Placebo-Controlled Trial in Women of Childbearing Age to Assess the Effect of Folic Acid and Methyl-Tetrahydrofolate on Erythrocyte Folate Levels / E. Schaefer [et al.] // Vitam Miner. — 2016. Vol. 5. P. 134.
30. Abu-Ouf N. M. The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health / N. M. Abu-Ouf, M. M. Jan // Saudi Med J. — 2013. — Vol 163. — N2. — P. 146–149.
31. Antioxidant vitamin status during pregnancy in relation to cognitive development in the first two years of life / K. Chen [et al.] // Early Hum Dev. — 2009. — Vol. 85 (7). — P. 421–427.
32. Danton-Hill I. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries / I. Danton-Hill, U. C. Mkpuru // Nutrients. — 2015. — Vol. 7 (3). — P. 1744–1768.
33. Doerfler W. DNA methylation: development, genetic disease and cancer / W. Doerfler, P. Böhm. — Berlin: Springer, 2014. — 284 p.
34. Eckl Peter M. Oxidative Stress and the Homeodynamics of Iron Metabolism. Biomolecules / Peter M. Eckl // Biomolecules. — 2015. — Vol. 5 (2). — P. 808–847.
35. Expression is Frequent in Autism Frontal Cortex and Correlates with Aberrant MECP2 Promoter Methylation / R. Nagarajan [et al.] // Epigenetics. — 2014. — Vol. 1 (4). — P. 172–182.
36. Lindsay H. Vitamins in Breast Milk: Relative Importance of Maternal Status and Intake, and Effects on Infant Status and Function American Society for Nutrition / H. Lindsay, B. Allen // Adv. Nutr. — 2012. — Vol. 3. — P. 362–369.
37. Methylation potential associated with diet, genotype, protein, and metabolite levels in the Delta Obesity Vitamin Study / J. P. Monteiro [et al.] // Genes & nutrition. — 2014. — Vol. 9 (3). — P. 403.
38. Nefrebrenko O. K. Metabolic programming in the antenatal period / O. K. Nefrebrenko // Vopr. Ginecol. akus. perintol. — 2012. — Vol. 11 (6). — P. 58–66.
39. Prenatal vitamin A deficiency causes laryngeal malformation in rats / I. Teyeva [et al.] // Ann Otol Rhinol Laryngol. — 2007. — Vol. 116 (10). — P. 785–792.
40. Vickers M. N. Early life nutrition, epigenetic and programming of later life disease [M. N. Vickers] // Nutrients. — 2014. — Vol. 6 (6). — P. 2165–2178.
41. Zile M. H. Function of vitamin A in vertebrate embryonic development / M. H. Zile // J Nutr. — 2001. — Vol. 131 (3). — P. 705–708.

Для цитирования. Сандакова Е. А., Жуковская И. Г. Фетальное программирование // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 2. — 14 (389). — С. 17–20.





НОВИНКА



RU7759.88.003.E.001560.04:17 от 05.04.2017

ЭЛЕВИТ®

Элевит® планирование и первый триместр заботится о правильном формировании органов и систем ребенка



Единственный¹ комплекс для беременных, содержащий 400 мкг фолатов² в форме «чистого» метафолина со 100%* усвоением.



Уникальная¹ полная формула³, в которую согласно самым современным рекомендациям, включены йод, железо и витамин D.

1. По результатам исследования, проведенного ЗАО ДСМ групп, по состоянию на август 2017.

2. 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т. к. согласно инструкции его 451 мкг.

3. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Индивидуальный подход к каждой женщине и забота о рождении здорового ребенка

Для женщин без осложненного анамнеза

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Планирование и 1 триместр</p>  <p>Элевит® планирование и первый триместр:</p> <ul style="list-style-type: none"> • правильное формирование плода; • полная¹ формула с 400³ мкг метафолина, йодом и железом. | <p>2-3 триместры беременности</p>  <p>Элевит® Пронаталь^{**}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • правильное развитие ребенка; • оптимальная формула с фолиевой кислотой, витамином Д и железом. | <p>Кормление</p>  <p>Элевит® Кормление^{***}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • единственный² ВМК для кормления, усилен йодом, железом и омега-3. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Для женщин с осложненным анамнезом

алиментарные ограничения, персональный или семейный анамнез ВГР, ожирение и сахарный диабет, курение, заболевание щитовидной железы

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Планирование и 1, 2, 3 триместры беременности</p>  <p>Элевит® Пронаталь^{**}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • с первых дней и на протяжении всей беременности поддерживает правильное развитие ребенка, т.к. это полная формула с 800 мкг фолиевой кислоты, витамином Д и железом. | <p>Кормление</p>  <p>Элевит® Кормление^{***}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • единственный ВМК² для кормления, усилен йодом, железом и омега-3. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**** Элевит® Пронаталь Лекарственное средство.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет 1 месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипervитаминоз витамина А, витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** заболевания печени и почек, мочекаменная болезнь. **Побочное действие:** возможны аллергические реакции к компонентам препарата (крапивница, отек лица, гиперемия кожи, сыпь, анафилактический шок), расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперкальциурия. Могут наблюдаться головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. **Особые указания:** необходимо учитывать дополнительное поступление витаминов А и D во избежание передозировки. **Рег. номер:** П N015935/01, **инструкция по применению** от 01.06.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

1. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

2. По результатам исследования проведенного ЗАО ДСМ групп по состоянию на август 2017.

3. 400 мкг метафолина - это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т.к. согласно инструкции его 451 мкг.

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

Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

L.RU.MKT.CC.12.2017.2064

* Элевит первый триместр и планирование и *** Элевит Кормление - биологически активные добавки, не являются лекарственным средством

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Лечение предменструальных дисфорических расстройств комбинированными оральными контрацептивами

К. Б. Логинова, к.м.н.¹

Г. М. Дюкова, д.м.н., проф.²

Ю. В. Доброхотова, д.м.н., проф.¹

Ал. Б. Данилов, д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней института профессионального образования³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Treatment of premenstrual dysphoric disorders with combined oral contraceptives

K.B. Loginova, G.M. Dyukova, Yu.V. Dobrokhotova, A.B. Danilov

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) — это тяжелая форма предменструального синдрома (ПМС) с выраженными психоэмоциональными расстройствами. Частота встречаемости ПМДР у женщин репродуктивного периода Российской Федерации оценивается в среднем 15,6%. В основе развития ПМДР лежит индивидуальная чувствительность нейромедиаторов и нейропептидов к колебаниям уровней половых стероидных гормонов овуляторного менструального цикла, поэтому для терапии ПМДР используются препараты гормональной терапии — комбинированные оральные контрацептивы (КОК), подавляющие овуляцию. Целью настоящего исследования была оценка эффективности КОК, содержащего дроспиренон, в терапии ПМДР. Материалы и методы: 78 женщинам репродуктивного периода проведены комплексное обследование и лечение симптомов ПМДР контрацептивами, содержащим 30 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (Мидиана). Результаты исследования: возраст пациенток с ПМДР составил в среднем 33,7 года; 55% женщин были в возрасте 25–34 лет; 97% нуждались в контрацепции; все представленные в группе женщины имели высшее образование, нормальную менструальную функцию и индекс массы тела. После 3 месяцев лечения отмечалось статистически значимое уменьшение болей различной локализации, проблем с аппетитом, трудностей в общении с окружающими, нарушений сна, увеличение продуктивности на работе, дома и в учебе. Через 6 месяцев терапии КОК психоэмоциональные симптомы, такие как депрессия, гнев, раздражение, эмоциональная лабильность, тревога, напряжение, потеря контроля, существенно регрессировали, при этом эффективность терапии достигала 50% по отношению к первоначальному фону. Физические симптомы ПМС, такие как отечность молочных желез, боли различных локализаций, нарушения сна, купировались в среднем на 70%. Выводы: КОК, содержащий дроспиренон, может использоваться для лечения тяжелой формы предменструального синдрома — ПМДР.

Ключевые слова: предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), комбинированный оральные контрацептив (КОК, содержащий дроспиренон), лечение ПМДР.

Summary

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) is a severe form of premenstrual syndrome (PMS) with severe psycho-emotional disorders. The frequency of occurrence of PMDD in women of the reproductive period of the Russian Federation is estimated at an average of 15.6%. The development of PMDD is based on the individual sensitivity of neurotransmitters and neuropeptides to fluctuations in the levels of sex steroid hormones of the ovulatory menstrual cycle, therefore, hormone therapy drugs are used for PMDD therapy — combined oral contraceptives (COC) that suppress ovulation. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of COC containing drospirenone in the treatment of PMDD. Materials and methods. 78 women of the reproductive period underwent a comprehensive examination and treatment of PMDD symptoms with contraceptives containing 30 mg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone (Midiana). Results of the study. The age of patients with PMDD averaged 33.7 years; 55% of women were between 25–34 years old; 97% needed contraception; all women represented in the group had higher education, normal menstrual function and body mass index. After 3 months of treatment, there was a statistically significant decrease in pain of various localization, problems with appetite, difficulties in communicating with others, sleep disturbances, and an increase in productivity at work, at home and in school. After 6 months of treatment, COC psycho-emotional symptoms, such as depression, anger, irritation, emotional lability, anxiety, tension, loss of control, significantly regressed, while the effectiveness of therapy reached 50% relative to the original background. Physical symptoms of PMS, such as swelling of the mammary glands, pain of various locations, sleep disturbances, were stopped on average by 70%. Conclusions. COC containing drospirenone can be used to treat severe premenstrual syndrome, i.e. PMDD.

Key words: premenstrual dysphoric disorder (PMDD), combined oral contraceptive (COC containing drospirenone), treatment of PMDD.

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) — это тяжелая форма предменструального синдрома (ПМС) с выраженными психоэмоциональными расстройствами. В настоящее время ПМДР находится в диагностическом статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM-5) [1] как отдельный раздел в рубрике «Депрессивные расстройства» со следующими критериями диагностики.

Критерий А — должны присутствовать 5 из 11 симптомов (включая как минимум 1 из первых 4):

- заметно подавленное настроение, чувство безнадежности или самоуничижения;
- беспокойство, напряжение, чувство «на грани»;
- аффективная лабильность;
- гнев, раздражительность или учащение межличностных конфликтов;

- снижение интереса к обычным занятиям (работа, школа, друзья, хобби);
- субъективное чувство трудности при концентрации;
- вялость, быстрая утомляемость или отсутствие энергии;
- изменения аппетита, тяга к специфической еде;
- гиперсомния или бессонница;
- чувство подавленности и утраты контроля;
- другие физические симптомы, такие как болезненность и (или) отечность молочных желез, головные боли, боли в суставах и (или) мышцах, ощущение вздутия живота или увеличение веса.

Критерий В — симптомы серьезные и мешают социальному, профессиональному, сексуальному или учебному функционированию.

Критерий С — симптомы прерывисто связаны с менструальным циклом и не должны представлять обострение симптомов другого расстройства, такого как депрессивное, паническое, дистимическое или расстройство личности.

Критерий D — критерии А, В, С должны быть подтверждены дневниками регистрации ежедневных проблем (ДРЕП) в течение двух последовательных циклов, но предварительный диагноз может быть поставлен до этого подтверждения.

По данным, полученным в результате эпидемиологического исследования в Российской Федерации, частота встречаемости ПМДР у женщин репродуктивного периода оценивается в среднем 15,6% [2]. Исследования последних лет показывают распространенность ПМДР от 2 до 10%. Ранее считалось, что ПМДР развивается у женщин более позднего репродуктивного периода [3–6]. Однако М. Vichnin в 2006 году продемонстрировал, что подростки страдают ПМДР так же часто, как и взрослые женщины [8]. De Carvalho показал, что ПМДР в 17,6% присутствует у женщин в возрасте 18–24 лет [9]. В арабских странах из 508 молодых женщин, средний возраст которых был 28 лет, 18,6% соответствовали критериям ПМДР [10], М. Czajkowska в 2015 году диагностировала ПМДР у 8% женщин в возрасте 16–22 лет [11].

В основе развития ПМДР лежит индивидуальная чувствительность нейромедиаторов и нейропептидов к колебаниям уровней половых стероидных гормонов овуляторного менструального цикла, поэтому для терапии ПМДР используются препараты, воздействующие на нейромедиаторы, в частности, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и препараты гормональной терапии — комбинированные оральные контрацептивы (КОК), подавляющие овуляцию.

Эффективной стратегией лечения является начало терапии при появлении симптомов ПМДР [12]. Первой линией лечения ПМДР являются СИОЗС, вводимые с использованием режима прерывистой дозировки, то есть только во время лютеиновой фазы [13, 14]. Цикличность симптомов у женщин с ПМДР характеризуется большой индивидуальной вариабельностью, в результате чего число

необходимых дней лечения сильно колеблется. Многие женщины прекращают лечение из-за неприятных побочных эффектов антидепрессантов [15]. У молодых женщин репродуктивного возраста необходимость контрацепции при наличии симптомов ПМДР требует подбора другой терапии.

Так как симптомы ПМДР отсутствуют в ановуляторных циклах, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) представляют альтернативу в лечении. Одним из представителей КОК, зарегистрированных Управлением по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения ПМДР, является КОК, содержащий дроспиренон и этинилэстрадиол. Дроспиренон — это первый синтетический прогестин в составе КОК, который является аналогом спиронолактона и обладает антиминералокортикоидными, антиандрогенными свойствами, за счет которых эффективно снижается выраженность гирсутизма, себореи и акне [16]. Pearlstein T. В. в контролируемом рандомизированном исследовании показал клиническую эффективность КОК, содержащих дроспиренон, при лечении эмоциональных и физических симптомов, ассоциированных с ПМДР [17]. В рандомизированных контролируемых исследованиях было доказано, что комбинация КОК с дроспиреноном более эффективна, чем плацебо [18, 19].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности КОК с дроспиреноном в терапии ПМДР.

Материалы и методы

На базе кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова и кафедры неврологии ИПО Сеченовского университета 78 женщинам репродуктивного периода проведено комплексное обследование и лечение симптомов ПМДР контрацептивом, содержащим 30 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (Мидиана).

Все пациентки до включения в исследование вели дневники регистрации ежедневных проблем (ДРЕП) в течение двух менструальных циклов. Критериями включения являлись наличие или усиление симптомов ПМДР за 7–10 дней до менструации с последующим исчезновением или уменьшением проявлений ПМДР в течение I фазы менструального цикла, отсутствие психических заболеваний, отсутствие приема КОК и СИОЗС на момент обследования и за 6 месяцев до включения в группу.

В последующем в специально разработанной карте обследования производились регистрация социодемографических данных, данных анамнеза (перенесенных заболеваний, наследственности, сопутствующих заболеваний), анализ менструальных календарей (ДРЕП) до и во время лечения (через 3 и 6 месяцев), а также комплексное клиническое обследование: биохимическое исследование крови, общеклинические исследования, гемостазиограмма, содержание гормонов в сыворотке крови, определение катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин и серотонин), ультразвуковые исследования щитовидной железы, молочных желез, органов малого таза, маммография (при необходимости).

Таблица
Наиболее часто встречающиеся признаки ПМДР до и после 3 и 6 месяцев лечения (%)

| Признаки | До лечения, количество женщин | 3 месяца КОК, количество женщин, % | 6 месяцев КОК, количество женщин, % | P после 3 месяцев | P после 6 месяцев |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Депрессия | 38 | 33 (86,8) | 19 (50%)* | 0,2430 | 0,0002 |
| Гнев, раздражение | 42 | 36 (85,7) | 20 (53%)* | 0,1720 | < 0,0001 |
| Эмоциональная лабильность | 45 | 38 (84,4) | 21 (52%)* | 0,1190 | < 0,0001 |
| Тревога, напряжение | 32 | 30 (93,8%) | 18 (44%)* | 0,6120 | < 0,0001 |
| Трудности концентрации | 35 | 33 (94,3) | 17 (52%)* | 0,6140 | < 0,0001 |
| Снижение интереса | 8 | 6 (75,0%) | 4 (50,0%) | 0,5780 | 0,2829 |
| Усталость недостаток энергии | 23 | 18 (78,3%) | 13 (56,4%) | 0,2323 | 0,0258 |
| Изменения сна (сонливость, бессоница) | 27 | 14 (51,9%)* | 8 (29,6%)* | 0,0054 | 0,0001 |
| Отечность молочных желез | 73 | 68 (93,2%) | 25 (34,2%)* | 0,2510 | < 0,0001 |
| Боль различной локализации | 65 | 42 (84,0%)* | 18 (27,7%)* | 0,0417 | < 0,0001 |
| Изменение аппетита | 50 | 36 (72,0%)* | 25 (50,0%)* | 0,0052 | < 0,0001 |
| Потеря контроля | 4 | 3 (75,0%) | 2 (50,0%)* | 0,7490 | 0,0001 |
| Наличие проблем с окружающими | 44 | 31 (70,5%)* | 14 (31,8%)* | 0,0081 | < 0,0001 |
| Проблемы с социализацией | 8 | 7 (13,0%) | 4 (50,0%) | 0,7744 | 0,2829 |
| Нарушение эффективности и продуктивности на работе, дома, учебе | 45 | 32 (71,1%)* | 22 (48,9%)* | 0,0082 | < 0,0001 |

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования

Средний возраст пациенток с ПМДР составил 33,7 года, более половины (55%) из обследованных женщин были в возрасте 25–34 лет, 97% женщин были замужем и нуждались в контрацепции, все представленные в группе женщины имели высшее образование, нормальную менструальную функцию и индекс массы тела.

Наиболее беспокоящими симптомами ПМДР были ощущения эмоциональной лабильности, гнева и раздражения, депрессии, трудности с концентрацией, наличие проблем с окружающими, нарушение эффективности и продуктивности на работе, дома, в учебе, изменения аппетита, а также наличие физических симптомов в виде отеков молочных желез, общей отечности, болей различной локализации.

После анализа ДРЕП двух менструальных циклов баллы ПМДР в первой фазе менструального цикла составили $15,3 \pm 3,5$, а во второй — $57,6 \pm 14,7$.

Данные клинического обследования женщин не обнаружили никаких отклонений. С учетом клинических проявлений ПМДР, отсутствия противопоказаний к назначению КОК, наличия необходимости контрацепции, было назначено лечение КОК, содержащим 30 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (Мидиана).

После 3 месяцев лечения КОК отмечалось статистически значимое уменьшение болей различной локализации, проблем с аппетитом, трудностей в общении с окружающими, нарушений сна, увеличение продуктивности на работе, дома и в учебе.

Через 6 месяцев терапии психоэмоциональные симптомы, такие как депрессия, гнев, раздражение, эмоциональная лабильность, тревога, напряжение, потеря контроля существенно регрессировали, при этом эффективность терапии достигала в среднем на 50% и более по отношению к первоначальному фону (см. табл.). Физические симптомы ПМС, такие как отечность молочных желез, боли различных локализаций, нарушения сна, купировались в среднем на 70%.

Обсуждение

ПМДР — наиболее тяжелое проявление ПМС, в котором доминируют эмоционально аффективные синдромы. Наиболее частыми симптомами являются раздражительность, вплоть до вспышек гнева, лабильность настроения и дисфория. Не случайно термин «дисфория» звучит в названии синдрома. Кроме того, также отмечается нарастание депрессии и тревоги.

Соответственно данным нашего исследования распространенность ПМДР в РФ составила 15,6%, при этом ПМДР чаще обнаруживается и впервые возникает в раннем репродуктивном возрасте [2]. Наличие ПМДР снижает

качество жизни, мешает осуществлению жизненных планов. Сопутствующая дисменорея усугубляет негативное воздействие на качество жизни женщин с ПМС / ПМДР. Так, О. Derman (2004) обнаружил, что 71 % девочек с дисменореей имеют ПМС [20]. М. Steiner (2011) предоставил данные, свидетельствующие, что у 578 подростков 12–18 лет ПМДР встречается в 29,6 % случаев и в 63,7 % оно сочетается с тяжелой дисменореей [21]. М. Kitamura (2012) выявил прямую связь между тяжестью дисменореи и тяжестью ПМС [22].

Полученные в данном исследовании результаты 3-месячной терапии ПМДР с помощью КОК, а именно уменьшение более различной локализации, повышение продуктивности на работе и в учебе, соответствуют данным Кохрановского обзора об эффективности использования КОК, содержащих дроспиренон, по сравнению с плацебо в лечении ПМС / ПМДР [23].

