

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

10 (307) 2017



Современная ТОМ № 2 ГИНЕКОЛОГИЯ

Modern
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

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

- ◆ Обоснованная медикаментозная терапия пролиферативных заболеваний матки¹
- ◆ Диферелин® имеет показания² и эффективность, подтверждённую клиническими исследованиями³

ДЕЛИКАТНАЯ СИЛА И РЕШЕНИЕ ЖЕНСКИХ ПРОБЛЕМ



ЛОР-005557/08 от 17.07.08

ПН011452/01 от 13.06.10

¹ Клинические рекомендации «Сочетанные доброкачественные заболевания матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия)» под редакцией Адамян Л.В. (проект 2015)

² Инструкция по медицинскому применению препарата Диферелин® 3,75 мг

³ Е.Н. Андреева, Е.Л. Яроцкая, Л.В.Адамян, Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз» получающих лечение агонистом гонадотропного релизинг- гормона. Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования. Проблемы репродукции, 2011, 2, стр.50-62.

Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп.4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Декапептил® является товарным знаком, зарегистрированным компанией «Ипсен Фарма» на территории РФ. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipsen.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приёма сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения). RUS/DIP/27102016

Современная гинекология Том №2

Медицинский алфавит № 10 (307) 2017

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 редакции:

129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор журнала
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

Главный редактор серии
«Современная гинекология»
журнала «Медицинский алфавит»
В.Е. Балан

Редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

В.Г. Акимкин, д.м.н., проф.
А.Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
Е.А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А.С. Ермолов, д.м.н., проф.
А.А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р.Г. Оганов, д.м.н., проф.
В.И. Покровский, д.м.н., проф.
С.А. Рабинович, д.м.н., проф.
В.Е. Синицын, д.м.н., проф.
С.К. Терновой, д.м.н., проф.
Н.В. Шестопалов, д.м.н., проф.
С.Н. Щербо, 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.
Уст. тираж 12000. Формат А4.

Подписан в печать 28 марта 2017 года.

Цена договорная. При перепечатке ссылка на
журнал «МА» обязательна.

За содержание рекламы ответственность несет
рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных в статьях,
ответственность несут авторы.

Содержание

- 6 **Значение коррекции железодефицитной анемии в профилактике акушерских осложнений**
Л. В. Ткаченко, Т. В. Складановская
- 9 **Роль антимюллерова гормона в женской репродукции**
И. В. Кузнецова, Ю. С. Драпкина
- 17 **Современное медикаментозное лечение миомы матки — возможность избежать гистерэктомии и ее негативных последствий**
А. Л. Тихомиров
- 23 **Трудности терапии аэробного вагинита и пути их преодоления**
И. В. Кузнецова
- 30 **Эндокринология когнитивных расстройств: возможности менопаузальной гормональной терапии**
Н. И. Тапильская, Р. И. Глушаков
- 35 **Расширение возможностей этиотропного лечения доброкачественных дисплазий молочных желез (обзор литературы)**
Л. В. Покуль, Н. А. Чугунова
- 40 **Управление менструальным циклом — новая концепция применения комбинированных оральных контрацептивов**
И. В. Кузнецова, Д. И. Бурчаков
- 48 **Лечение ожирения у больных с нарушениями менструальной функции**
Э. Р. Ведзижева, И. В. Кузнецова, Ю. Б. Успенская
- 54 **Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции**
И. В. Кузнецова, М. Н. Бурчакова, Д. И. Бурчаков, Н. Х. Хаджиева, Г. Г. Филиппова
- 62 **Частота и факторы риска мастопатии в подростковом периоде**
А. Б. Хурасева, Е. А. Сырокваша
- 66 **Подписка**

Contents

- 6 **Correction of iron deficiency anaemia in prevention of obstetric complications**
L. V. Tkachenko, T. V. Skladanovskaya
- 9 **Role of anti-müllerian hormone in female reproduction**
I. V. Kuznetsova, Yu. S. Drapkina
- 17 **Modern medication of uterine myoma**
A. L. Tikhomirov
- 23 **Difficulties in therapy of aerobic vaginitis and ways to overcome them**
I. V. Kuznetsova
- 30 **Endocrinology of cognitive disorders: possibilities of menopausal hormonal therapy**
N. I. Tapilskaya, R. I. Glushakov
- 35 **Expanding possibilities of etiotropic treatment of benign mammary dysplasia (literature review)**
L. V. Pokul, N. A. Chugunova
- 40 **Menstrual cycle management: new concept for use of combined oral contraceptives**
I. V. Kuznetsova, D. I. Burchakov
- 48 **Treatment of obesity in patients with menstrual dysfunction**
E. R. Vedzicheva, I. V. Kuznetsova, Yu. B. Uspenskaya
- 54 **Psychogenic stress-dependent disorders of menstrual cycle: role of non-hormonal correction**
I. V. Kuznetsova, M. N. Burchakova, D. I. Burchakov, N. Kh. Khadzheeva, G. G. Filippova
- 62 **Frequency and risk factors of mastopathy in adolescence**
A. B. Khuraseva, E. A. Syrokvasha
- 66 **Subscription**

Редакционный совет

Главный редактор

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»

Громова Ольга Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «ИвГМА», зам. директора по научной работе Российского сотрудничающего центра Института микрорелементов ЮНЕСКО при ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова», клинический фармаколог высшей врачебной категории

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 «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 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., профессор, 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»

Editorial Board

Editor-in-chief

Balan V. E., MD, DMSci, professor

Apolikhina I. A., MD, DMSci, professor

Gromova O. A., MD, DMSci, professor

Zaydieva Ya. Z., MD, DMSci, professor

Kovalyova L. A., MD, PhD

Kuzneystova 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

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. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические соображения. // *Медицинский алфавит. — 2016. — Том 1 (Современная гинекология), № 7. — 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.