Кроме того, использование КОК, содержащих дроспиренон не оказывает негативного влияния на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и оказывает значимый антиандрогенный эффект. В литературе имеются данные положительного влияния КОК, содержащего дроспиренон, на такие состояния кожи, как акне вульгарис и даже гангренозную пиодермию [24, 25, 26].

Наше исследование показало эффективность терапии КОК с дроспиреноном (Мидиана) при его применении в течение 6 месяцев. Отмечено прогрессивное снижение проявлений психоэмоциональных и физических симптомов ПМС до 70 % по сравнению с результатом терапии после 3 месяцев лечения (25 %). Эти результаты позволяют рекомендовать препарат для долговременной терапии наиболее тяжелой формы ПМС — ПМДР.

Таким образом, комбинированный оральная контрацептив, содержащий дроспиренон (Мидиана), обладает не только хорошим контрацептивным эффектом, надежно предохраняющим от нежелательной беременности, но и может использоваться для лечения тяжелой формы предменструального синдрома — ПМДР.

Список литературы

1. American Psychiatric Assn A. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. 5th ed American Psychiatric Publishing; Arlington: 2013.
2. Доброхотова Ю. Э., Дюкова Г. М., Логинова К. Б. Распространенность предменструального синдрома в популяции женщин России. Эпидемиологическое исследование. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011 (2): 182.
3. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health* 2003. 6: 203–9.
4. Sveindottir H, Backstrom T. Prevalence of menstrual cycle symptom cyclicality and premenstrual dysphoric disorder in a random sample of women using and not using oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000. 79: 405–13.
5. Wittchen H, Becker E, Lieb R, et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol. Med.* 2002. 32: 119–32.

6. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. The prevalence, impairment, impact and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003. 28 (Suppl 3): 1–231.
7. Angst J, Sellaro R, Merikangas K, et al. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2001. 104: 110–6.
8. Vichnin M, Freeman E. W, Lin H. et al. Premenstrual Syndrome (PMS) in Adolescents: Severity and Impairment. *Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology.* 2006. N 19. P. 397–402.
9. de Carvalho AB, Cardoso TA, Mondin TC et al. Prevalence and factors associated with Premenstrual Dysphoric Disorder: A community sample of young adult women. *Psychiatry Res.* 2018. Jun 26; 268: 42–45. doi: 10.1016/j.psychres.2018.06.005.
10. Osman OT, Sabri S, Zoubeidi T et al. Prevalence, Severity, and Correlates of Premenstrual Dysphoric Disorder Symptoms Among Women in the Arabian Peninsula. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2017. Jul 6; 19 (4). pii: 17m02112. doi: 10.4088/PCC.17m02112.
11. Czajkowska M, Drosdzol-Cop A, Gałazka I et al. Menstrual Cycle and the Prevalence of Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder in Adolescent Athletes. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015. Dec; 28 (6): 492–8. DOI: 10.1016/j.jpog.2015.02.113.
12. Yonkers KA, Kornstein SG, Gueorguieva R, Merry B, Van Steenburgh K, Altemus M. Symptom Onset Dosing of Sertraline for the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72 (10): 1037–44.
13. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 (6): CD001396.
14. Brown J, PM OB, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (2): CD001396.
15. Sundstrom-Poromaa I, Bixo M, Bjorn I, Nordh O. Compliance to antidepressant drug therapy for treatment of premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2000; 21 (4): 205–11.
16. Krattenmacher R. Drospirenon; pharmacology and pharmacokinetics of unique progestagen. *Contraception* 2000; 62 (1): 29–38.
17. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenon — containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72 (6): 414–21 DOI: 10.1016/j.contraception.2005.08.021.
18. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.* 2005; 106 (3): 492–501.
19. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 (2): CD006586.
20. Takeda T, Imoto Y, Nagasawa H et al. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder in Japanese Collegiate Athletes. *Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015. Aug; 28 (4): 215–8. DOI: 10.1016/j.jpog.2014.07.006. Epub 2014 Jul 22.
21. Derman O, Kanbur NO, Tokur TE, Kutluk T. Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004. Oct 15; 116 (2): 201–6.
22. Steiner M, Peer M, Palova E et al. The premenstrual symptoms screening tool revised for adolescents (PSST-A): prevalence of severe PMS and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Arch Womens Ment Health.* 2011. 14: 77–81.
23. Kitamura M, Takeda T, Koga Sh. et al. Relationship between premenstrual symptoms and dysmenorrhea in Japanese high school students. *Arch Womens Ment Health.* 2012. 15: 131–133 DOI 10.1007/s00737-012-0266-2.
24. Giribela CR, Consolim-Colombo FM, Nisenbaum MG Effects of a combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31 (11): 912–5. DOI: 10.3109/09513590.2015.1062860.
25. Shariff A, Keck L, Zlotoff B. Acne vulgaris in the context of complex medical co-morbidities: the management of severe acne vulgaris in a female with retinitis pigmentosa utilizing pulse dye laser in conjunction with medical therapy. *Dermatol Online J.* 2014. Mar 17; 20 (3). pii: doj_21763.
26. Jourabchi N, Rhee SM, Lazarus GS. Premenstrual flares of pyoderma gangrenosum controlled with use of a combined oral contraceptive and antiandrogen (ethinyl estradiol/drospirenone Br J Dermatol. 2016 May; 174 (5): 1096–1097. DOI: 10.1111/bjd.14332. Epub 2016 Jan 28. doi: 10.1155/2013/487143.

Для цитирования. Логинова К. Б., Дюкова Г. М., Доброхотова Ю. В., Данилов А. Б. Лечение предменструальных дисфорических расстройств комбинированными оральными контрацептивами // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 2. — 14 (389). — С. 23–26.



Оптимизация схем лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита

Л. В. Ткаченко, д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ¹
 Н. И. Свиридова, д.м.н., доцент¹
 Л. Н. Богатырева, к.м.н., доцент²
 И. А. Гриценко, к.м.н., ассистент¹

¹ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград
²ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет» Минобрнауки России, г. Магас

Optimization of treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis

L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova, L. N. Bogatyryova, I. A. Gritsenko
 Volgograd State Medical University, Volgograd; Ingush State University, Magas; Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность лечения рецидивирующего КВВ препаратом Итраконазол (Орунгамин) в зависимости от фазы менструального цикла. Материал и методы. Обследованы и пролечены 62 женщины с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. Средний возраст пациенток составил $35,6 \pm 0,7$ года. Основную группу составили 32 пациентки, которым в предменструальный период за 5 дней до предполагаемой даты начала менструации назначен Орунгамин (Orungamin) по одной капсуле два раза в день три дня в течение трех последовательных менструальных циклов. В группу сравнения вошли женщины, получающие Орунгамин три последовательных цикла в течение трех дней по одной капсуле два раза в день, но без учета дней менструального цикла. Результаты. Терапия Орунгамином 100 мг два раза в день в предменструальный период позволила не только повысить эффективность лечения рецидивов, но и качество жизни пациенток.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, рецидив, лечение, Орунгамин, Итраконазол.

Summary

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of treatment of recurrent drug Orungamin depending on the time of occurrence of relapse. Material and methods. 62 women with recurrent candida vulvovaginitis were examined and treated. The mean age of the patients was $35,6 \pm 0,7$ years. The main group consisted of 32 patients who in the premenstrual period 5 days before the expected date of menstruation were prescribed Orungamin 1 capsule (100 mg) twice a day (200 mg) for 3 days during three consecutive menstrual cycles. The comparison group included women receiving Orungamin three consecutive cycle 3 day 1 capsule (100 mg) 2 times a day, without regard to days of the menstrual cycle. Results. Therapy with Orungamin 100 mg twice a day during the premenstrual period not only helped to increase the effectiveness of the treatment of relapses, but also the quality of life of patients.

Key words: candidal vulvovaginitis, recurrence, treatment, Orungamin, itraconazole.

В настоящее время, несмотря на огромное разнообразие противогрибковых препаратов, распространенность кандидозного вульвовагинита (КВВ) остается высокой. Так, по данным многочисленных исследований [2, 4], данная патология является одной из самых частых причин обращения пациенток с патологическими выделениями из влагалища. По данным зарубежных авторов, повторные эпизоды кандидоза ежегодно отмечают около 138 млн женщин в мире, подавляющее большинство которых находятся в репродуктивном возрасте [4]. Следует отметить, что у каждой третьей заболевании принимает рецидивирующий характер [2]. Это влечет за собой нарушение репродуктивной функции и снижение качества жизни пациенток. Кроме того, есть данные и об экономических потерях: в странах с высоким уровнем доходов убытки, связанные

со снижением работоспособности из-за рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, могут достигать значительных сумм [4].

В современных условиях значительное учащение случаев рецидивирования кандидозного вульвовагинита обусловлено действием предрасполагающих факторов, таких как: длительный, а иногда и бесконтрольный прием антибиотиков, оральных контрацептивов; самолечение; инфекционные заболевания; иммунодефицитные состояния; эндокринные нарушения (сахарный диабет и др.) [16].

В 60–82 % случаев возбудителем кандидозного вульвовагинита является *Candida albicans*. Реже встречаются следующие такие виды, как *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Они отнесены к классу *Blastomycetes*, но имеют не только форму дрожжей (4–8 мкм в диаметре), размножаю-

щихся почкованием, но и нитчатую в виде псевдомицелия (удлиненных клеток), образующегося при задержке процесса размножения кандид [10].

Это условно патогенные микроорганизмы, широко распространенные во внешней среде. В качестве сапрофитов они обитают на кожных покровах и слизистых оболочках здоровых людей. Грибы рода *Candida* — бластоспоры, размножаются путем почкования, являются аэробами. Помимо *C. albicans*, для человека патогенны и другие представители этого рода: *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. crusei*, *C. parapsilosis* и т. д. Но некоторыми авторами отмечается тенденция увеличения частоты данной патологии, вызванной другими (не *albicans*) видами *Candida*, и увеличение их доли до 40 % среди кандидозных вульвовагинитов [13].

Патогенез

Причинами возникновения ВК являются: трансформация сапрофитирующей формы дрожжеподобных грибов вульвы и вагины в вирулентную; аутоинфицирование из экстрагенитальных очагов кандидоза, преимущественно кишечника. В основе вульвовагинита, вызванного *Candida albicans*, скорее всего, лежат нарушения местного иммунитета. В 5–30% случаев развитие кандидоза зависит от возраста, уровня эстрогенов, беременности и предрасположенности к этому заболеванию [12]. Персистенция *Candida* во влагалище у женщин с рецидивирующим вульвовагинитом может играть важную роль в патофизиологии рецидивов [17]. По мнению некоторых авторов, причина рецидивирования кроется в несостоятельности иммунного контроля инфекции [11].

В недавно проведенных исследованиях показано, что гиперчувствительность является важным фактором развития рецидивирующего вагинального кандидоза (РВК). Необходима оценка возможности наличия у женщин местной гиперчувствительности к антигенной стимуляции, поскольку у пациенток с РВК в анамнезе часто наблюдаются аллергический ринит и семейная аллергия [13].

В настоящее время неоспоримым фактом является неуклонный рост резистентности многих штаммов грибов к антимикотикам, что создает определенные сложности для клиницистов в плане выбора препарата для лечения КВВ, особенно его рецидивирующего варианта.

Эксперты ВОЗ определили следующие критерии выбора лекарственных средств для терапии половых инфекций: высокую эффективность (не менее 95%); высокое качество (активный ингредиент); экономичность; низкую токсичность; отсутствие резистентности к ним возбудителя; разовую дозу (однократное применение); прием внутрь; отсутствие противопоказаний для беременных или кормящих женщин. Кроме того, соответствующие препараты должны быть включены в национальные перечни основных лекарственных средств [6].

Лечение обследуемой когорты пациенток проводилось согласно российским клиническим рекомендациям (2016).

В настоящее время основным методом лечения рецидивирующего КВВ являются повторные и продолжительные курсы антимикотиков, чаще всего представителей азольного ряда. Однако такая тактика часто не дает ожидаемых результатов и способствует формированию резистентности к препарату [15].

В связи с тем, что возбудители КВВ многообразны, увеличивается роль *Candida non-albicans* в патогенезе заболевания, высокой частоты рецидивирования и появления резистентности к антимикотикам, необходимы поиски новых подходов к лечению данной патологии.

Цель исследования: оценить эффективность лечения рецидивирующего КВВ препаратом Орунгамин в зависимости от времени возникновения рецидива.

Материал и методы

В исследование были включены 62 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет, у которых по данным клинико-лабораторного обследования был верифицирован диагноз «рецидивирующий кандидозный вульвовагинит». Средний возраст пациенток составил $35,6 \pm 0,7$ года.

Критерии включения в исследование: возраст 18–45 лет; верифицированный диагноз рецидивирующего КВВ; подписанное информированное согласие на обследование и лечение. Критерии исключения: возраст старше 45 лет; беременность на момент осмотра. Методы исследования: клинико-anamnestическое и общеклиническое обследование; бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища; ПЦР (Фемофлор-скрин 16) для исключения сочетанной вагинальной инфекции.

Проведено клинико-лабораторное и инструментальное (кольпоскопия) обследование 62 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с хроническим (рецидивирующим) вульвовагинальным кандидозом. Диагноз базировался

на оценке данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаках, результатах лабораторного обследования.

Основные методы диагностики: микроскопия мазков вагинального отделяемого, которая выполнялась в нативных и окрашенных по Грамму препаратах. Выделенные штаммы грибов *Candida* определяли на основании результатов посева на различные питательные среды (среда Сабуро, кровяной агар, ЖСА, среда Эндо). Исследуемый материал в различных разведениях засеивали на питательные среды. По числу выросших колоний (колониобразующих единиц, КОЕ) определяли концентрацию бактерий во влагалищном содержимом (КОЕ/мл), а также проводили родовую и видовую идентификацию микроорганизмов.

Критерии оценки клинической и микробиологической эффективности

1. Полное клиническое выздоровление и микологическая санация: отсутствие субъективных клинических симптомов, отсутствие воспалительных изменений слизистой влагалища и отрицательный результат микроскопического и культурального исследований вагинального отделяемого после завершения курса лечения.
2. Улучшение: значительное уменьшение субъективных и (или) объективных клинических симптомов.
3. Рецидив: повторное появление субъективных и (или) объективных симптомов вагинального кандидоза и положительный результат микроскопического и культурального исследований вагинального отделяемого в течение 4–6 недель после завершения курса лечения.

Препарат Орунгамин обладает противогрибковым фармакологическим действием, одна капсула включает 100 мг итраконазола. Препарат имеет большую широту противогрибкового действия. Химически является производным триазола. Действие реализуется благодаря

способности итраконазола подавлять биосинтез эргостерина клеточной стенки грибов.

Фармакокинетика: при пероральном приеме максимальная биодоступность фиксируется при употреблении непосредственно после еды. Наибольшая концентрация в плазме регистрируется через 4 часа.

Связывание с протеинами крови достигает 99,8%. Препарат накапливается в кератиновых тканях, где в четыре раза активнее, чем в плазме.

Показания к применению: при вульвовагинальном кандидозе назначают по две капсулы препарата два раза (утром и вечером) в течение суток либо по две капсулы один раз в день в течение трех дней.

Результаты

Длительность заболевания у обследованных больных составила $2,8 \pm 0,6$ года. Основными клиническими симптомами рецидивирующего вагинального кандидоза являлись изнуряющий зуд и дискомфортные ощущения на фоне умеренных выделений из половых путей, редко творожистого характера. Выявлено, что большинство пациенток 42 (68%) указывали усиление зуда во время сна, после водных процедур и полового акта. Обращает особое внимание, что практически все женщины 56 (90%) указывали на обострение всех клинических проявлений (рецидивирования) в предменструальный период, за 2–4 дня до ожидаемой менструации.

В связи с этим решено провести лечение в группе у пациенток с рецидивированием, связанным с циклическими

колебаниями гормонального уровня (основная группа) в предменструальный период за пять дней до предполагаемой даты начала менструации по одной капсуле два раза в день три дня в течение трех последовательных циклов. В группе сравнения лечение проводилось также три дня по одной капсуле два раза в день три последовательных месяца без учета дней менструального цикла.

При объективном осмотре до проведения лечения у пациенток обеих групп обращали на себя внимание слабая гиперемия и инфильтрация слизистых оболочек, скудные беловатые пленки в виде вкраплений и островков, сухость слизистой малых и больших половых губ, слизистые оболочки их выглядели атрофичными. У двух пациенток, имеющих длительный рецидивирующий ВВК (более пяти лет), отмечался кандидоз паховых складок и промежности.

Диагноз кандидоза установлен на основании наличия клинических проявлений и обнаружения в вагинальном отделяемом более 10^3 КОЕ/мл дрожжеподобных грибов у всех 62 пациенток.

Выявлено, что у подавляющего числа пациенток с рецидивирующим кандидозом у 54 (87,5%) показатели нормальной микрофлоры были существенно снижены (число лактобактерий не превышало 10^2 КОЕ/мл).

Наряду с этим у всех обследованных женщин определялась сопутствующая условно патогенная или патогенная бактериальная микрофлора (табл. 1).

Чаще всего высевался условно патогенный эпидермальный стафилококк — у 26 пациенток (41,7%), у 4 (6,5%) определялся патогенный золотистый стафилококк, и у одной (1,6%) — патогенный стрептококк (*S. pyogenes*). Условно патогенные

Таблица 1
Видовой состав бактериальной микрофлоры влагалища у больных рецидивирующим кандидозом

| № | Микроорганизм | Количество больных, абс. число | Процент |
|-------|-----------------------------|--------------------------------|---------|
| 1. | <i>S. epidermidis</i> | 28 | 45,0 |
| 2. | <i>S. aureus</i> | 6 | 9,7 |
| 3. | <i>S. pyogenes</i> | 2 | 3,2 |
| 4. | <i>E. coli</i> | 28 | 45,0 |
| 5. | <i>K. pneumoniae</i> | 2 | 3,2 |
| 6. | <i>Proteus spp.</i> | 2 | 3,2 |
| 7. | <i>P. aeruginosa</i> | 2 | 3,2 |
| 8. | <i>Cardnerela vaginalis</i> | 8 | 13,0 |
| 9. | <i>Candida</i> | 62 | 100 |
| Всего | | 62 | 100 |

Таблица 2
Клинические проявления до и после лечения в обследуемых группах

| № | Клинические проявления | Основная группа (n = 32) | | Группа сравнения (n = 30) | |
|----|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | | До лечения, абс. (%) | После лечения, абс. (%) | До лечения, абс. (%) | После лечения, абс. (%) |
| 1. | Зуд | 30 (94,%) | 2 (6%) | 29 (96,6%) | 1 (3,3%) |
| 2. | Выделения из половых путей | 31 (91,0%) | 1 (3%) | 28 (93,4%) | 3 (9,9%) |
| 3. | Дискомфорт | 28 (87,5%) | 1 (3%) | 27 (90,0%) | 4 (13,3%) |
| 4. | Распирание в области промежности | 20 (62,5%) | Нет | 19 (63,3) | 1 (3,3%) |
| 5. | Болезненные ощущения при ходьбе | 11 (34,4%) | Нет | 10 (33,3%) | Нет |
| 6. | Диспареуния | 13 (40,6%) | Нет | 14 (46,7%) | 1 (3,3%) |

Таблица 3
Эффективность предлагаемой оптимизированной схемы лечения рецидивирующего ВВК

| Критерий эффективности | Основная группа, n = 32 | Группа сравнения, n = 30 |
|------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Визит 2 (3 месяца после лечения) | | |
| Отсутствие эффекта от терапии | 1 (3,1%) | 2 (6,6%) |
| Улучшение | 3 (12,5%) | 4 (13,3%) |
| Полное выздоровление | 28 (87,2%) | 24 (80,0%) |
| Визит 3 (6 месяцев после лечения) | | |
| Отсутствие эффекта от терапии | 1 (3,1%) | 3 (9,9%) |
| Улучшение | 2 (6,6%) | 3 (9,9%) |
| Полное выздоровление | 29 (90,6%) | 24 (80,0%) |
| Рецидив | 1 (3,1%) | 3 (9,9%) |
| Эффективность | 31 (96,6%) | 27 (90,0%) |

представители кишечной группы (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*) были идентифицированы у 13 больных (21,0%), у 2 женщин (3,2%) из влагалища выделена синегнойная палочка.

Эффективность лечения вульвовагинального кандидоза устанавливали на основании результатов клинико-лабораторных тестов через 6 недель и через 3 месяца после окончания терапии.

Улучшение состояния большинства пациенток отметили уже на 3–4-й день от начала лечения: уменьшилось количество выделений, а также зуд, жжение в области гениталий. Анализ результатов клинико-микробиологического обследования, проведенного через три месяца (визит № 2) после завершения лечения у больных с хроническим вульвовагинальным кандидозом, позволил диагностировать клиническое выздоровление и элиминацию *C. albicans* у 94,6% пациенток основной группы и у 88,0% в группе сравнения.

В ходе исследования было установлено, что дрожжевые грибы в небольшом количестве (10^1 – 10^2 КОЕ/мл) высевались у 2 из 32 женщин (5,4%) с рецидивирующим кандидозом в основной группе, у остальных бактериологическое исследование на грибы роста не дало. Побочных явлений не наблюдалось.

Показано, что после проведенного лечения количественные показатели бактериальной микрофлоры достоверно снижались, что сопровождалось возрастанием во влагалище количества лактобактерий, при этом клинические проявления кандидоза, как правило, отсутствовали или были минимальными.

При очередном контрольном обследовании (визит № 2) через три месяца после завершения лечения у 57 (91,9%) пациенток обеих групп наблюдались микологическая санация и полное клиническое выздоровление. Однако в основной группе эффективность терапии оказалась выше и составила 93,8%.

Выводы

Учитывая высокую эффективность орунгамина в обеих группах, малую токсичность, минимум побочных реакций, быстроту купирования симптомов, удобство применения, данные схемы терапии можно рекомендовать для лечения хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у небеременных и некормящих женщин.

Однако схема лечения хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита в предменструальном периоде является наиболее эффективной, так как позволяет в 96,6% случаев предотвратить рецидив инфекции.

Список литературы

1. Байрамова Г. Р., Прилепская В. Н. Кандидозная инфекция в акушерстве и гинекологии // *Provisorium*. — Том 1. — № 3. 2002. — С. 20–21.
2. Дикке Г. Б. Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение // *Доктор.Ру*. 2018. № 6 (150). С. 26–29.
3. CDC. Vulvovaginal Candidiasis: 2015 sexually transmitted diseases treatment guidelines. — URL: www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm.
4. Denning D., Kneale M., Rautemaa-Richardson R. et al. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: A systemic review // *Lancet. Infect. Dis.* 2018.
5. Safavieh M., Coarse C., Esiobi N. et al. Advances in Candida detection platforms for clinical and point-of-care applications // *Crit. Rev. Biotechnol.* 2017. Vol. 37. № 4. P. 441–458. [PMID: 27093473].
6. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int. J. STD. AIDS*. 2018. [Epub ahead of print] [PMID: 30049258].
7. Vulvovaginal Candidiasis: 2015 sexually transmitted diseases treatment guidelines. — URL: www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm.
8. Lamont R. F., Sobel J. D., Akins R. A., Hassan S. S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J. P. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 118 (5): 533–49. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
9. Mardh PA, Tchoudomirova K, Elshibly S, Hellberg D. Symptoms and signs in single and mixed genital infections. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 63: 145–152.
10. Павлович С. А. Микробиология с вирусологией и иммунологией / С. А. Павлович. — Минск: «Высшая школа». — 2005. — С. 754–756.
11. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Котельникова А. В. Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения // *Доктор.Ру*. 2018. № 6 (150). С. 30–33.
12. Петерсен Э. Э.; Прилепская В. Н., ред. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 352 с.
13. Sharma JB, Buckshee K, Gulati N. Oral ketoconazole and miconazole vaginal pessary treatment for vaginal candidosis. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1991; 31: 276–278.
14. Sobel JD, Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Clin Micro bio* 1996; 34: 2497–9.
15. Kukner S, Ergin T, Cicek N, Ugur M, Yesilyurt H, Gokmen J. Treatment of vaginitis. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 52: 43–47.
16. Тихомиров А. А., Олейник Ч. Г. Современное лечение кандидозного вульвовагинита. «РМЖ» № 62001 с. 227.
17. Л. В. Ткаченко, Н. Д. Углова, С. И. Жукова Эффективные схемы лечения острого и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита // *РМЖ*, том 11, № 16, 2003.

Для цитирования. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Богатырева Л. Н., Гриценко И. А. Оптимизация схем лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита // *Медицинский алфавит*. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 2. — 14 (389). — С. 27–30.



Оценка эффективности прерывания беременности в поздние сроки комбинированным способом при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью

Е. Н. Кравченко, д.м.н., проф., зав. кафедрой
Е. В. Коломбет, аспирант
Л. В. Куклина, к.м.н., ассистент

Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Evaluation of effectiveness of termination of pregnancy in later stages of combined method with congenital malformations of fetus, incompatible with life

E. N. Kravchenko, E. V. Kolombet, L. V. Kuklina
 Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность прерывания беременности в поздние сроки комбинированным способом при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью. В проспективном исследовании участвовало 195 беременных, разделенных на две группы. Основную группу составили 98 женщин, которым проведено прерывание беременности в поздние сроки следующим комбинированным методом. Группа сравнения — 97 женщин, прерывание беременности проводилось по схеме ВОЗ. Эффективность комбинированного метода прерывания в поздние сроки беременности в основной группе составила 99,0 и 96,9% — в группе сравнения.

Ключевые слова: поздний индуцированный аборт, врожденные пороки развития плода, гистерография, степень зрелости шейки матки.

Summary

Objective: to evaluate the effectiveness of termination of pregnancy in the later stages of a combined method for congenital malformations of the fetus, incompatible with life. The prospective study involved 195 pregnant women, divided into two groups. The main group consisted of 98 women who underwent termination of pregnancy in the later periods by the following combined method. The comparison group included 97 women, abortion was carried out according to the WHO scheme. The effectiveness of the combined method of termination in late pregnancy in the main group was 99.0% and 96.9% in the comparison group.

Key words: late induced abortion, congenital malformations of fetus, hystero-graphy, degree of maturity of cervix.

Одной из наиболее важных проблем современного здравоохранения является сохранение репродуктивного здоровья женщин. Искусственное прерывание беременности является одним из наиболее значимых медико-социальных факторов, оказывающих негативное влияние на репродуктивную функцию женщин [1–3]. Осложнения абортов в любом триместре приводят к серьезным нарушениям репродуктивного здоровья женщин и обуславливают гинекологические заболевания, эндокринные нарушения, бесплодие, невынашивание беременности и в исключительных случаях материнскую смерть. Внедрение в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов «безопасных» абортов, особенно в поздние сроки гестации, а также выработка и принятие эффективных мер, направленных на сохранение и улучшение репродуктивного потенциала нации, являются актуальной проблемой [4–5]. Особое место в структуре показаний к проведению поздних абортов имеют врожденные пороки развития (ВПР) плода. При диагностике у плода ВПР, несовместимого с жизнью, или наличии сочетанных пороков с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья, при ВПР, приводящих к стойкой потере функций организма вследствие тяжести и объема поражения при отсутствии методов эффективного лечения, женщине предоставляется информация о возможности искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям.

Проблема прерывания беременности в поздние сроки по медицинским показаниям актуальна еще и потому, что на их долю приходится около 20% от общего числа абортов, а количество осложнений возрастает в несколько раз при прерывании беременности во втором триместре по сравнению с первым [4]. Безусловно, усовершенствование методов диагностики ВПР плода влечет за собой увеличение количества абортов во втором триместре беременности и, следовательно, требует более совершенной методики прерывания беременности в поздние сроки по медицинским показаниям со стороны плода для уменьшения количества гинекологических осложнений и репродуктивных потерь в будущем [6].

Цель исследования: оценить эффективность прерывания беременности в поздние сроки комбинированным способом при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью.

Материал и методы исследования

Под проспективным наблюдением было 195 беременных, разделенных на две группы. Основную, вторую группу, составили 98 женщин, которым проведено прерывание беременности в поздние сроки следующим комбинированным методом: мифепристон назначался в дозе

200 мг однократно внутрь. Через 24 часа в цервикальный канал вводился гигроскопичный расширитель дилапан.

Если элиминация плода не происходила через 3–4 часа, назначался мизопростол в дозе 200–400 мкг. При отсутствии эффекта мизопростол повторялся в дозе 200–400 мкг. Группа сравнения — 97 женщин, прерывание беременности проводилось по схеме ВОЗ: мифепристон 200 мг орально, мизопростол 800 мкг вагинально или 400 мкг внутрь через 36–48 часов и далее по 400 мкг вагинально.

Критерии включения: пациентки, которым дано заключение консилиума врачей для прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода в сроки гестации 18–21 неделя согласно приказам МЗСР РФ № 736 от 03.12.2007 и № 572н от 01.11.2012. Получение информированного согласия женщин. Критерии исключения: сроки беременности до 18 или после 22 недель; отсутствие медицинских показаний, а именно врожденных пороков развития плода, несовместимых с жизнью, согласно приказам МЗСР РФ № 736 от 03.12.2007 и № 572н от 01.11.2012 для прерывания беременности в сроки 18–21 неделя 6 дней; противопоказания для прерывания беременности в сроки гестации 18–21 неделя 6 дней через естественные родовые пути (полное или краевое предлежание плаценты, кровотечение, несостоятельность рубца на матке после операции кесарева сечения, миомэктомии, перфорации матки, удаления рудиментарного рога, иссечения угла матки при трубной беременности, два рубца и более на матке, препятствие со стороны родовых путей для индуцированного позднего выкидыша, выраженные рубцовые сужения шейки матки и стенок влагалища, злокачественные новообразования, множественная миома матки, особенно с наличием крупных узлов, пересадка почки в анамнезе); надпочечниковая недостаточность, длительное применение ГКС, острая или хроническая почечная недостаточность, острая или хроническая печеночная недостаточность, порфирия, миома матки больших размеров, нарушения гемостаза (в том числе предшествующая терапия антикоагулянтами), воспалительные заболевания женских половых органов, тяжелая экстрагенитальная патология, курящие женщины старше 35 лет (без консультации терапевта), повышенная чувствительность к компонентам препаратов, используемых для индуцированного позднего выкидыша, шесть и более доношенных беременностей в анамнезе; искусственное прерывание беременности не проводилось при наличии острых инфекционных заболеваний и острых воспалительных процессов любой локализации, включая женские половые органы. Прерывание беременности проводилось после излечения указанных заболеваний; у пациенток с миомой матки, являющейся фактором риска развития кровотечения при медикаментозном аборте, проводился индивидуальный подход: если доминантный миоматозный узел не превышал 4 см, узлы не деформировали полость матки, то проведение медикаментозного аборта считали возможным; курящие женщины старше 35 лет входили

ли в группу риска сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем была необходима дополнительная консультация терапевта для исключения противопоказаний к проведению медикаментозного аборта; женщины с длительным приемом гормональных контрацептивов на прегравидарном этапе, способствующим увеличению риска нарушения свертывания крови, дополнительно проходили исследование гемостаза.

В соответствии с приказом МЗ РФ 572-н от 01.11.2012 «Порядок оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» беременным женщинам согласно приложению 1, п. 107 искусственное прерывание беременности в зависимости от срока беременности, показаний и противопоказаний проводилось с использованием медикаментозного метода на основании информированного добровольного согласия женщины. При медикаментозном методе прерывания беременности использовались лекарственные средства, зарегистрированные на территории РФ в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов. Комиссия рассматривала письменное заявление женщины, заключение врача — акушера-гинеколога о сроке беременности, медицинскую документацию, подтверждающую наличие ВПР плода. Искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям при сроке до 21 недели 6 дней беременности проводилось в условиях гинекологического отделения акушерского стационара, имеющего возможность оказания специализированной (в том числе реанимационной) помощи женщине с предварительным обследованием в объеме, предусмотриваемом вышеуказанным приказом.

Контроль опорожнения полости матки осуществлялся путем визуализации удаленных тканей. При наличии признаков неполного аборта и (или) обнаружении остатков плодного яйца независимо от примененного метода искусственного прерывания беременности проводилась вакуумная аспирация или кюретаж. После выделения плаценты проводился ее осмотр с целью определения целостности. При проведении медикаментозного аборта антибиотикопрофилактика проводилась при высоком риске возникновения воспалительных заболеваний.

Искусственное прерывание беременности осуществлялось с обязательным обезболиванием на основе информированного добровольного согласия женщины. После искусственного прерывания беременности женщинам с резус-отрицательной принадлежностью крови независимо от метода прерывания беременности проводилась иммунизация иммуноглобулином антирезус Rho (D) человека в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Иммуноглобулин анти-D вводили инъекционно несенсибилизированным Rh-D-отрицательным женщинам в течение 72 часов после произошедшего индуцированного аборта.

После искусственного прерывания беременности с каждой женщиной проводилось консультирование, в процессе которого обсуждались признаки осложнений, при которых женщина обязана незамедлительно обратиться

к врачу, предоставлялись рекомендации о режиме, гигиенических мероприятиях, а также по предупреждению абортот и необходимости сохранения и вынашивания следующей беременности. После искусственного прерывания беременности контрольный осмотр врача — акушера-гинеколога при отсутствии жалоб проводился через 9–15 дней.

Для объективной оценки сократительной деятельности матки во время индуцированного выкидыша, оценки ее эффективности, определения начала схваток, выявления аномалий сократительной деятельности в процессе позднего аборта производили запись сократительной активности матки с помощью наружной гистерографии (токографии) с применением чувствительного тензометрического датчика (аппарат КТГ Dixon Overtone 6200).

Анализ сократительной деятельности матки в исследуемых группах проводился по методу А. З. Хасина [7] путем вычисления эффективности сократительной деятельности по формуле

$$E = \sum A \times r/t,$$

где E — эффективность сократительной деятельности матки (у.е.); \sum — математический знак суммы; A — амплитуда единичного сокращения (мм); r — продолжительность схватки (с); t — время анализируемого периода (с).

Ввиду того что на показания аппарата влияют толщина подкожного жирового слоя, напряжение кожи, смещение и ротация матки, место прикрепления плаценты, ограниченность поведения женщины, токография проводилась не всем исследуемым пациенткам. Анализ сократительной деятельности матки проведен у 40 женщин в каждой группе.

Оценка степени зрелости шейки матки проводилась по Бишопу (E. H. Bishop, 1964): определяли положение шейки матки по отношению к крестцу, длину и консистенцию шейки матки, открытие наружного зева, расположение предлежащей части. При оценке 0–5 баллов шейку матки считали незрелой, если сумма баллов более 10 — шейка матки зрелая. Полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью непараметрических методов. Для выявления статистически значимых различий использовался критерий χ^2 . Разницу считали достоверной, если вероятность возможной ошибки (p) была менее 0,05. Перед каждым вычислением достоверности различий между количественными признаками, а также для выбора критерия корреляции количественных признаков оценивали нормальность их распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае ненормального распределения количествен-

ных признаков или неравенстве дисперсий применялся U-критерий Манна-Уитни. Для факторов, имеющих биномиальное распределение, дополнительно были рассчитаны 95-процентные доверительные интервалы.

Результаты исследования

Анализ показал, что пациентки обеих групп были идентичны по возрасту, особенностям менструальной функции, наличию экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, паритету. Продолжительность времени от начала применения метода до начала сократительной деятельности матки в основной группе была меньше, чем в группе сравнения (табл. 1). Так, до 12 часов началась сократительная деятельность матки у 18 (18,4%) женщин основной группы, у 1 (1,0%; $\chi^2 = 14,747$; p = 0,000) группы сравнения. Продолжительность времени от начала применения метода до начала сократительной деятельности матки от 13 до 24 часов была у 45 (45,9%) беременных основной группы и у 5 (5,2%) группы сравнения ($\chi^2 = 39,780$; p = 0,000), от 25 до 48 часов — у 33 (33,7%) и 49 (50,5%; $\chi^2 = 5,002$; p = 0,025), от 49 до 72 часов — у 2 (2,0%) и 42 (43,3%; $\chi^2 = 45,160$; p = 0,000) соответственно исследуемым группам. Эффективность применяемых методов прерывания в поздние сроки беременности не имела достоверных различий и составила 99,0% (97 женщин) в основной группе и 96,9% (94) в группе сравнения ($\chi^2 = 0,266$; p = 0,606).

Продолжительность прерывания беременности (время от начала регулярной сократительной деятельности матки по элиминации плода) до 3 часов у женщин основной группы была зафиксирована в 12,2% наблюдений, в группе сравнения — в 1,0% ($\chi^2 = 8,132$; p = 0,004; табл. 2). Продолжительность индукции свыше 3–4 часов по группам не имела достоверных различий. Так, в основной группе аборт длился 3–4 часа в 69,4% наблюдений, в группе сравнения — 65,9% ($\chi^2 = 0,127$; p = 0,722), 5–6 часов — соответственно 16,3 и 20,4% ($\chi^2 = 0,346$; p = 0,557), 7–8 часов — 1,0 и 9,0% ($\chi^2 = 5,241$; p = 0,022), свыше 8 часов — 1,0% и 3,1% соответственно в группах А и Б. В обеих группах были женщины, у которых аборт не произошел после применения вышеуказанных схем: в основной группе — 1 женщина (1,0%), в группе сравнения — 4 (4,1%; $\chi^2 = 0,842$; p = 0,359). При влагалитном исследовании динамика раскрытия шейки матки была признана неудовлетворительной: цервикальный канал был проходим лишь для 1–2 исследуемых пальцев. В этих наблюдениях применили сле-

Таблица 1
Продолжительность времени от начала применения метода до начала сократительной деятельности матки

| Группы пациенток | Продолжительность времени | | | |
|--------------------|---------------------------|------------|--------------|------------|
| | До 12 часов | 13–24 часа | 25–48 часа | 49–72 часа |
| Основная (n = 98) | 18 (18,4%) | 45 (45,9%) | 33 (33,7%) | 2 (2,0%) |
| Сравнения (n = 97) | 1 (1,0%) | 5 (5,2%) | 49 (50,5%) | 42 (43,3%) |
| p* | 0,000 | 0,000 | 0,025 | 0,000 |

Примечание: * — статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Таблица 2
Продолжительность прерывания беременности

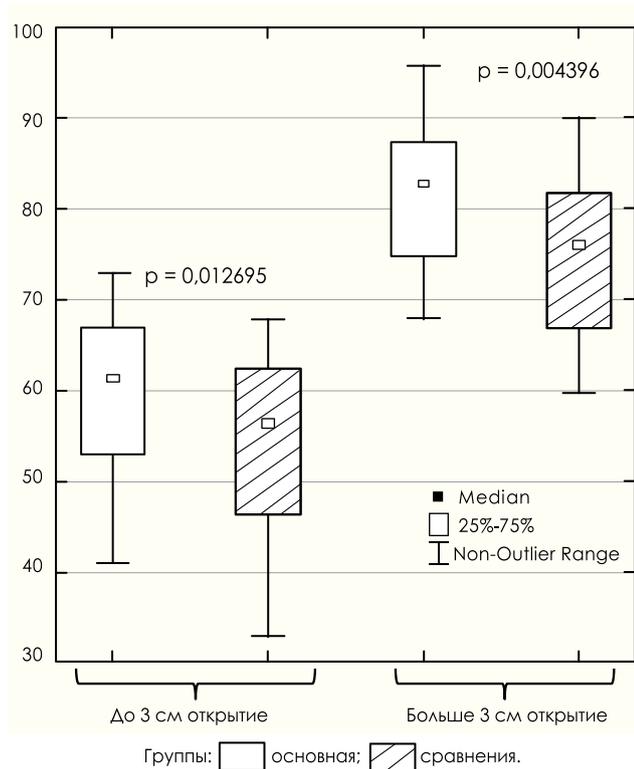
| Группы пациенток | Продолжительность аборта | | | | |
|--------------------|--------------------------|--------------|--------------|-----------|---------------|
| | До 3 часов | 3–4 часа | 5–6 часов | 7–8 часов | Свыше 8 часов |
| Основная (n = 98) | 12 (12,2%) | 68 (69,4%) | 16 (16,3%) | 1 (1,0%) | 1 (1,0%) |
| Сравнения (n = 97) | 1 (1,0%) | 64 (65,9%) | 20 (20,4%) | 9 (9,3%) | 3 (3,1%) |
| p^* | 0,004 | 0,722 | 0,557 | 0,022 | 0,606 |

Примечание: * — статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Таблица 3
Особенности сократительной деятельности матки

| Параметры | Основная группа, $M \pm \delta$ | Группа сравнения, $M \pm \delta$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Сократительная деятельность матки в первые 2–3 часа после начала индукции выкидыша (у.е.) | 22,2 ± 16,4 | 23,9 ± 15,6 |
| Сократительная деятельность матки через 3 часа после начала схваток (у.е.) | 37,5 ± 12,3 | 59,6 ± 11,7 |
| Сократительная деятельность матки через 6 часов после начала схваток (у.е.) | 58,6 ± 9,8 | 62,2 ± 8,4 |

Примечание: достоверных различий в продолжительности сократительной деятельности матки в исследуемых группах не выявлено.



Примечание: P — различия статистически значимые с группой сравнения

Рисунок 1. Амплитуда маточных схваток в исследуемых группах.

дующую методику: если аборт не происходил в течение 24 часов, мифепристон вводился повторно, после чего также повторно вводился мизопростол. Аборт у этих пациенток произошел в течение вторых суток.

При анализе сократительной деятельности матки (на основе гистерограмм) в основной группе обращают на себя внимание следующие особенности (табл. 3): в первые 2–3 часа после начала индукции выкидыша маточная активность невысокая ($22,5 \pm 16,1$ у.е.), однако уже

по истечении 6 часов сократительная активность матки увеличилась в 1,5 раза, через 8 часов — в 2,5–3,0 раза.

Характер сократительной деятельности (амплитуда и продолжительность маточных сокращений), оцененный с помощью наружной гистерографии, представлен на графиках в рис. 1 и 2. Амплитуда маточных схваток была большей в основной группе ($p = 0,004$), чем в группе сравнения. Продолжительность маточных сокращений была больше в основной группе ($p = 0,010$), чем в группе сравнения.

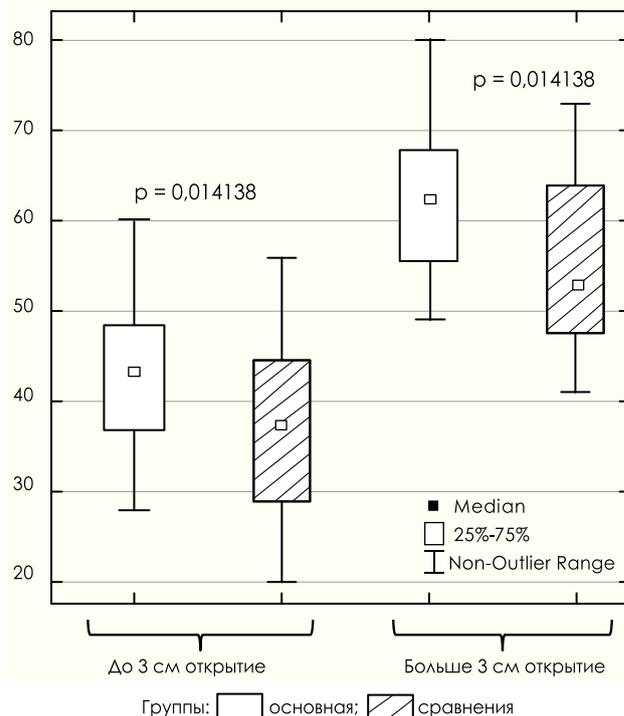
Оценка степени зрелости производилась до и после подготовки шейки матки к позднему аборту. До начала подготовки к родам шейка матки индексом Бишопа оценивалась как незрелая в обеих группах. После проведения подготовки состояние шейки матки по индексу Бишопа оценено как готовое к ее раскрытию в основной группе, в группе сравнения — выявлена недостаточная готовность шейки матки к индукции. При осмотре родовых путей в динамике через 6 часов шейка матки достигла «зрелости» у 84 пациенток (90,3%) с последующим развитием спонтанной родовой деятельности. Не удалось добиться достаточной «зрелости» родовых путей у 9 (9,7%) беременных. Элиминация плода произошла через естественные родовые пути у подавляющего большинства женщин (95,7%).

Динамика индекса Бишопа была более выраженной в основной группе с применением комбинированного способа, менее — в группе сравнения ($p = 0,000$; рис. 3).

Осложнения позднего аборта (ПОНРП, патологическая кровопотеря, эндометрит, субинволюция матки, гематометра, разрыв шейки матки) достоверно чаще наблюдались в группе сравнения. Так, в основной группе отмечены осложнения в 8,2% наблюдений, в группе сравнения — в 26,8% ($\chi^2 = 10,508$; $p = 0,001$). Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты наблюдалась у 1 (1,0%) беременной основной группы и у 4 (4,1%; $\chi^2 = 0,842$; $p = 0,359$) группы сравнения. Патологическая

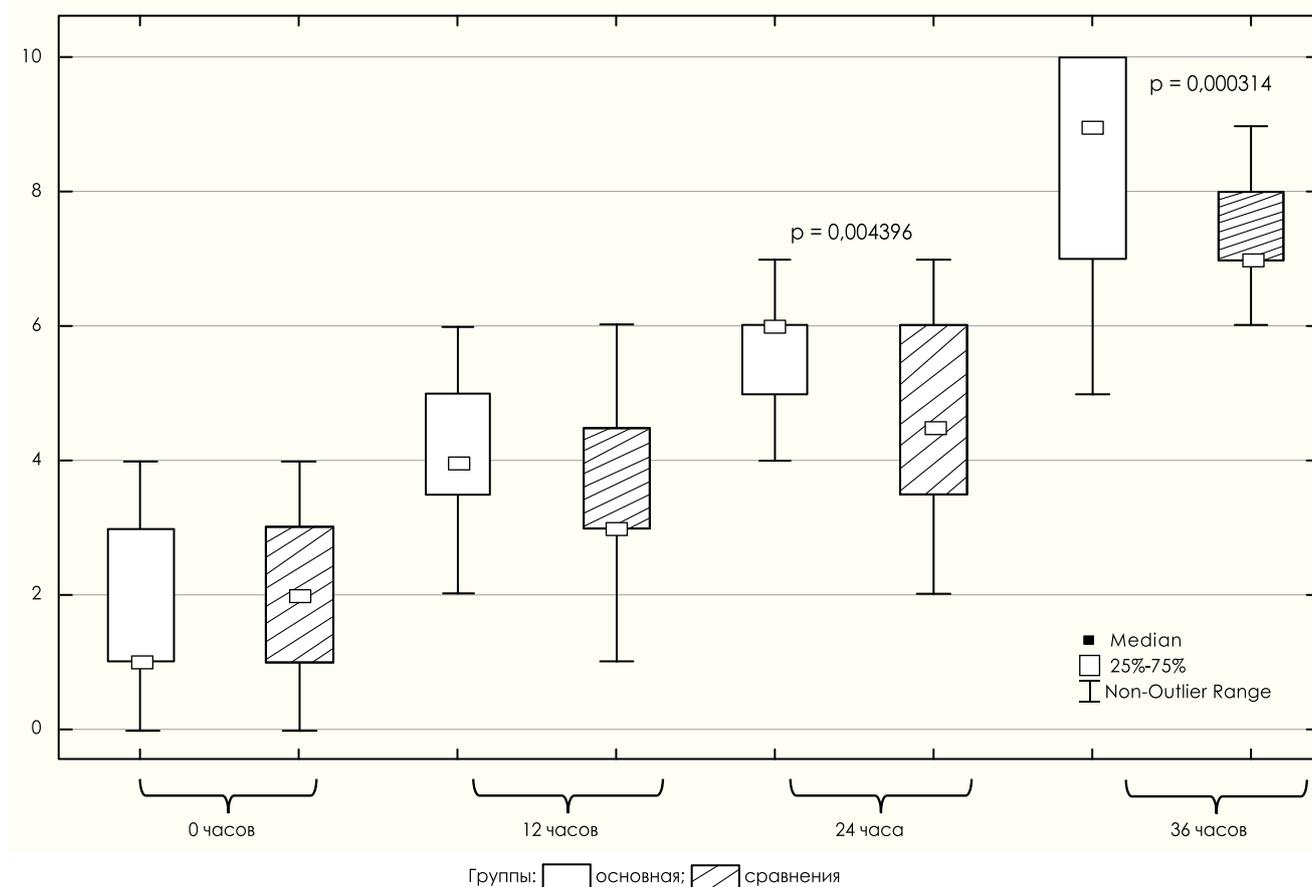
кровопотеря (более 400 мл) определялась у 1 (1,0%) женщины основной группы и у 4 (4,1%; $\chi^2 = 0,842$; $p = 0,359$) — группы сравнения. Эндометрит в послеабортном периоде развился у 1 (1,0%) наблюдаемой основной группы и у 3 (3,1%; $\chi^2 = 0,266$; $p = 0,606$) группы сравнения. Субинволюция матки была выявлена у 1 (1,0%) женщины и у 5 (5,2%; $\chi^2 = 1,580$; $p = 0,209$) соответственно наблюдаемым группам. Гематометра диагностирована у 2 (2,0%) пациенток основной группы и у 3 (3,1%; $\chi^2 = 0,000$; $p = 0,991$) группы сравнения. Разрыв шейки матки произошел у 2 (2,0%) наблюдаемых основной группы и у 7 (7,2%; $\chi^2 = 1,907$; $p = 0,167$) группы сравнения.

Большая доля осложнений в группе сравнения, очевидно, связана с большими дозами простагландина E1, более частым развитием нежелательных явлений при применении значительных доз препарата, более частым использованием с целью обезболивания НПВП, являющихся ингибиторами синтеза эндогенных простагландинов, что и обусловило развитие осложнений позднего индуцированного аборта. В то же время продолжительность индукции до трех часов у беременных основной группы наблюдалась значительно чаще. Исследование показало, что чем меньше время от начала проведения индукции до самой элиминации плода, тем реже развиваются осложнения. Так, в группе пациенток, продолжительность индукции у которых составляла менее 3 часов (в основной группе это в 12,2% наблюдений), осложнений позднего аборта не наблюдалось.



Примечание: P — различия статистически значимые с группой сравнения

Рисунок 2. Продолжительность маточных схваток.



Примечание: P — различия статистически значимые с группой сравнения

Рисунок 3. Динамика раскрытия шейки матки по Бишопу.

После медикаментозного аборта во втором триместре рутинное хирургическое выскабливание полости матки не требуется [2]. Его следует проводить лишь в случае, когда имеются клинические признаки неполного аборта. Выскабливание полости матки проводилось в связи с развившимися осложнениями: патологической кровопотерей и гематометрой без достоверных различий.

Таким образом, эффективность комбинированного метода прерывания в поздние сроки беременности в основной группе составила 99,0% и 96,9 — в группе сравнения. Преимуществами метода подготовки шейки матки в сочетании с ламинариями была меньшая продолжительность времени от начала применения метода до СДМ в первой группе, чем во второй, что связано с дополнительным механическим воздействием ламинариев на шейку матки. Продолжительность индукции до 3 часов у беременных основной группы была зафиксирована в 12,2% наблюдений, в группе сравнения — в 1,0%. С уменьшением продолжительности времени от начала применения метода до индукции позднего индуцированного выкидыша в обеих группах наблюдалось снижение числа осложнений. Наибольшее число осложнений выявлено у женщин, у которых длительность позднего индуцированного аборта составила 24 часа и более. Показателем неэффективности метода считалось оперативное (малое кесарево сечение) прерывание беременности по поводу ПОНРП (развившейся на фоне стимуляции сократительной деятельности матки) или

отсутствия эффекта от применяемого метода более 72 часов. Преимуществами метода подготовки шейки матки в сочетании с ламинариями была меньшая продолжительность времени от начала применения метода до начала сократительной деятельности матки в основной группе, чем в группе с использованием лишь медикаментозных средств, что связано с дополнительным механическим воздействием ламинариев на шейку матки.

Список литературы

1. Государственная политика в области охраны здоровья матери и ребенка — долгосрочные перспективы развития / Г.Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 5. — С. 4–9.
2. Давыденко Н.Б. Прерывание беременности, как причина материнской смертности в Уральском федеральном округе / Н.Б. Давыденко, Г.Б. Мальгина, Н.В. Башмакова // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 9. — С. 79–84.
3. Дикке Г.Б. Современные методы прерывания беременности в поздние сроки / Г.Б. Дикке, И.В. Сахаудинова // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 1. — С. 83–88.
4. Кравченко Е.Н. Поздний индуцированный аборт при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью / Е.Н. Кравченко, Е.В. Коломбет // Гинекология. — 2016. — Т. 18, № 5. — С. 44–49.
5. Медикаментозное завершение беременности в сроки от 12 до 22 недель: показания, методы и результаты / Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 4. — С. 11–15.
6. Нежелательная беременность и вынужденные аборты: современные методы прерывания беременности // Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. — Москва, 2014. — С. 607–627.
7. Хасин А.З., Компьютерная кардиотокография в родах / А.З. Хасин, Л.А. Хасин // Новые информационные технологии в науке, образовании, медицине и бизнесе: тез. докл. XXI Междунар. конф. — Крым, Гурзуф, 1994. — С. 48.

Для цитирования. Кравченко Е.Н., Коломбет Е.В., Куклина Л.В. Оценка эффективности прерывания беременности в поздние сроки комбинированным способом при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 2. — 14 (389). — С. 31–36.



ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ

«РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ»

2019



***Предварительные даты:**

САРАТОВ – 28 августа, **ПЕРМЬ** – 17 сентября,
КРАСНОЯРСК – 2 октября, **ХАБАРОВСК** – 4 октября,
ЧЕЛЯБИНСК – 15 октября, **ЕКАТЕРИНБУРГ** – 16 октября,
ТЮМЕНЬ – 23 октября, **СУРГУТ** – 25 октября,
САМАРА – 29 октября, **КАЗАНЬ** – 31 октября,
НОВОСИБИРСК – 12 ноября, **ОМСК** – 13 ноября,
КРАСНОДАР – 18 декабря

* Возможны изменения.

Лекторы проекта:

КУЗНЕЦОВА ИРИНА ВСЕВОЛОДОВНА, д.м.н., профессор. Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

ТИХОМИРОВ АЛЕКСАНДР ЛЕОНИДОВИЧ, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач РФ, лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники, президент МИОМИ

ШИХ ЕВГЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА, д.м.н., профессор, директор Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

БУРЧАКОВ ДЕНИС ИГОРЕВИЧ, врач-эндокринолог, сомнолог, доцент кафедры эндокринологии НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа»

ОРГАНИЗАТОРЫ:



АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА»



МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ОБЩЕСТВО
ЖЕНЩИНЫ МАТКИ

**ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
ОРГАНИЗАТОР:**



МОСКОВСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР

Все дороги
ведут в Сочи!

Ждём!

12

-Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР

СОЧИ – СЕНТЯБРЬ

«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии»

7-10 сентября 2019 года



StatusPraesens
profmedia

ЖЕМЧУЖИНА
ГРАНД-ОТЕЛЬ

Зимний театр

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
Зимний театр и гранд-отель «Жемчужина»

+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru

vk.com/praesens

facebook.com/stpraesens

instagram.com/statuspraesens

Гормональная терапия у женщин с миомой матки в пери- и постменопаузе: безопасно ли это? (Обзор литературы)

Я.З. Зайдиева, д.м.н., проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Hormone therapy in menopausal women with fibroids: is it safe? (Literature review)

Ya.Z. Zaydieva

Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является эффективным методом лечения женщин в пери- и постменопаузе, хотя есть данные, что длительное использование гормональной терапии связано с значительным повышением риска рака молочной железы, тромбоэмболии и инсульта. Данные обзора литературы, которые оценивают эффект МГТ на размер и объем бессимптомных миом матки у женщин в пери- и постменопаузе, противоречивы. Некоторые исследования связывают увеличение размеров ранее существующих и формирование новых миом с более высокими дозами прогестогенов в комбинированной (эстроген + прогестоген) терапии. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена, обладающие тканеспецифическими эстрогенными агонистическими и антагонистическими эффектами, такие как ралоксифен, имеют благоприятный клинический профиль и могут быть вариантом лечения женщин с бессимптомными миомами матки.

Ключевые слова: миомы матки, гормональная терапия, менопауза, селективные модуляторы рецепторов эстрогена.

Summary

Hormone therapy is an effective treatment option for menopausal women, although prolonged use of hormone therapy is associated with a slightly increased risk of breast cancer, thromboembolism, and stroke. A literature search for studies evaluating the effects of hormone therapy in menopausal women with asymptomatic fibroids demonstrated variable effects of hormone therapy on the volume and size of the fibroids. Some studies have demonstrated an increase in size of pre-existing asymptomatic fibroids and formation of new fibroids with higher doses of progestogen in combination therapy. Selective estrogen receptor modulators having tissue-specific estrogen agonistic and antagonistic actions such as raloxifene have a favorable clinical profile and may be better alternatives in women with asymptomatic fibroids.

Key words: fibroids, hormone therapy, menopause, selective estrogen receptor modulators.

Менопауза — нормальное физиологическое явление, важный переходный этап в жизни женщин. Было подсчитано, что к 2030 году 1,2 миллиарда женщин во всем мире достигнут менопаузы [1]. Спонтанная менопауза наступает в среднем в 51 год, но может начаться и в возрасте от 40 до 58 лет [2]. Менопаузальный переход дает возможность женщинам и их врачам обсуждать вопросы здоровья и существующие методы лечения, а также ставить цели для продуктивных и здоровых лет после менопаузы. Снижение уровня эстрогенов с возрастом приводит к таким симптомам менопаузы, как вазомоторные (ВМС) и менопаузальные мочеполовые расстройства (ММР), к изменению состояния кожи и волос, прибавке веса, бессоннице, депрессии, потере минеральной плотности костей. ВМС беспокоят в основном во время менопаузального перехода 30–60% женщин и сохраняются в ранней постменопаузе. ММР беспокоят

примерно 60% женщин из числа тех, никогда не получавших гормональную терапию [3]. Поскольку наиболее неприятные симптомы, как считается, связаны со снижением уровня эстрогенов, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) — эффективный вариант лечения, хотя длительная гормональная терапия связана с небольшим повышением риска рака молочной железы, тромбоэмболии и инсульта [4, 5]. К счастью, одним из немногих преимуществ менопаузы является регрессия размеров миомы матки и ее симптомов у женщин в постменопаузе. Однако из-за возможной стимуляции роста миом эстрогеном и прогестогеном вопрос о применении МГТ у женщин в пери- и постменопаузе с бессимптомными миомами остается открытым [5].

Миомы матки и менопаузальная гормональная терапия

В данной статье представлен обзор литературы на тему влияния

менопаузальной гормональной терапии и новых селективных модуляторов рецепторов эстрогена (СМРЭ) у женщин в пери- и постменопаузе с бессимптомными миомами матки.

Эстроген-прогестагенная терапия

Предметом обсуждения является применение МГТ у женщин с миомой матки, так как исследований о влиянии МГТ на миомы матки у женщин в пери- и постменопаузе недостаточно и большинство из них противоречивы. С. Н. Yang и соавт. [14] опубликовали результаты проспективного сравнительного клинического исследования, в котором изучалось влияние 3-летнего применения МГТ на рост миомы матки у 37 женщин в постменопаузе. Методом случайной выборки все участницы получали непрерывный комбинированный режим МГТ: 0,625 мг конъюгированных эквинов эстрогенов (КЭЭ) и 5 мг медроксипрогестерона.

прогестерона ацетата (МПА). Группу контроля составили 35 женщин в постменопаузе с миомой матки, которые не получали МГТ. Объем узлов измерялся аппаратом ультразвуковой диагностики (УЗИ) с использованием трансвагинального датчика исходно, а затем ежегодно в течение 3 лет. Клинически значимый рост миомы был определен как увеличение объема более чем на 25% по сравнению с исходным уровнем. Результаты: объем миомы значительно увеличился после 1 года как в группе принимавших препараты МГТ, так и в группе контроля. Это увеличение продолжалось в течение второго года на фоне МГТ, но не в группе контроля. Тем не менее объемы узлов уменьшились на третьем году до исходных значений в группе контроля. Хотя объем миомы значительно увеличился на третьем году лечения МГТ в сравнении с исходными значениями, различий в объеме миомы со вторым годом не выявлено. В конце третьего года лечения у 1 из 34 и у 3 из 34 женщин объем миомы увеличился более чем на 25% по сравнению с исходным уровнем у больных в группе контроля и на фоне МГТ соответственно. Авторы считают, что МГТ статистически достоверно не увеличивает объем миомы матки.

В проспективном исследовании Colacurci N. *et al.* [13] был изучен эффект непрерывной гормональной терапии трансдермальным пластырем, содержащим 17 β -эстрадиол 0,05 мг в сутки + номегестерола ацетат 5,00 мг в сутки, на размеры миомы и индекс пульсации (ИП) маточных артерий. ИП является переменной, измеряемой при доплеровском исследовании артерий матки, которая отражает сопротивление кровотоку. Обнаружение высокого значения ИП отражает повышенную устойчивость к потоку в маточных артериях. Оценка маточных артерий миомаатозной матки свидетельствует о низком показателе ИП и низком удельном сопротивлении из-за повышенной перфузии [15]. Шестьдесят женщин были рандомизированы в три группы: в группу А вошли 20 женщин, у которых не было миомы

матки, в группе В были 20 женщин с одним бессимптомным узлом миомы менее 3 см, а в группу С попали 20 женщин с одним бессимптомным узлом миомы более 3 см. Из-за повышенного риска кровотечения в исследовании были включены только пациентки с интерстициальным и субсерозным расположением узлов миомы. Средний объем миомы рассчитывался исходно, а УЗИ проводилось каждые три месяца в течение года. ИП маточных артерий были получены с помощью доплеровского анализа, и учитывался самый низкий показатель.

После года гормональной терапии 6 из 8 растущих миом были обнаружены у женщин с миомами с изначальным размером более 3 см, хотя увеличение среднего объема миомы (средний объем 24,14 \pm 20,02 см³, увеличилось до 28,81 \pm 30,02 см³) не было значительным. Исходный ИП маточных артерий у женщин без миом (группа А) был значительно выше, чем в группах В (миомы менее 3 см) и С (миомы более 3 см). Группы В и С были далее разделены на подгруппы В1, В2, С1 и С2 на основании роста миомы в процессе гормонотерапии. Миомы матки в группах В1 и С1 не менялись, тогда как миомы в группах В2 и С2 увеличивались в объеме в процессе гормональной терапии. Исходный уровень ИП в В1 и С1 был выше, чем в В2 и С2. После гормональной терапии ИП в группе С2 (растущие миомы) был значительно ниже, чем ИП в С1 (большие миомы без признаков роста). Таким образом, очень низкий показатель сопротивления в маточных артериях у женщин с миомой матки, по-видимому, указывает на повышенный риск роста узла на фоне гормональной терапии. Таким образом, ИП маточных артерий может служить в качестве инструмента скрининга для того, чтобы определять, какие миомаатозные узлы имеют повышенный риск роста миом на фоне комбинированной (эстроген + прогестин) МГТ. Это исследование классифицировало субъектов исследования на основании исходного размера миом, что привело к выявлению тенденции

к росту миом размером более 3 см у этих больных. Это единственное исследование, в котором ИП маточных артерий рассматривают как инструмент скрининга для выявления миом матки с риском роста при МГТ. Однако для подтверждения или расширения результатов необходимы больший размер выборки и последующее наблюдение в течение более длительного периода времени.

Роль прогестинов

Роль прогестерона (прогестинов) в развитии миомы матки была освещена в исследовании Palomba S. и др. Тридцать женщин в постменопаузе с миомой матки были включены в исследование и получали лечение микронизированным эстрадиолом 2 мг в сутки. Затем эти женщины были рандомизированы в две группы, одна получала медроксипрогестерона ацетат (МПА) в дозах 2,5 мг, другая — 5 мг в день в циклическом режиме в течение 14 дней. Размеры миомы измеряли исходно и после года лечения. После года лечения у женщин, получавших более высокие дозы МПА (5 мг в сутки), наблюдались значительные изменения среднего размера миомы матки по сравнению с исходными значениями (увеличение с 169,7 \pm 85,1 до 201,0 \pm 93,8 мм). У женщин, получавших 2,5 мг МПА, статистически значимого увеличения среднего размера миом матки не наблюдалось [16]. Сила этого исследования включала использование различных доз МПА, увеличение размеров миом при более высоких дозах прогестогена и подчеркнуло основную роль прогестинов в росте миомы. К сожалению, в отсутствие более крупной выборки эффект более высокой дозы МПА на размер миомы остается неопределенным.

Влияние более высоких доз прогестогена на миомы изучалось F. Polatti и др. Для участия в проспективном рандомизированном исследовании, которое длилось в течение 2 лет, были отобраны 240 женщин в постменопаузе. Среди этих женщин у 160, по данным УЗИ, не было миомы, и у 80 женщин при УЗИ были обнаружены ми-

омы матки от 2 до 4 см. Женщины с миомами и без них были рандомизированы в две разные лечебные группы. Женщины в группе А без признаков миомы, по данным УЗИ, получали перорально циклическую комбинацию 2 мг эстрадиола и 1 мг ципротерона ацетата в течение 21 дня. В группе В женщины, у которых не было миомы, получали в циклическом режиме препарат, состоящий из трансдермального эстрадиола 50 мг в день в течение 21 дня и МПА 10 мг перорально с 10-го по 21-й день. Женщины в группах С и D имели ранее существовавшие миомы и их лечили с помощью тех же схем гормональной терапии. Всем женщинам проводили трансвагинальное УЗИ исходно, через 12 и 24 месяца для определения объема миомы и толщины эндометрия. У участниц группы А, не имевших миом и получавших циклический препарат (эстрадиол плюс ципротерон), по прошествии 2 лет исследования не отмечено появление миом, в то время как у женщин без миом, получавших трансдермальный эстрадиол плюс пероральный МПА (группа В), после 12 месяцев наблюдения было отмечено четыре случая развития миом средним размером до $25,4 \pm 1,2$ см³, по данным УЗИ. У женщин с миомами, которые получали перорально эстрадиол + ципротерона ацетат (группа С) было отмечено незначительное увеличение размеров миом после 12 месяцев с $18,60 \pm 1,40$ до $19,20 \pm 1,16$ см³ и на 4,8% после 24 месяцев. У женщин с существовавшими ранее миомами матки, которые получали трансдермальный эстрадиол + пероральный МПА (группа D), был отмечен значительный рост размеров миом на 23,3 и 25,5% (с 19,3 до 23,8 и 24,2 см³) после 12 и 24 месяцев соответственно. Это исследование свидетельствует о негативном действии комбинированной гормональной терапии с повышенной дозировкой прогестина на рост миом [17]. Силу этого исследования обеспечивает большая выборка и рандомизация на четыре подгруппы, позволяющие изучить не только рост ранее существовавших миом, но также заре-

гистрировать формирование новых образований. К сожалению, длительное наблюдение не проводилось. Основным ограничением исследования является использование различных эстрогенных компонентов в двух терапевтических группах, что, возможно, также сыграло определенную роль в различиях характера роста миом в разных группах.

Считается, что размер миомы матки, число рецепторов к эстрогену, дозы эстрогенов, а также пути введения препарата следует учитывать при назначении МГТ. В крупных исследованиях обсуждаются последствия влияния трансдермального эстрогена на рост миомы матки [13, 17]. По данным некоторых из них, размер миомы матки не увеличивается при использовании трансдермального пластыря, содержащего 17 β-эстрадиол. С другой стороны, существуют данные, доказывающие, что размеры миомы матки чаще имеют тенденцию к росту на фоне трансдермального эстрогена в сравнении с группой женщин, принимающих эстроген перорально [23]. Однако в этих исследованиях пока не доказано, что увеличение размера миомы матки обусловлено чрезмерной секрецией эстрогена или прогестогена, поскольку в различных протоколах исследования изучалось влияние перорального или трансдермального непрерывного комбинированного режима МГТ (прогестоген в комбинации с эстрогеном). Sener A. B. и соавт. утверждают, что увеличение размера миомы матки вызвано различными дозами прогестогена (5,0 мг МПА против 2,5 мг), а не различными путями введения эстрогена, так как уровень эстрогенов в крови в обеих группах был одинаковым [43].

Тиболон

Тиболон, хотя и не получил одобрения Управления по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) в Соединенных Штатах, является часто назначаемым лекарством во многих развитых странах для лечения симптомов менопаузы. Он является селективным

регулятором активности эстрогенной ткани, структурно похожим на производные 19-нортестостерона. Тиболон после превращения в печени в активные метаболиты (3α-ОН tibolone, 3β-ОН tibolone, Δ4-изомер) проявляет слабую эстрогенную, прогестогенную и андрогенную активность и тканеспецифические эффекты. Эстрогенные метаболиты действуют на кости, поддерживая минеральную плотность костной ткани, и вместе с метаболитами андрогенов снимают ВМР и улучшают сексуальную функцию. Прогестогенный Δ4-изомер тиболона связывается в матке только с рецепторами прогестерона, оказывая антипролиферативный эффект, предотвращает стимуляцию эндометрия, что приводит к уменьшению числа мажущих и нерегулярных кровотечений [18, 19]. Тем не менее тиболон, по-видимому, увеличивает риск рецидива у больных раком молочной железы [20].

В исследовании Gregoriou O. и др. 40 женщин с естественной менопаузой и по меньшей мере одной бессимптомной миомой диаметром менее 20 мм были рандомизированы на две группы по 20 женщин в каждой. Женщины в группе А получали тиболон 2,5 мг в день в течение года, тогда как женщины в группе В не получали никакой терапии. Ультразвуковое исследование для измерения объема отдельных опухолей проводилось до и после лечения. Средний объем миомы в группе А составлял 102,6 см³ в начале лечения, а после лечения тиболоном в течение года средний объем составил 98,2 см³, что свидетельствует о статистически незначимом уменьшении среднего объема миом ($p > 0,05$). У трех женщин группы, получавших тиболон, наблюдалось небольшое увеличение объема миомы, в то время как у других трех — уменьшение объема миомы на 15–20%. В группе В (плацебо) средний объем миомы показал сходные незначительные изменения в объеме миомы ($p > 0,05$). Три из 20 женщин группы А сообщили о нерегулярных мажущих кровотечениях, но ни одна из них не прекратила участие в исследовании [21]. Это было одно

из исследований, подтверждающих влияние тиболона на объем миомы и их рост при применении у женщин в менопаузе, хотя бóльший размер выборки и более длительный период наблюдения был бы полезен для определения безопасности применения тиболона.

Тиболон против эстроген-прогестиновой терапии

В исследовании de Aloysio D. и др. 50 женщин в постменопаузе с 1–4 подслизистыми или внутримышечными бессимптомными миомами были рандомизированы в две группы. Женщины в группе А получали тиболон 2,5 мг в сутки, а женщины в группе В получали конъюгированный лошадиный эстроген 0,625 мг в день + МПА 5 мг в сутки в течение 12 циклов. Всем женщинам проводили УЗИ и биопсию эндометрия в начале исследования и через 12 месяцев. Одна женщина прекратила исследование в группе тиболона, две — в группе комбинированной гормональной терапии. Это исследование показало, что применение тиболона у женщин в постменопаузе с бессимптомными миомами приводило к меньшему количеству эпизодов нерегулярных кровотечений, в том числе мажущих (22,6 и 2,4% всех циклов соответственно) по сравнению с комбинированным режимом (эстроген + прогестин) (29,7 и 4,7% циклов соответственно) наравне со статистически незначимыми изменениями размеров миом и толщины эндометрия [22] ($p > 0,05$). Это исследование было первым, где напрямую сравнивали тиболон с лечением эстрогенами и прогестагенами в непрерывном режиме, однако бóльший размер выборки мог бы продемонстрировать изменения в размерах миоматозных узлов.

В исследовании Fedele L. и др. 38 женщин в постменопаузе с миомой матки, которые получали медикаментозное лечение до менопаузы, были рандомизированы в две группы. В одной группе женщинам назначали трансдермальную систему, высвобождающую эстрадиол 50 мг в день непрерывно в сочетании с перораль-

ным приемом МПА 10 мг в день, во второй группе — перорально тиболон 2,5 мг в день. Средний объем матки, средний размер миом, наибольший размер миом и толщину эндометрия измеряли изначально, через 6 и 12 месяцев. Было обнаружено, что в группе эстрадиола плюс МПА наблюдалось бессимптомное, но статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение объема матки, размера миомы и их количества в первые 6 месяцев, но позже 6 месяцев была отмечена тенденция к стабилизации. В группе принимавших тиболон такой рост не наблюдался [23]. Это исследование, сравнивающее тиболон с трансдермальной гормональной системой, продемонстрировало значительное увеличение размера и объема миом в группе женщин, лечение которым проводилось трансдермальным эстрадиолом и пероральным МПА; возможно, более длительный период наблюдения выявил бы долгосрочные эффекты МПА на рост миомы.

В исследовании Simsek T. и др. [24] принимали участие 56 женщин в постменопаузе с миомой матки. Десять женщин были исключены из исследования из-за потери наблюдения либо по причине прекращения лечения. Размер миомы измеряли исходно при трансвагинальном УЗИ, измерения повторяли через 6 месяцев. В группе тиболона средний размер миомы вырос с 18,6 до 20,1 см³. В группе трансдермальной гормональной терапии средний размер миомы увеличился с 23,1 до 27,2 см³. В 60 случаях миом (32 — из группы получавших тиболон, и 28 — гормональную терапию трансдермально) в группе принимавших гормональную терапию из 28 у 6 (21,4%) больных миомы увеличились в размере; в группе получавших тиболон увеличение в размере миом отмечено у 4 из 32 (12,5%). Хотя чаще миомы увеличивались в размерах в группе трансдермальной гормональной терапии, эти изменения были статистически незначимыми. В этом исследовании три женщины в группе получавших тиболон и две в группе трансдермальной гормональной терапии сообщили о нерегулярных

кровотечениях. По данным биопсии эндометрия патологии не было обнаружено у четырех женщин, в то время как у одной женщины в группе тиболона выявлен полип [24]. Это было исследование с самой бóльшей выборкой, в котором изучали тиболон, однако более длительный период наблюдения мог бы оказаться полезным. Таким образом, исследования, изучающие эффекты тиболона, показали, что использование этих препаратов не вызывает значительного увеличения размеров бессимптомных миом и может даже уменьшить размер миом у пациенток в постменопаузе, в то время как лечение препаратами, содержащими эстроген и прогестаген, могут вызывать рост миомы (см. табл.).

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена

СМРЭ — класс соединений, которые обладают тканеспецифической и направленной эстрогенной агонистической или антагонистической активностью, которая определяется их взаимодействием с рецепторами эстрогенов — рецепторами эстрогена альфа (РЭ-α) или бета (РЭ-β) [25]. Исследования показали, что благодаря лучшей переносимости в отношении некоторых симптомов менопаузы эти препараты реже прекращают принимать, чем, например, гормональную терапию [26, 27]. Исследований, которые специально изучали влияние СМРЭ на миому у женщин в менопаузе, немного, однако было сообщено о нескольких испытаниях на людях и животных.

Тамоксифен

Тамоксифен — это СМРЭ первого поколения, разработанный в 1970 году, проявляющий антагонистическую активность в отношении эстрогена в молочной железе, что делает его основой для лечения и профилактики рака молочной железы. Тамоксифен также оказывает сильную агонистическую активность в костях, что дает ему дополнительное преимущество в поддержании минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе. Однако из-за того, что

Таблица

Обзор исследований, посвященных изучению влияния менопаузальной гормональной терапии на миому матки у женщин в перименопаузе и постменопаузе

| Исследование | Описание | Комбинация гормонов | Прием, мес. | Заключение |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Colacurci et al. ¹³ | N = 60 женщин в менопаузе, рандомизированных в группу А = нет миомы, группа В = миома <3 см, группа С = миома > 3 см | Непрерывный трансдермальный 17-бета-эстрадиол 0,05 мг в день + номегестрола ацетат 5 мг последовательно | 12 | Нет статистически значимого увеличения объема между группами, хотя увеличение размера миомы отмечено в группе С. Индекс низкого сопротивления в маточных артериях женщин с миомой может указывать на риск роста миомы с МГТ |
| Palomba et al. ¹⁶ | N = 30 женщин в менопаузе | N = 14 микронизированный эстрадиол 2 мг в день МПА 2,5 мг в сутки для 14 дней N = 13 микронизированный эстрадиол 2 мг в день + МПА 5 мг в сутки в течение 14 дней | 12 | Статистически значимое увеличение размера миомы по сравнению с исходным уровнем отмечено в группе, получавшей МПА 5 мг в сутки, хотя статистически значимая разница не отмечалась между двумя группами 12 месяцев |
| Polatti et al. ¹⁷ | N = 240 женщин: группы А и В — 160 женщин без миомы; группы С и D — 80 женщин с миомой | Группа А и С: пероральный эстрадиол валерат 2 мг + чипротерона ацетат 1 мг в течение 21 дня; группы В и D: эстрадиол 50 мг трансдермально в течение 21 дня + пероральный МПА 10 мг с 10-го по 21-й день | 24 | Группы В и D, леченные высокими дозами МПА 10 мг в сутки, показали рост новой миомы и значительное увеличение объема ранее существовавших миом от исходного |
| Gregoriou et al. ²¹ | N = 40 женщин в менопаузе, рандомизированных на две группы (А и В) | Группа А: тиболон 2,5 мг в сутки; группа В: нет терапии | 12 | Никакой статистически значимой разницы не отмечено между двумя группами в течение 12 месяцев |
| De Aloysio et al. ²² | N = 50 женщин в менопаузе с одной-четырьмя бессимптомными миомами, рандомизированные на две группы (А и В) | Группа А (n = 24): тиболон 2,5 мг в сутки; группа В (n = 23): КЛЭ 0,625 + МПА 5 мг в сутки | 12 | Нет существенной разницы в размере миом через 12 месяцев между двумя группами. Частота нерегулярных мажущих выделений и кровотечений больше в группе В (P < 0,02) |
| Fedele et al. ²³ | N = 38 женщин в менопаузе с одной или несколькими бессимптомными миомами, по меньшей мере одна более 3 см | Группа А (n = 20): трансдермальный непрерывный эстрадиол 50 мг в день + пероральный МПА 10 мг в сутки в течение 12 дней; группа В (n = 18): тиболон 2,5 мг в сутки | 12 | Никакой статистически значимой разницы между двумя группами через 12 месяцев, хотя в группе А отмечено значительное увеличение размера, объема и числа миом по сравнению с исходным |
| Simsek et al. ²⁴ | N = 56 женщин в менопаузе | N = 24 — тиболон 2,5 мг в день, N = 22 — трансдермальный эстрадиол 0,05 мг 4 недели + трансдермальный норэтистерона ацетат 0,25 мг на 2 недели | 6 | Хотя увеличение размера миомы часто встречалось в трансдермальной группе, нет статистически значимой разницы между двумя группами |

Примечание: КЛЭ — конъюгированный лошадиный эстроген; МПА — медроксипрогестерона ацетат.

он обладает выраженным агонистическим действием на эндометрий, повышается вероятность гиперплазии эндометрия и риск развития карциномы эндометрия при длительном применении (более 5 лет), и этот препарат в настоящее время не используется исключительно для лечения симптомов менопаузы [25, 28]. Это агонистическое и антагонистическое действие тамоксифена в разных тканях, вероятно, связано с дифференциальным вовлечением корегуляторов с целевыми промоторами гена РЭ [29]. Тамоксифен из-за его антиэстрогенных эффектов также вызывает беспокойные побочные эффекты в виде приливов и повышенного риска тромбоза

глубоких вен, эмболии легочной артерии и тромбоза сетчатки [30]. Существует несколько доклинических исследований, изучающих влияние тамоксифена на клетки миомы, которые обнаружили ингибирующий эффект тамоксифена на размер и объем миомы [31, 32]. Тем не менее в других отчетах и исследованиях на людях сообщалось о росте новых миом и увеличении размера ранее существовавших миом при использовании тамоксифена [33–35]. Таким образом, влияние тамоксифена на миомы матки неубедительно, необходимы более крупные исследования для определения безопасности использования тамоксифена у женщин с миомами в менопаузе.

Ралоксифен

Ралоксифен — СМРЭ второго поколения с антагонистической активностью в отношении эстрогена в молочной железе и агонистической активностью, подобной тамоксифену. В отличие от тамоксифена, ралоксифен оказывает нейтральный эффект на эндометрий у людей. Ралоксифен одобрен для использования в профилактике менопаузального остеопороза, и исследования показали, что этот препарат поддерживает минеральную плотность костей у женщин в менопаузе [36, 37]. Он также снижает частоту переломов позвонков у этих женщин, но не показал статистически значимого снижения частоты переломов других костей скелета [25].

Из-за его антиэстрогенного эффекта в молочной железе ралоксифен снижает частоту инвазивного рака молочной железы, хотя его эффект не превосходит эффекта тамоксифена. Использование ралоксифена связано с небольшим увеличением числа случаев ММР, судорог ног, а в редких случаях — с повышенным риском тромбоза глубоких вен [28]. Ралоксифен продемонстрировал сильное ингибирующее действие на клеточном уровне в узлах миомы как в эксперименте, так и в исследованиях на животных [32, 38]. Несколько исследований на людях также подтвердили эффективность ралоксифена в уменьшении размера и объема миомы у женщин как в пери-, так и постменопаузе [39, 40], и, таким образом, это делает его безопасной альтернативой у женщин с миомами матки в пери- и постменопаузе.

Обсуждение

Миомы матки являются наиболее распространенными доброкачественными опухолями репродуктивного тракта у женщин. Миомы матки имеют рецепторы к эстрогенам и прогестерону, что делает их восприимчивыми к колебаниям уровня гормонов, высокая экспозиция этих гормонов приводит к увеличению объема и размера миом. Аналогичным образом из-за этой зависимости от гормонов миомы обычно уменьшаются в размерах и становятся бессимптомными у большинства, но не у всех женщин в менопаузе. Таким образом, использование менопаузальной гормональной терапии, назначаемой по другим показаниям, ставит под угрозу пациентов с миомой матки. Несмотря на то что есть исследования, изучающие влияние гормонального лечения женщин с бессимптомными миомами в период пери- и постменопаузы, большинство из них — небольшие исследования с ограниченным периодом наблюдения.

Многочисленные исследования, изучающие эффекты воздействия МГТ на миому матки, обнаружили [14, 41, 43] следующее.

- Различные гормональные лечебные средства у женщин в пери- и постменопаузе с бессимптом-

ными миомами матки демонстрируют переменные эффекты в отношении объема и размера миомы матки.

- Некоторые исследования, где изучали комбинированную гормональную терапию, содержащую эстрогены и прогестины, продемонстрировали увеличение размера прежде существовавших миом и повышение частоты формирования новых узлов, особенно это было связано с более высокими дозами МПА (5 мг в день). Поэтому следует принимать во внимание, что по мере возможности следует использовать наименьшую дозировку эстрогена и прогестина.
- Корреляция между сопротивлением потока в маточной артерии и темпом роста миомы матки у женщин, получающих МГТ, показала, что низкий показатель сопротивления в маточных артериях у женщин с миомой матки может указывать на повышенный риск роста при применении МГТ. Поэтому у женщин с бессимптомными миомами матки в дальнейших исследованиях ИП маточных артерий может использоваться в качестве метода скрининга для выявления повышенного риска роста миомы матки на фоне менопаузальной гормональной терапии.
- Использование тиболона для облегчения симптомов постменопаузы обычно связано с меньшим количеством эпизодов нерегулярных мажущих кровотечений и значительных изменений объема или размера миомы по сравнению с непрерывным комбинированным режимом (эстроген + прогестин). Тем не менее FDA не одобрило тиболон для лечения симптомов менопаузы в США.
- На основании существующих данных, ралоксифен — СМРЭ с нейтральным эффектом в отношении эндометрия — продемонстрировал последовательное ингибирующее действие на клетки узлов миомы как у животных, так и в исследованиях у женщин. Поэтому ралоксифен, по-видимо-

му, относительно безопасен для женщин с бессимптомными миомами в пери- и постменопаузе, у которых имеется высокий риск остеопороза или рака молочной железы.

Заключение

Представленные в обзоре литературных источников результаты влияния МГТ у женщин в пери- и постменопаузе на размер и объем миомы матки противоречивы. Некоторые исследования связывают увеличение размеров ранее существующих миом и формирование новых с более высокими дозами прогестогенов в комбинированной терапии. Низкий индекс сопротивления в маточных артериях у женщин с бессимптомными миомами связан с повышенным риском роста миомы матки, что позволяет предложить измерение индекса пульсации маточных артерий в качестве метода скрининга перед началом гормональной терапии у женщин с миомами в пери- и постменопаузе. Есть данные, что ралоксифен имеет некоторые преимущества перед МГТ и может быть лучшим вариантом лечения женщин с бессимптомными миомами матки.

Следует отметить, что женщины имеют широкий выбор вариантов лечения менопаузальных симптомов. Тем не менее для женщин с миомами матки в анамнезе, особенно у тех, у кого они были симптомными в период менопаузального перехода и перименопаузы, следует позаботиться о выборе подходящего режима лечения. Женщины с миомами матки, получающие МГТ, также имеют преимущества в связи с более частым наблюдением врачом в целях своевременного выявления побочных симптомов. Похоже, что для этих женщин идеальным выбором для лечения являются препараты, которые обладают минимальной агонистической активностью в отношении эндометрия. При назначении гормонального лечения также нужно учитывать, что применение препаратов с более высокой дозой МПА может быть вредным и по возможности от этого следует отказаться.

Согласно EMAS position statement (2014) МГТ не противопоказана при наличии бессимптомной миомы матки. Данные по этому вопросу малочисленны, однако практически во всех не установлено достоверно-го увеличения объема миоматозных узлов на фоне непрерывного комбинированного режима МГТ. При субмукозном росте миомы матки МГТ увеличивает риск аномальных маточных кровотечений [42].

Обзор подготовлен в рамках некоммерческого исследования.
Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

- World Health Technical Report Series. Research on the Menopause. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
- Menopause: A primer for the perimenopausal. North American Menopause Society. Available at: www.menopause.org/for-women/menopauseflashes/menopause-symptoms-and-treatments/menopause-101-a-primer-for-the-perimenopausal. Accessed February 10, 2018.
- Santoro N. Perimenopause: from research to practice. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25: 332–339.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. The Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials: update and overview of health outcomes during the intervention and post-stopping phases. *JAMA* 2013; 310: 1353–1368.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24: 728–753.
- Manta L, Suci N, Toader O, Purcrea R, Constantin A, Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life* 2016; 9: 39–45.
- Moravek MB, Bulun SE. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27: 276–283.
- Plewka D, Marczyński J, Marek M, Bogunia E, Plewka A. Receptors of hypothalamic-pituitary-ovarian-axis hormone in uterine myomas. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 521313.
- Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1491–1504.
- Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, et al. Suppression of gonadotropins and estradiol in premenopausal women by oral administration of the nonpeptide gonadotropin-releasing hormone antagonist elagolix. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 545–551.
- Sui Y-X, Sun C, Lv S-L, et al. Perineal leiomyoma in a postmenopausal woman: a case report. *Oncol Lett* 2016; 12: 2045–2047.
- Tsai YM. A postmenopausal woman with sciatica from broad ligament leiomyoma: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 304.
- Colacurci N, De Franciscis P, Cobellis L, Nazaro G, De Placido G. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas* 2000; 35: 167–173.
- Yang C. H., J. N. Lee, S. C. Hsu, C. H. Kuo, E. M. Tsai. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women — a 3-year study. // *Maturitas*, 2002, Vol. 43, Issue 1, P. 35–39.
- Idowu BM, Ibitoye BO, Adetiloye VA. Uterine artery Doppler velocimetry of uterine leiomyomas in Nigerian women. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017; 39: 464–470.
- Palomba S, Sena T, Morelli M, Noia R, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 199–201.
- Polatti F, Viazzo F, Colleoni R, Nappi RE. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. *Maturitas* 2000; 37: 27–32.
- Huang KE, Baber R; Asia Pacific Tibolone Consensus Group. Updated clinical recommendations for the use of tibolone in Asian women. *Climacteric* 2010; 13: 317–327.
- Garefalakis M, Hickey M. Role of androgens, progestins and tibolone in the treatment of menopausal symptoms: a review of the clinical evidence. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 1–8.
- Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res* 2012; 14: R13.
- Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Costamos D, Chryssikopoulos A. Effect of tibolone on postmenopausal women with myomas. *Maturitas* 1997; 27: 187–191.
- De Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P, Salgarallo M, Ventura V. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT. *Maturitas* 1998; 29: 261–264.
- Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 91–94.
- Simsek T, Karakus C, Trak B. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period: tibolone versus transdermal hormonal replacement system. *Maturitas* 2002; 42: 243–246.
- An K-C. Selective estrogen receptor modulators. *Asian Spine J* 2016; 10: 787–791.
- Del Pup L. Ospemifene: a safe treatment of vaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 3934–3944.
- Johnson K, Hauck F. Conjugated estrogens/bazedoxifene (Duavee) for menopausal symptoms. *Am Fam Physician* 2016; 93: 307–314.
- Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8: 135–155.
- Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (review). *Oncol Lett* 2015; 9: 1495–1501.
- Kataria PSC, Kendre PP, Patel AA, Bohra MZ, Tahiliani N. Tamoxifen induced pancreatitis: an unusual complication of commonly used drug. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: XD05-XD06.
- Howe SR, Pass HI, Ethier SP, Matthews WJ, Walker C. Presence of an insulin-like growth factor I autocrine loop predicts uterine fibroid responsiveness to tamoxifen. *Cancer Res* 1996; 56: 4049–4055.
- Fuchs-Young R, Howe S, Hale L, Miles R, Walker C. Inhibition of estrogen-stimulated growth of uterine leiomyomas by selective estrogen receptor modulators. *Mol Carcinog* 1996; 17: 151–159.
- Schwartz LB, Rutkowski N, Horan C, Nachtigall LE, Snyder J, Goldstein SR. Use of transvaginal ultrasonography to monitor the effects of tamoxifen on uterine leiomyoma size and ovarian cyst formation. *J Ultrasound Med* 1998; 17: 699–703.
- Kang J, Baxi L, Heller D. Tamoxifen-induced growth of leiomyomas. A case report. *J Reprod Med* 1996; 41: 119–120.
- Kimya Y, Cengiz C, Tolunay S. Endometrial polyps, cystic glandular hyperplasia and atypical leiomyoma associated with tamoxifen therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 46: 69–70.
- Um MJ, Cho EA, Jung H. Combination therapy of raloxifene and alendronate for treatment of osteoporosis in elderly women. *J Menopausal Med* 2017; 23: 56–62.
- Faverani LP, Polo TOB, Ramalho-Ferreira G, et al. Raloxifene but not alendronate can compensate the impaired osseointegration in osteoporotic rats. *Clin Oral Investig* 2018; 22: 255–265.
- Porter KB, Tsibris JCM, Porter GW, et al. Tampa, Florida, and Indianapolis, Indiana—effects of raloxifene in a guinea pig model for leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 179: 1283–1287.
- Palomba S, Orio F Jr, Russo T, et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of raloxifene on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 84: 154–161.
- Jirecek S, Lee A, Pavo I, Crans G, Eppel W, Wenzl R. Raloxifene prevents the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 81: 132–136.
- Srinivasan V., Martens M. G. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. 2018, Vol. 25, No. 8, pp. 1–9 by The North American Menopause Society.
- EMAS position statement: Management of uterine fibroids. Pérez-López F.R., Ornat L., Ceausu I., Depypere H., Tamer Erel C., Lambrinoudaki L., Schenck-Gustafsson K., Simoncini T., Tremolieres F., Rees M. // *Maturitas*.—2014.— Vol. 79.— Issue 1.— P. 106–116.
- Sener A. B., Seckin N. C., Ozmen S., Gökmen O., Dağ N., Ekici E. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2006; 65: 354–357.

Для цитирования. Зайдиева Я. З. Гормональная терапия у женщин с миомой матки в пери- и постменопаузе: безопасно ли это? (Обзор литературы) // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология».— 2019.— Т. 2.— 14 (389).— С. 38–44.



Особенности менопаузальных расстройств у пациенток с эпилепсией

З. А. Абусева, д.м.н., проф.

А. М. Тетекаева, аспирант 2-го года

Т. Х. Хашаева, д.м.н., проф.

Л. Г. Гейбатова, к.м.н.

И. М. Алиева, аспирант 2-го года кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Severity of menopausal disorders of patients with epilepsy

Z. A. Abusueva, A. M. Tetekaeva, T. Kh. Khashaeva, L. G. Geybatova, I. M. Alieva

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Резюме

Результаты исследования свидетельствуют об отрицательном влиянии эпилепсии на выраженность менопаузальных расстройств. Нами проведено обследование 43 женщин в постменопаузе с эпилепсией с использованием климактерической шкалы Грина. При обследовании выяснилось, что при наличии эпилепсии климактерический синдром имеет склонность к затяжному течению с преобладанием тяжелых и среднетяжелых форм.

Ключевые слова: климактерический синдром, эпилепсия, менопаузальные расстройства.

Summary

The results of research testify the negative influence of epilepsy on the severity of menopausal disorders. We conducted a survey of 43 postmenopausal women with epilepsy using climacteric scale of Green. The survey revealed that in presence of epilepsy climacteric syndrome tends to a protracted course with a predominance of severe and moderate forms.

Key words: climacteric syndrome, epilepsy, menopausal disorders.

Климактерический период у женщин с эпилепсией является одним из наименее изученных разделов в акушерстве и гинекологии.

Актуальность вопросов взаимного влияния климактерического периода и эпилепсии обусловлена многообразными изменениями в органах и системах организма женщины, а также общей тенденцией к постарению населения и, соответственно, пропорциональным ростом этой группы больных [8]. В настоящее время большинство женщин достигают возраста, в котором наступает менопауза [2]. К 2020 году лица в возрасте 65 лет и старше будут составлять 20% населения Северного полушария. По данным ВОЗ, около 500 млн женщин в возрасте менопаузы было зарегистрировано в 1990 году, а к 2030-му количество женщин в возрасте менопаузы будет составлять около 1 млрд 200 млн [4].

Увеличение количества женщин в постменопаузе подчеркивает важность создания условий для сохранения их качества жизни и здоровья. Из-за прекращения репродуктивной, а затем и менструальной функции в условиях пониженной концентрации эстрогенов

устанавливается совершенно иной гомеостаз, влияющий на функционирование всех органов и систем.

Длительная противоэпилептическая терапия значительно влияет на гормонально-обменные процессы, приводя в ряде случаев к серьезным осложнениям со стороны различных органов и систем организма. На сегодняшний день имеется определенный дефицит работ, посвященных постменопаузе у женщин с эпилепсией.

Цель исследования: изучить особенности менопаузальных расстройств у женщин с эпилепсией.

Обследовано 68 пациенток в постменопаузе в возрасте от 48 до 70 лет. Пациентки были распределены на две группы: в первую (основную) вошли 43 женщины в постменопаузе, страдающие эпилепсией. Контрольная группа — 25 женщин в постменопаузе без эпилепсии. Обследование включало сбор жалоб и анамнеза с помощью анкеты-опросника, клинический осмотр, гинекологический осмотр.

С помощью климактерической шкалы Грина оценили тяжесть кли-

мактерических расстройств. Эта шкала включает 21 симптом-вопрос, по четыре основных раздела:

1. психосоциальная сфера (1–11-й вопросы);
2. соматические симптомы (12–18-й вопросы);
3. вазомоторные симптомы (19–20-й вопросы);
4. сексуальная сфера (21-й вопрос).

Степень выраженности каждого симптома оценивают по четырехбалльной системе (от 0 до 3 баллов). Значение по шкале Грина 0 баллов оценивали как отсутствие симптома, 1 балл — наличие симптома легкой степени выраженности, 2 балла — наличие симптома средней степени выраженности и 3 балла — наличие симптома тяжелой степени выраженности. Число баллов по четырем разделам суммируется, и вычисляется общая оценка степени выраженности симптомов менопаузального синдрома (МС) (1–11 баллов — слабая, 12–19 баллов — средняя и больше 20 баллов — тяжелая). Показатели, характерные для наличия тревожности

Таблица 1
Клинические данные женщин по группам

| Показатель, годы | Женщины с эпилепсией (n = 43) | Женщины без эпилепсии (n = 25) |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Возраст обследованных | 50 ± 4,3 | 53,4 ± 2,5 |
| Длительность постменопаузы | 8,6 ± 4,9 | 6,4 ± 1,8 |
| Возраст начала проявлений КС | 42,4 ± 2,8 | 48 ± 0,8 |

Примечание: *p ≤ 0,05 при сравнении с группой женщин без эпилепсии.

Таблица 2
Наличие менопаузальных симптомов у женщин с эпилепсией и без по климактерической шкале Грина

| Симптомы | Женщины с эпилепсией (n = 43) | | Женщины без эпилепсии (n = 25) | |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|---------|--------------------------------|---------|
| | Абс. число | Процент | Абс. число | Процент |
| Психосоциальная сфера: | | | | |
| • 0–10 баллов | 11 | 25,58 | 10 | 40 |
| • более 10 баллов, набранных в первых 11 вопросах | 32 | 74,42 | 15 | 60 |
| Соматические симптомы: | | | | |
| • 0–6 баллов | 17 | 39,53 | 19 | 76 |
| • 6 баллов и более в 12–18 вопросах | 26 | 60,47 | 6 | 24 |
| Вазомоторные симптомы: | | | | |
| • 0–4 балла | 33 | 76,74 | 18 | 72 |
| • 4 балла и более в 19 и 20 вопросах | 10 | 23,26 | 7 | 28 |
| Нарушения в сексуальной сфере: | | | | |
| • есть | 34 | 79,07 | 5 | 20 |
| • нет | 9 | 20,93 | 20 | 80 |

или депрессии, — 10 баллов и больше, набранные в первых 11 вопросах.

Наличие соматических расстройств — 6 и более баллов в 12–18-м вопросах.

Нарушение вазомоторной функции — 4 и более балла в 19-м и 20-м вопросах.

Наличие эпилепсии выставлено невропатологом, что подтверждали с помощью ЭЭГ.

Эти женщины находятся на учете и диспансерном наблюдении у эпилептолога.

При исследовании установлено, что у женщин с эпилепсией менопаузальные расстройства имеют более раннее начало в сравнении с контрольной группой, что отражено в табл. 1. У женщин с эпилепсией менопаузальные расстройства в среднем начинались в 42 года, у женщин без эпилепсии — на 5–6 лет позже. Оценка степени тяжести менопаузального синдрома (МС) по шкале Грина выявила, что у женщин с эпилепсией преобладали среднетяжелая (27,91%) и тяжелая (72,09%) формы климактерического синдрома. У па-

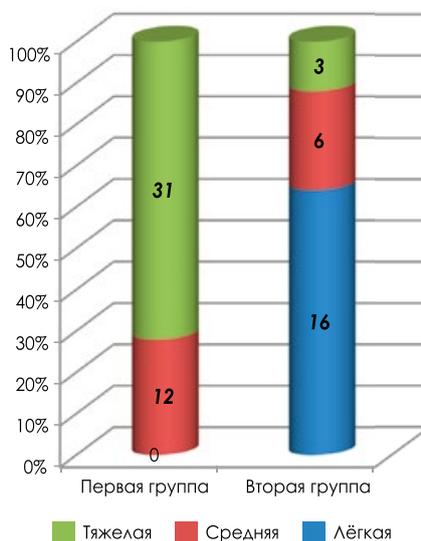


Рисунок. Степень тяжести климактерического по группам.

циенток без эпилепсии такие формы встречались в два раза реже: 24 и 12% женщин соответственно (см. рис.).

При углубленном анализе всего симптомокомплекса МС (табл. 2) нарушения в психосоциальной сфере встречались 1,5 раза чаще у женщин с эпилепсией в отличие от здоровых

женщин (74,42 и 40,00% соответственно). Соматические симптомы у женщин с эпилепсией встречались в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин, а нарушения в сексуальной сфере — в 3 раза (60,47 и 24,00% и 89,07 и 20,00% соответственно).

Данные, полученные нами, показали, что на фоне эпилепсии климактерический синдром имеет склонность к длительному течению с преобладанием среднетяжелых и тяжелых форм.

Подводя итог, можно заключить, что клиническое течение МС у женщин с эпилепсией имеет более раннее начало (42,4 ± 2,8) с преобладанием тяжелых и среднетяжелых форм МС над легкими и с преобладанием в клинической картине соматических симптомов (в 2 раза) и нарушений в психоэмоциональной (в 1,5 раза) и сексуальной (в 3 раза) сферах, что, возможно, связано с влиянием основного заболевания.

Выводы

У женщин с эпилепсией значительно чаще отмечаются климактерические расстройства.

Эпилепсия способствует затяжному и тяжелому течению менопаузального синдрома.

У женщин с эпилепсией отмечается ранее наступление менопаузы.

Список литературы

1. Бодалян О. Л. Возрастные особенности эпилепсии у детей и подростков: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
2. Биркхаузер М. Д. и соавт. Здоровье женщин и менопауза. М., ГЭОТАР-Мед., 2004.
3. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА. 2006; 784 с.
4. Кулаков В. И., Сметник В. П. Руководство по климактерию. — М., 2001. — С. 506.
5. Клинические рекомендации по остеопорозу. Год утверждения — 2016.
6. Мамаева С. М., Хашаева Т. Х.-М., Абусуева З. А., Тетакаева А. М. и соавт. Особенности клинических данных у женщин в ранней хирургической постменопаузе // Уральский медицинский журнал. — 2018 г. — № 5 (160). — С. 23–25.
7. Международная конференция по остеопорозу, Амстердам, 1996.
8. Татарчук Т. Ф. Профилактика постменопаузального остеопороза. Данные доказательной медицины. Медицинские аспекты здоровья женщины № 3/1, Спецвыпуск «ЗПТ и контрацепция», 2009.
9. Sioka C., Fotopoulou A., Georgiou A. et al. Возраст менархе, менопаузы и длительность репродуктивного периода как факторы остеопороза. — Климактерий. 2011. — № 1. С. 12.
10. Nikander R., Sievanen H., Heinonen A. et al. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life // BMC Med. 2010. Vol. 21. P. 8:47. Review.



Воспалительные заболевания органов малого таза и длительное использование внутриматочной контрацепции (клинический случай)

Т. М. Муким-зода, студентка VI курса¹

Д. А. Ходжамуродова, д.м.н., зав. отделением гинекологической эндокринологии², директор ассоциации акушеров-гинекологов Республики Таджикистан

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии», г. Душанбе, Республика Таджикистан

Inflammatory diseases of pelvic organs and longed use of intrauterine contraception (clinical case)

T. M. Mukim-Zoda, D. A. Hojamuradova

First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia; Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perynatology, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Резюме

В статье подчеркивается этиология, патогенез и осложнения течения воспалительных заболеваний органов малого таза при применении внутриматочных контрацептивов (ВМК). Риск возникновения воспаления выше в первые недели применения ВМК. Актуальность проблемы показана на примере случая из практики гинекологического отделения Худжандской областной клинической больницы (Республика Таджикистан)

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, внутриматочная контрацепция.

Summary

The article emphasizes the etiology, pathogenesis and complications of pelvic inflammatory diseases in the use of intrauterine contraceptives (IUD). The risk of inflammation is higher in the first weeks of the use of IUD. The urgency of the problem is shown by the example of the case from the practice of the gynecological department of Khujand regional clinical hospital (Republic of Tajikistan).

Key words: pelvic inflammatory disease, intrauterine contraceptive devices.

Воспалительные заболевания органов малого таза — это группа самостоятельных воспалительных нозологических форм, в основе которых лежит развитие инфекционно-воспалительного процесса в верхних отделах женского репродуктивного тракта. Они могут включать эндометрит, сальпингит, оофорит, параметрит, tuboовариальный абсцесс и (или) тазовый перитонит, а также их разнообразные комбинации [1].

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются актуальной проблемой современной гинекологии и репродуктологии и занимают первое место в структуре гинекологической заболеваемости во всем мире. По данным мировой статистики, воспалительные заболевания органов малого таза встречаются у каждой 10-й женщины, из которых 60–65 % требуют амбулаторного

и до 40 % — стационарного лечения [2]. Несмотря на использование современных методов диагностики и лечения, частота ВЗОМТ, в том числе их гнойных форм, в последние годы выросла на 15 % среди женщин репродуктивного возраста и на 25 % у женщин, применяющих внутриматочную контрацепцию (ВМК), при этом в три раза увеличилась частота tuboовариальных образований воспалительной этиологии [2, 3].

Главным этиологическим фактором развития воспаления, без сомнения, остается микробная инвазия. В основном это микроорганизмы гноеродной флоры: кишечная палочка, вульгарный протей, стафилококки, стрептококки, ИППП. Причем немаловажное значение имеют именно анаэробы, так как они проникают из соседних экологических ниш — кожи, слизистых влагалища и цервикального канала, толстого кишечника, наружных половых ор-

ганов. pH влагалищного отделяемого сдвигается в сторону щелочной среды, что подавляет рост лактофлоры. Снижение колонизационной резистентности микрофлоры влагалища создает условия для восходящего инфицирования, способствуя развитию воспаления [3]. Помимо специфических инфекций, причиной развития воспаления являются провоцирующие факторы, включающие в себя физиологические причины (роды, кесарево сечение, менструацию), ятрогенные (аборт, диагностическое выскабливание, гистероскопию, операции, внутриматочную контрацепцию) и ослабление или повреждение естественных барьеров, способствующих открытию входных ворот и распространению инфекций.

По данным ВОЗ, среди способов предупреждения незапланированной беременности ВМК занимает второе место по распространенности

после комбинированных оральных контрацептивов и наряду с ними является наиболее эффективным методом предохранения от нежелательной беременности [4]. Однако в сознании женщин, несмотря на широкое распространение и рекламу препаратов оральной контрацепции, ВМК остается наиболее надежным и удобным методом из-за высокой эффективности, возможности длительного применения, возможности использования в период лактации, отсутствия системного воздействия и необходимости ежедневного контроля [4, 5].

В мире более 100 миллионов женщин используют ВМК. По данным Росстата, около 29% женщин России прибегают к внутриматочной контрацепции. Пик популярности ВМК пришелся на 80-е годы XX века, оставив после себя, с одной стороны, прогрессивное снижение числа абортов, а с другой — изменение структуры заболеваний органов малого таза. Часто встречается латентное течение воспаления на фоне ВМК или несоответствие выраженности жалоб пациентки и данных гинекологического и лабораторного исследований. И частое отсутствие выраженных симптомов, разнообразие клинической картины не позволяют установить точную частоту и распространенность ВЗОМТ [5].

В настоящее время нет единого мнения о механизмах, способствующих увеличению частоты воспалений органов малого таза на фоне применения ВМК. Но есть данные, что в области соприкосновения контрацептива с эндометрием наблюдается повышение проницаемости стенок сосудов, отек, инфильтрация стромы лейкоцитами, в том числе нейтрофильными гранулоцитами, мононуклеарами и макрофагами, то есть организм реагирует на инородное тело асептическим воспалением [2, 6]. Его выраженность зависит от величины площади соприкосновения ВМК с эндометрием, то есть от размеров внутриматочного средства.

ВМК также стимулирует выработку простагландинов в полости матки, что вызывает также асептическое

воспаление и постоянное сокращение матки [9]. Известен так называемый фитильный или капиллярный эффект нитей ВМК, способствующий распространению микроорганизмов из влагалища и шейки матки в вышележащие отделы репродуктивной системы [6, 9]. Присутствие ВМК способствует в ряде случаев усилению секреции из полости матки, что может повреждать слизистую шейки матки. Дисрегенераторные процессы в области переходной зоны в свою очередь могут явиться предпосылкой для развития дисплазий [7].

Исторические этапы развития внутриматочной контрацепции включают три поколения [10] современных ВМК:

Первое поколение — это инертные ВМК. Была в свое время актуальна «петля Липпса», которая выглядела как латинская буква S, она была выполнена из полиэтилена. Имели низкую эффективность и частые случаи экспульсий. Активно начали применять в середине минувшего столетия. Тем не менее отказ от такого вида контрацепции раньше был велик и основывался на появлении сильных маточных кровотечений.

Второе поколение — это ВМК с медью. Действует как спермицид и стимулирует миометрий. В полости матки среда приобретает кислый характер благодаря меди, за счет чего активность сперматозоидов значительно понижается. Но из-за быстрого выделения металла смена данного средства проводится раз в 2–3 года. Также при использовании этого вида ВМК наблюдалось уменьшение содержания железа в крови на 45–60%, что приводило к развитию анемии, а также увеличению более чем в два раза риска возникновения воспалительных заболеваний матки и придатков.

Третье поколение — гормон-высвобождающие внутриматочные системы. Главным этапом в разработке стало создание гормон-высвобождающих внутриматочных систем, которые совместили положительные свойства ВМК

и гормональных пероральных препаратов. Кроме этого, они устранили основную причину отказа ряда женщин от ВМК — кровотечения. Но и в данной группе были свои неудачи, связанные с короткой продолжительностью контрацептивного и терапевтического действия (12–18 месяцев) из-за небольшого количества гормона в резервуаре, вследствие чего увеличивался риск развития эктопической беременности. Исследования продолжались, и было доказано, что оптимальным гестагеном является левоноргестрел (ЛНГ). ЛНГ как компонент ВМК выбран потому, что является одним из наиболее сильнодействующих прогестинов, обладает выраженным сродством к рецепторам прогестерона, проявляя 100%-ную биологическую активность [8].

Как известно, основной механизм действия ЛНГ-ВМС реализуется на уровне эндометрия, в котором создается высокая концентрация ЛНГ [8]. Медленное высвобождение гормона из резервуара приводит к истончению слизистой оболочки матки, атрофии эндометриальных желез и, как следствие, к снижению функциональной активности эндометрия. Результатом локального действия ЛНГ является полное прекращение циклических изменений в эндометрии, характеризующееся отсутствием менструаций у 20–25% женщин через 12 месяцев контрацепции, а по данным некоторых исследователей, у до 50% женщин [8, 10].

Важнейший показатель для любого внутриматочного контрацептива — длительность использования. Стандартная, установленная производителем максимальная длительность применения любого внутриматочного контрацептива ограничена 5 годами [10]. На практике же под влиянием социально-экономических факторов, различных мотивационных факторов, ошибочного отношения пациенток к ВМК как к удобному и бессрочному способу предупреждения нежелательной беременности реальные сроки применения контрацептива нередко превышают рекомендованные. Часто пациентки мо-

тивируют несвоевременное удаление ВМК забывчивостью, отсутствием времени для визита к врачу, невниманием к собственному здоровью.

По мнению многих исследователей, наибольшее количество воспалительных осложнений наблюдается в первые 3 месяца с момента введения контрацептива, а именно в первые 20 дней [5]. Большой риск ВЗОМТ в этот период связывают с транзиторным микробным обсеменением полости матки в процессе введения ВМК.

Тяжесть течения воспаления коррелирует с длительностью ношения ВМК, и выявлено, что риск образования tuboовариальных абсцессов, то есть осложненных форм ВЗОМТ, выше, чем риск сальпингоофорита у женщин, применяющих ВМК более 5 лет по сравнению с женщинами, имеющими ВМК менее 5 лет.

Принимая во внимание все изложенное, проблема развития ВЗОМТ на фоне ВМК не только не теряет актуальности, но и требует более детального рассмотрения. Описанный далее случай может быть хорошим примером, который подтверждает значимость данной проблемы.

Клинический случай

Женщина, 49 лет, заболела 10.07.2018, когда начала ощущать озноб, дизурические явления, повысилась температура тела до 37,8 °С. Вскоре появились боли внизу живота, вздутие живота, задержка стула. Принимала самостоятельно жаропонижающие средства, уроантисептик без эффекта.

11.07.18 обратилась к гинекологу в ЦРБ. По УЗИ: матка размерами 39 × 32 × 37 мм, М-эхо 5,3 мм (I фаза менструального цикла). Справа визуализируется яичник размерами 35 × 38 мм, расположенный близко к матке. Левый яичник размером 42 × 35 мм, с мелкими фолликулярными включениями. Обнаружен ВМК в полости матки с частичным расположением в миометрии.

В связи с онконастороженностью на счет увеличенного яичника была направлена на консультацию к онкогинекологу, где был взят анализ на СА-125, который является онко-

маркером рака яичника. Он составил 16,0 Ме/мл, в пределах референтных значений.

Диагноз онкогинеколога: объемное образование левого яичника воспалительного генеза, признаки хронического сальпингоофорита справа. Рекомендовано противовоспалительное и антибактериальное лечение по месту жительства, удаление ВМС с контролем.

Через 2 недели больная вновь отметила повышение температуры тела до 39,2 °С, боли внизу живота, иррадиирующие в паховые области, в поясницу, гнойные выделения из половых путей. В связи с чем вызвала бригаду СМП и была госпитализирована в Худжандскую областную клиническую больницу (ХОКБ).

Из акушерско-гинекологического анамнеза выяснено, что последние месячные были 01.07.2018 — в срок, без особенностей. Менструации с 14 лет, установились сразу, по 6 дней, через 28 дней, регулярные, обильные, безболезненные. Половая жизнь с 18 лет. Половых партнеров — 2. Беременностей — 3. Родов — 2 (срочные, самостоятельные, без осложнений).Abortов — 1 (без осложнений).

Контрацепция: ВМК использовала неоднократно, на срок более 5 лет. В 1985 году введена петля Липпса, была попытка удаления в 1992 году (со слов, в стационаре). Следующий Т-образный ВМК использовался в период с 1995 по 2002 год, удален амбулаторно. Последний ВМК был установлен в 2010 году.

Гинекологические заболевания: хронический сальпингоофорит.

Особенности *объективного статуса* при поступлении:

- состояние пациентки средней степени тяжести;
- температура тела 38,4 °С;
- язык суховат, обложен белым налетом;
- в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД — 18 раз в минуту;
- тоны сердца ясные, ритм правильный. АД — 115/80 мм рт. ст. Пульс — 82 в минуту;
- живот напряжен, не вздут, болезненный при глубокой паль-

пации. Симптом раздражения брюшины слабopоложительный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Газы отходят. Мочеиспускание нормальное.

Гинекологический статус:

- молочные железы развиты правильно, эластичной консистенции, уплотнений, пигментаций, патологических выделений из соска не обнаружено;
- наружные половые органы и область ануса без особенностей, развиты правильно. Оволосение по женскому типу. Воспалительных изменений наружных половых органов, промежности нет. Паховые лимфатические узлы не увеличены;
- PS: шейка матки цилиндрической формы, наружный зев щелевидный. Выделения гнойные, обильные;
- PV: влагалище емкое. Шейка матки плотная, подвижная. Движения за шейку матки болезненны;
- матка в anteflexio, anteversio больше нормы, плотная, подвижная, болезненная при пальпации. Сзади за маткой, справа пальпируется нижний полюс плотного образования, неподвижного, болезненного. В связи с напряжением мышц брюшного пресса пальпация придатков с обеих сторон затруднена.

Клинически дифференцировать каждую локализацию нагноительного процесса половых органов невозможно и нецелесообразно, так как лечение принципиально одинаково. Тем не менее необходимо всегда проводить дифференциальную диагностику с острой патологией брюшной полости: острый аппендицит, нарушенная эктопическая беременность, перекрут ножки кисты яичника, апоплексия кисты яичника.

Для верифицирования диагноза 28.07.2018 было проведено УЗИ. Матка размерами 57 × 46 × 54 мм. Миометрий неоднородный, по задней стенке в нижней трети визуализируется гипоехогенное образование 19 мм в диаметре (интерстициаль-

| Диагностические симптомы | Острый аппендицит | Эктопич. беременность | Апоплексия яичника (белевая и смешанная формы) | Перекрут ножки кисты | ВЗОМТ |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Анамнез, жалобы | Миграция боли из эпигастральной области в правую подвздошную | Аменорея 4–7 недель. Субъективные признаки беременности. Острая боль, кровотечение из половых путей различной интенсивности | Травма живота, физическое напряжение, бурный половой акт, влагалищное исследование. Острые боли внизу живота. Тошнота, рвота | Поднятие тяжестей, удары. Наличие цистаденомы и других видов объемных образований. Иррадиация боли в промежность, внутреннюю поверхность бедер. Многократная рвота | Подострое начало, нарастающие боли. Хронический сальпингоофорит, длительное ношение ВМК, внутриматочные инвазивные манипуляции |
| Повышение температуры | Ректальная выше аксиллярной | Нормальная или субфебрильная | Нормальная или субфебрильная | Субфебрильная | Субфебрильная, иногда выше 39 °С |
| Наружная пальпация живота | Напряжение мышц и резкая болезненность в правой подвздошной области | Признаки острого живота, особенно при разрыве трубы | Признаки острого живота. М. б. вздутие и умеренная болезненность | Напряжение мышц. М. б. пальпироваться опухоль внизу живота | Боли усиливаются при глубокой пальпации |
| Per vaginum Per rectum | Боль при ректальном исследовании. Половые органы безболезненны | Матка меньше срока, пальпируются вытянутые придатки, болезненность при смещении и (или) в заднем своде | Затруднено ввиду резкой болезненности при тракции за шейку матки | Резкая болезненность сбоку от матки или в заднем своде, округлая эластичная опухоль на ножке | Гнойные выделения, болезненность при тракциях |

ный узел). Эндометрий: полость расширена до 8–10 мм, с жидкостью и взвесью. В полости матки обнаружен ВМК. С обеих сторон видны извитые гипозоногенные образования с утолщенной стенкой и взвесью (справа диаметром 20–30 мм, слева — 11–15 мм).

Правый яичник размером 38 × 26 × 25 мм, левый — 24 × 14 × 15 мм.

На основании жалоб больной, данных акушерско-гинекологического анамнеза, данных анамнеза заболевания, общего исследования и данных гинекологического обследования можно поставить окончательный диагноз:

- острый гнойный эндометрит;
- острый двухсторонний сальпингоофорит;
- тубоовариальный абсцесс справа (рис. 1);
- пиосальпинкс слева (рис. 2);
- миома матки 5–6 недель.

Воспалительные изменения обрратимы, как правило, только при гнойном сальпингите или сальпингоофорите, когда при ранней терапии можно рассчитывать на выздоровление больной и восстановление функции ее репродуктивной системы. Все остальные формы гнойных заболеваний являются, по существу, осумкованными абсцессами. При

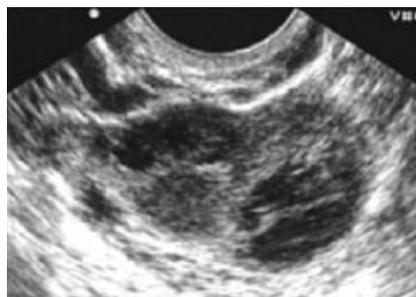


Рисунок 1. Тубоовариальный абсцесс.



Рисунок 2. Пиосальпинкс.

наличии осумкованного гнойного тубоовариального образования выбор метода хирургического пособия, доступа, объема операции в каждом конкретном случае определяется индивидуально — от пункции абсцесса, лапароскопического дренирования до пангистерэктомии.

Предполагаемый объем операции: нижнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева; надвлагалищная ампутация матки с придатками.

Произведена нижнесрединная лапаротомия. В брюшной полости обнаружено тело матки размерами до 6 недель. Левые придатки: яичник 2,5 × 2,0 см, воспалительно изменен, маточная труба превращена в пиосальпинкс 3,5 × 7,5 см. Правые придатки превращены в тубоовариальное гнойное образование 11,0 × 7,0 см, интимно спаянное с сигмовидной кишкой. При выделении правых придатков излился белесоватый гной в большом количестве (взят посев), при ревизии выявлен дефект сигмовидной кишки. Ткани прямой кишки ниже этого места с выраженными инфильтративно-воспалительными изменениями, захватывающими весь верхнеампулярный отдел.

Произведена экстирпация матки с придатками. Сигмовидная кишка выведена в виде одноствольной сигмостомы в левой боковой области, фиксирована.

Макропрепарат. Тело матки с шейкой, на разрезе полости матки — ВМК с внедрением в миометрий.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано наблюдение гинеколога по месту жительства. Ректороманоскопия, ирригоскопия по месту жительства, оперативное лечение — закрытие сигмостомы

в плановом порядке. Решение вопроса о необходимости МГТ после стандартного обследования по месту жительства.

Заключение

Описанный пример подтверждает значимость своевременной диагностики и тактики ведения больных с гнойным воспалением органов малого таза. Поздняя диагностика и длительное консервативное лечение в подобных случаях недопустимы, так как могут привести к инвалидизации и летальному исходу.

Сроки применения каждой модели ВМК должны строго соблюдаться.

Необходимо тщательное диспансерное наблюдение за женщинами, применяющими ВМК. Кроме регулярных осмотров, оно должно включать анализ крови, УЗИ, бактериоскопию влагалищных выделений, санацию влагалища. При появлении признаков воспаления матки или

придатков лечение следует начинать с удаления ВМК. Пациентки с наличием симптомов, которые могут быть связаны со смещением ВМК (интоксикация, кровотечение или боль), подлежат более скрупулезному осмотру с использованием дополнительных методов обследования.

Несмотря на высокую контрацептивную эффективность современных внутриматочных контрацептивов, осложнения, развивающиеся в процессе их применения, требуют тщательного отбора и подготовки женщин, желающих использовать ВМК.

Список литературы

1. Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB et al. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 400–5.
2. Краснопольский В. И., Буянова С. Н., Щукина Н. А. Гнойная гинекология. М.: МЕДпресс, 2001. 288 с.
3. Пуголовкина Д. А., Ляшенко И. С. Риск воспалительных заболеваний гениталий при внутриматочной контрацепции // Молодой ученый. — 2017. — № 3.3. — С. 45–48.
4. Прилепская В. Н., Тагиева А. В., Межевитинова Е. А. Внутриматочная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 176 с.
5. Пестова Т. Н., Брюхина Е. В., Пестов А. С., Голыничик А. И. Медико-социальные аспекты внутриматочной контрацепции и состояние здоровья женщин при ее сверхдлительном использовании // Гинекология. 2003. Т. 5. № 5. С. 210–212.
6. Иванова Е. В., Сасунова Р. А., Летуновская В. Н., Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А., Тагиева А. В. Внутриматочная гормональная система: Вопросы приемлемости и безопасности. *Акушерство и гинекология*. 2011. 4: 141–143.
7. Петров Ю. А. Пролиферативные изменения слизистой оболочки тела и шейки матки у женщин, применяющих внутриматочные контрацептивы / Петров Ю. А., Ковалева Э. А. // Вопросы онкологии. — 1986. Т. 32. № 3. — С. 49–52.
8. Чернуха Г. Е., Могиревская О. А., Шигорева Т. В., Грибанова Н. Д. Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2011. 4: 6–62.
9. Макаренко Т. А. Этиология гнойных воспалительных заболеваний придатков матки на фоне внутриматочной контрацепции / Макаренко Т. А., Цхай В. Б., Протасова И. Н. // Медицина и образование в Сибири. — 2012. — № 2. — С. 30.
10. Кузнецова И. В. Современная внутриматочная контрацепция // Гинекология. — 2012. — № 4. — С. 62–67.

Для цитирования. Мукум-зода Т. М., Ходжамуродова Д. А. Воспалительные заболевания органов малого таза и длительное использование внутриматочной контрацепции (клинический случай) // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 2. — 14 (389). — С. 47–51.

**17-18
ИЮНЯ 2019**

ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА
Г. МОСКВЫ
УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36

НМИЦ
ОНКОЛОГИИ
им. Н.Н.Блохина

ПРО
RUSSIAN CANCER SOCIETY

РФФИ

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва)
- Противораковое общество России (Москва)

Мероприятие проводится при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Первичная профилактика ассоциированных с вирусом ВПЧ злокачественных опухолей. Вакцинация против ВПЧ
- Вторичная профилактика, скрининг рака шейки матки с использованием тест-систем для выявления инфицированности ВПЧ
- Презентация и обсуждение зарубежного и отечественного опыта вакцинации против ВПЧ

Регистрация и участие в мероприятии бесплатные!

www.conference.pror.ru

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВПЧ.
ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И СКРИНИНГ**

Изучение причинно-следственных факторов развития миомы матки у пациенток репродуктивного возраста

С. М. Сафарова, аспирант¹

Г. У. Болиева, к.м.н., с.н.с. гинекологического отдела¹, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1²

Н. Дж. Абдурахманова, к.м.н., председатель совета молодых ученых и специалистов¹

¹ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Минздрава Таджикистана, г. Душанбе, Республика Таджикистан

²ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» Минздрава Таджикистана, г. Душанбе, Республика Таджикистан

Study of causal factors of uterine fibroids development in patients of reproductive age

S. M. Safarova, G. U. Bolieva, N. J. Abdurahmanova

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perynatology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan; Dushanbe, Republic of Tajikistan

Резюме

Представлен соматический и гинекологический статус женщин с миомой матки. Выявлена достоверно высокая частота сопутствующей экстрагенитальной патологии, в том числе: железодефицитная анемия, заболевание щитовидной железы и мочевыводящих путей, патология желудочно-кишечного тракта, ожирение и варикозная болезнь. Установлено, что больные с миомой матки часто страдают нарушением менструальной функции по типу гиперменструального синдрома и альгодисменореи, менометроррагией. У более половины обследованных женщин с миомой матки выявлено сочетание данной патологии с гиперплазией эндометрия, доброкачественными образованиями яичников, воспалительными заболеваниями органов малого таза, кистозно-фиброзной болезнью молочных желез.

Ключевые слова: миома матки, репродуктивный возраст, соматический статус, гинекологический статус, гиперплазия эндометрия, гепатобилиарная система.

Summary

The somatic and gynecological status of women with uterine myoma is presented. A significantly high frequency of concomitant extragenital pathology was revealed, including: iron deficiency anemia, thyroid and urinary tract diseases, pathology of the gastrointestinal tract, obesity and varicose veins. It has been established that patients with uterine myoma often suffer from menstrual dysfunction of the type of hypermenstrual syndrome and algodimenorhea, menometrorrhagia. More than half of the examined women with uterine myoma detected a combination of this pathology with endometrial hyperplasia, benign ovarian formations, pelvic inflammatory diseases, cystic fibrosis of the mammary glands.

Key words: uterine myoma, reproductive age, somatic status, gynecologic status, hypermenstrual syndrome, sterility, fibrocystic diseases.

Актуальность

Современная концепция здоровья женщины включает профилактику и лечение заболеваний детородных органов, определяя репродуктивный потенциал женщин, качество их жизни и демографические показатели страны в целом [4–7]. Миома матки является одной из наиболее часто встречающихся патологий репродуктивных органов, частота которой в репродуктивном возрасте колеблется от 11 до 30% [1–3, 5]. На сегодняшний день дискуссионным остается вопрос об этиопатогенезе миомы матки [3, 6, 8].

Исследования ряда авторов показали, что в этиопатогенезе миомы матки определяющим является нарушение ритма секреции гонадотропных гормонов. Возникающий при этом гормональный дисбаланс выражается в абсолютной и отно-

сительной гиперэстрогенией и гиподостатке прогестерона [3, 6, 7, 8].

Следствием гормонального дисбаланса является наличие патологического процесса в органах-мишенях (молочная железа, эндометрий, мио- метрий) [2, 3, 8].

Изучение особенности соматического и гинекологического статуса больных с миомой матки позволяет выявить причинно-следственную связь в развитии заболевания [2, 3, 6]. В связи с отсутствием единого стандарта обследования и лечения данного контингента пациенток в нашей стране актуальность настоящих исследований не вызывает сомнений.

Цель исследования: изучение состояния соматического статуса и органов-мишеней у женщин репродуктивного возраста с миомой матки.

Методы исследования

Обследованы 58 пациенток репродуктивного возраста от 19 до 40 лет. Основную группу составили 36 больных с диагностированной миомой матки различной локализации. Группа сравнения была сформирована из 22 условно здоровых пациенток, обратившихся для прохождения профилактического осмотра в НИИ АГиПРТ в 2014–2016 гг. У пациенток групп исследования был собран анамнез жизни и заболевания, характер становления и нарушения менструальной и детородной функций. Всем пациенткам были проведены гинекологический осмотр, антропометрические исследования (изменение роста, масса тела, подсчет индекса массы тела [ИМТ] по Брею), общеклинические анализы (общий анализ крови, мочи, биохимические исследования, коагу-

лограмма), функциональные методы исследования (УЗИ органов малого таза с определением размеров матки, миоматозных узлов, яичников с диагностикой образований, молочных желез, УЗИ печени, щитовидной железы с консультацией эндокринолога).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных пакетов статистического анализа (Microsoft Excel 2011). Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Критериями включения в исследование явились информированное согласие женщины на участие в исследовании, наличие миомы матки, возраст от 19 до 45 лет.

Критерии исключения: психические заболевания, злокачественные новообразования репродуктивных органов, возраст более 45 лет.

Результаты исследования и обсуждение

Возраст обследованных больных в основной группе составил в среднем $34,4 \pm 2,2$ года, группы сравнения — $33,1 \pm 3,4$ года.

Исследование соматического статуса показало, что у 66,6% женщин

выявлена патология ЖКТ и гепатобилиарной системы, состояние которой влияет на конъюгацию стероидных гормонов. Данная патология выявлено достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у пациенток контрольной группы, где преобладает патология щитовидной железы. Структура заболеваний ЖКТ представлена следующим образом: жировой гепатоз, цирроз, холецистит, дискинезия желчевыводящих протоков (по гипокинетический, полез типа, по гиперкинетическому типу).

Патология щитовидной железы при консультации эндокринолога (гипертиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит) была выявлена в обеих группах женщин и составила 15 (41,6%) и 4 (18,1%) случаев.

Ожирение было диагностировано у 17 (47,2%) женщин основной группы. Индекс массы тела в группах составил в среднем $32,4 \pm 2,2$ и $25,17 \pm 0,84$ соответственно.

Заболевания почек и мочевыводящих путей были выявлены у 13 (36,1%) и 2 (9,1%) пациенток, желудочно-кишечного тракта — у 24 (66,6%) и 3 (13,6%) пациенток. Варикозная болезнь была выявлена лишь у 3 (8,3%) пациенток в основной группе.

Результаты оценки соматического статуса больных показали, что экстрагенитальная патология в основной группе исследования была выявлена у 28 (77,8%), в то время как в группе сравнения — лишь у 9 (41%) женщин. У 28 (77,8%) пациенток основной группы была диагностирована

железодефицитная анемия, при этом анемия легкой степени отмечалась у 10 (35,7%), средней степени — у 13 (46,4%) и тяжелой степени — у 5 (17,9%). Сниженные цифры гемоглобина явились показанием для проведения гемотрансфузии у 5 (17,5%) пациенток основной группы.

Сердечно-сосудистая патология в виде гипертонической болезни установлена у 2 (5,5%) пациенток основной группы, в группе сравнения данная патология отсутствовала.

Гинекологический статус обследованных пациенток показал, что возраст наступления менархе у пациенток обеих групп не имел достоверных отличий и составил $14,3 \pm 1,3$ и $12,2 \pm 1,1$ соответственно. В основной группе исследования первородящие составили 14 (38,9%), повторнородящие — 15 (41,7%) и пациентки с бесплодием — 7 (19,4%) случаев. Невынашивание беременности отмечалось у 11 (30,5%) пациенток, искусственные аборты в анамнезе выявлены у 16 (44,4%). В группе сравнения первородящих — 3 (13,6%), повторнородящих — 19 (86,4%), искусственных абортов — 5 (22,7%), невынашивания в анамнезе не было отмечено. Как видно из табл. 1 и 2, размер матки у обследованных групп имеет достоверное отличие ($p < 0,001$).

В результате исследования выявлено, что у 28 (77,7%) пациенток с миомой матки выявлена гиперплазия эндометрия, в то время как в группе контроля данная патология отсутствует ($p < 0,05$).

Таблица 1
УЗИ матки обследованных групп

| | Основная, n = 36 | Контрольная, n = 22 | P |
|------------|------------------|---------------------|-----------|
| Передний | $78,3 \pm 2,2$ | $52,5 \pm 0,9$ | $< 0,001$ |
| Поперечный | $69,6 \pm 1,4$ | $50,6 \pm 1,0$ | $< 0,001$ |
| Задний | $76,7 \pm 1,8$ | $52,5 \pm 0,9$ | $< 0,001$ |

Примечание: P — статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 2
Толщина эндометрия (МЭХО)

| | Основная, n = 36 | Процент | Контрольная, n = 22 | Процент | P |
|----------|------------------|---------|---------------------|---------|----------|
| До 5 мм | 2 | 5,5 | 18 | 81,8 | $< 0,05$ |
| До 10 мм | 6 | 16,6 | 4 | 18,1 | $< 0,05$ |
| До 20 мм | 28 | 77,7 | — | — | |

Примечание: P — статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

Таблица 3
Размеры матки при УЗИ

| | Основная, n = 36 | Контрольная, n = 22 | P |
|------------|------------------|---------------------|---------|
| Передний | 88,3 ± 2,1 | 55,5 ± 0,8 | < 0,001 |
| Поперечный | 79,6 ± 1,3 | 49,6 ± 1,0 | < 0,001 |
| Задний | 74,7 ± 1,7 | 52,5 ± 0,9 | < 0,001 |

Примечание: P — статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни).

В основной группе исследования у 30 пациенток (83,3%) отмечались нарушения менструального цикла: гиперполименорея у 19 (52,8%), альгодисменорея у 5 (13,8%), ациклические кровотечения выявлены у 6 (16,7%) больных, а также сочетание выявленных нарушений между собой у данных пациенток. Клиническими проявлениями НМЦ была анемия различной степени тяжести. Средний уровень гемоглобина в группах исследований имел достоверные отличия и в среднем составил $72,3 \pm 45,6$ в основной и $12,1 \pm 0,6$ в группе контроля ($p < 0,05$). В группе сравнения нарушений менструального цикла выявлено не было. Давность основного заболевания у пациенток с миомой матки составила $5,3 \pm 0,8$ года.

Отмечено, что более чем у половины обследованных женщин основной группы — 19 (52,7%) встречался цервицит (вагинит). Бактериальный вагиноз отмечен у каждой пятой женщины основной группы — 7 (19,4%) и 3 (13,6%) группы сравнения. При обследовании шейки матки была обнаружена эктопия у 4 женщин (11,1%), гипертрофия шейки матки — у 6 (16,7%) пациенток основной группы.

По данным УЗИ, интрамуральное расположение узлов было выявлено у 21 (58,3%) пациентки, субсерозное — у 9 (25%) и субмукозное — у 6 (16,7%) пациенток. Деформацию полости матки миоматозными узлами диагностировали в 15 (41,7%) случаев.

При этом была выявлена зависимость гиперполименструального синдрома от давности заболевания, размеров и локализации миоматозных узлов.

Следует отметить, что, помимо миомы матки, у 9 (25,0%) пациенток была диагностирована гиперплазия эндометрия, у 6 (16,7%) — кисто-

зные образования яичников и у 20 (55,5%) — доброкачественная патология молочных желез.

У пациенток при ультразвуковом исследовании молочных желез выявлены патологические изменения. Преобладающим видом патологии служила диффузная форма мастопатии — у 8 (22,2%) больных основной группы. В толще ткани молочных желез у 3 (8,3%) пациенток определялись очаги уплотнений от мелкозернистых, обусловленных диффузной гиперплазией междольковой соединительной ткани и кистообразным расширением стенок протоков, до различного калибра кист, залегающих на различной глубине от поверхности кожи.

Локализованная форма мастопатии выявлена у 1 (2,8%) больной, у 3 (8,3%) пациенток обнаружены фиброаденомы, у 2 (5,5%) — крупные кисты, достигающие в размере 3–5 см. При осмотре они определялись в виде упруго-эластичных, умеренно подвижных образований, поддающихся компрессии.

Фиброзно-кистозная мастопатия установлена в 2 (5,5%) случаях. Из них в 1 (2,8%) отмечалось преобладание фиброзного компонента. В группе сравнения у пациенток отмечалась диффузная мастопатия у 3 (13,6%) женщин.

Таким образом, проведенное исследование показало, что причинными факторами развития миомы матки в 66,6% случаев могут стать выявленная патология гепатобилиарной системы, в 41,6% — патология щитовидной железы, так как она является эндемической. Индекс массы тела достоверно выше в основной группе реже в контрольной группе.

Принимая во внимание, что жир является дополнительным источни-

ком эстрогенов, наличие его избытка в 47,2% могло явиться причиной развития гиперпластического процесса в органах мишенях. Следствием выявленной экстрагенитальной патологии явилось наличие в 77,7% случаев гиперпластических процессов как клинических проявлений кровотечения эндометрия, наличие у 44,3% пациенток патологических изменений молочных желез.

Выводы

Профилактическое обследование и своевременное выявление соматической патологии, коррекция имеющихся нарушений позволили устранить ряд предпосылок для развития гиперпластических процессов органов малого таза, в частности, миомы матки.

Список литературы

1. Абдурахманова Н.Д. Современный подход к диагностике и лечению миомы матки в сочетании с доброкачественными новообразованиями яичников у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дисс. к.м.н. — Душанбе, 2012. 22 с.
2. Гриценко Я. В., Константинова О. Д., С. В. Черкасов С. В. Миома матки в современном мире. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Бюлл. Оренбургского научного центра УрО РАН (Электронный журнал), 2012, № 3, с. 1–21.
3. Магалян С.Г. Оптимизация методов снижения кровопотери при миомэктомии. Дисс... к.м.н. Астрахань. 2014. 134 с.
4. Тихомиров А. Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М.: Медицина. 2013. 319 с.
5. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Пашков В. М., Лебедев В. А. Доброкачественные заболевания матки. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 281 с.
6. Хушвахтова Э. Х. и др. Оперативное лечение женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия. // Журнал «Здравоохранение Таджикистана». 2016. № 3. С. 63–67.
7. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States // Am J Obstet Gynecol. 2012. 206 (3). P. 219.
8. Khan A. T., Shehmar M., Gupta J. K. Uterine fibroids: current perspectives // Int. J. Womens Health. 2014. Vol. 6. P. 95–114.

Для цитирования. Сафарова С. М., Болиева Г. У., Абдурахманова Н. Дж. Изучение причинно-следственных факторов развития миомы матки у пациенток репродуктивного возраста // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 2. — № 14 (389). — С. 52–54.



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- Спецвыпуски:** «Ревматология в общей врачебной практике», «Эндокринология»

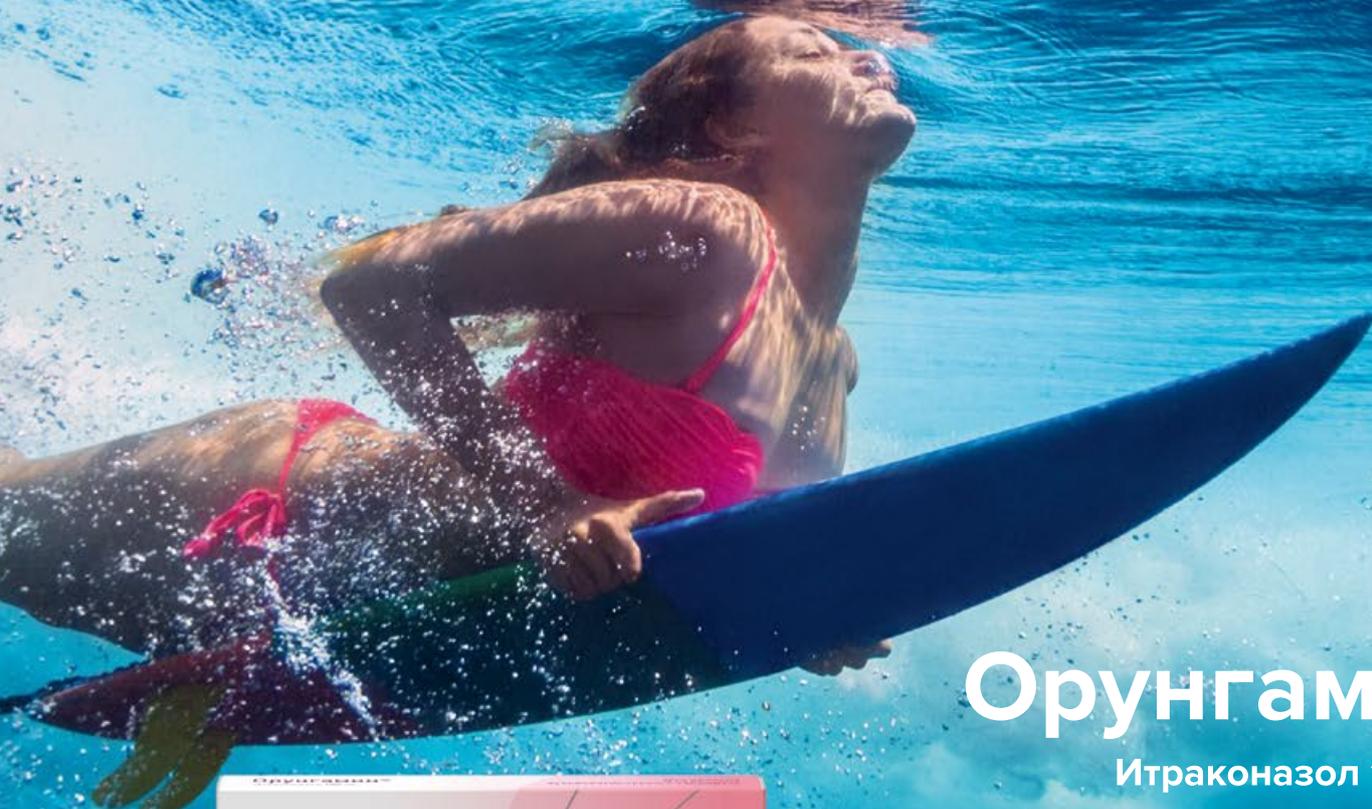
Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

| | |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Извещение | <p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа)</p> <p>7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p>Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год</p> <p>(наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p> |
| Квитанция | <p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа)</p> <p>7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p>Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год</p> <p>(наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p> |

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ta@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

НОВИНКА!



Орунгамин

Итраконазол 100 мг

Лечение
вульвовагинального
кандидоза