Уважаемые коллеги!

Развитие нашей специальности требует от врачей акушеров-гинекологов непрерывного совершенствования своих знаний и умений. Мы давно перестали быть «врачами в области малого таза», сфера наших интересов распространяется чрезвычайно широко — от психонейроэндокринологии до молекулярной биологии.

Помимо чисто познавательных побуждений, получение современной информации имеет практическое приложение, поскольку позволяет корректно оценить клиническую ситуацию, поставить диагноз и назначить подходящее конкретному больному лечение.

Авторы, участвовавшие в создании данного номера, предлагают вам познакомиться с аналитическими обзорами современной научной литературы, результатами собственных исследований и делаются личным опытом диагностики, лечения и профилактики акушерских и гинекологических заболеваний.

Вы найдете в журнале новые оригинальные концепции развития патологических состояний в акушерстве и гинекологии, неординарные пути решения актуальных клинических задач, данные доказательной медицины и попытки персонализации лечебных подходов. Мы надеемся, что собранные в журнале статьи помогут читателям в их практической и научно-исследовательской деятельности.



Научный редактор номера
д. м. н., проф. И. В. Кузнецова

Школа по гинекологической эндокринологии

**В рамках конгресса «Человек и лекарство» состоится
Школа по гинекологической эндокринологии
под руководством д.м.н., профессора И. В. Кузнецовой.**

На протяжении четырех дней, с 10 по 13 апреля, специалисты акушеры-гинекологи, эндокринологи, терапевты, психологи будут обсуждать актуальные вопросы гинекологической и репродуктивной эндокринологии и дадут практические рекомендации по ведению пациентов.

Школа зарегистрирована в программе непрерывного медицинского образования. Дополнительную информацию и порядок оформления участия в Школе гинекологической эндокринологии вы сможете найти на сайте конгресса «Человек и лекарство».

<http://chelovekilekarstvo.ru/conf2017>

Значение коррекции железодефицитной анемии в профилактике акушерских осложнений

А. В. Ткаченко, д.м.н., проф., зав. кафедрой, заслуженный врач Российской Федерации
Т. В. Складановская, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Correction of iron deficiency anaemia in prevention of obstetric complications

L. V. Tkachenko, T. V. Skladanovskaya

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

В данной статье рассматривается проблема железодефицитных состояний во время беременности. Освещены причины развития данной патологии, современные варианты диагностики железодефицитной анемии, влияние на течение гестации, родов и послеродового периода. Изложены результаты собственных исследований препарата Ферро-Фольгамма, и обосновано его применение у беременных с целью лечения железодефицитных состояний.

Ключевые слова: железо, анемия, осложнения, беременность, профилактика.

Summary

This article discusses the problem of iron status during pregnancy. It highlights the causes of this disease, modern variants of iron deficiency anaemia diagnosis, influence on the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period. The article also presents the original research on the use of Ferro-Folgamma in treatment of iron deficiency during pregnancy.

Key words: iron, anaemia, complications, pregnancy, prevention.

Актуальность

Основным методом лечения железодефицитных анемий у беременных является назначение препаратов железа внутрь. Арсенал железосодержащих препаратов очень велик, в связи с этим важнейшей задачей становится выбор препарата с оптимальным терапевтическим эффектом.

Железодефицитная анемия (ЖДА) — одно из наиболее распространенных заболеваний человека, поражающее около 25 % населения земного шара, представляет поэтому серьезную медико-социальную проблему. По данным ВОЗ, около 1,8 млрд человек страдают железодефицитной анемией [1].

Наиболее подвержены этой патологии женщины из-за менструальных кровопотерь и расходов депо железа при вынашивании беременности и лактации. Более чем у 50 % женщин фертильного возраста обнаруживаются анемии. Анемия у беременных не менее чем в 90 % случаев это железодефицитная анемия. В целом число беременных, больных данной патологией, достигает 43,9 млн человек или 51 % от всего числа беременных [2].

К причинам, обуславливающим развитие ЖДА при беременности и после родов, относятся: состояние дисбаланса железа до наступления беременности (у 40–60 % женщин детородного возраста запасы железа истощены); увеличение потребления экзогенного железа в связи с интенсификацией эритропоэза; увеличение эритроцитарной массы и возрастание потребностей плода за счет материнского депо железа; кровопотеря в родах и при операции кесарева сечения в объеме свыше 1 000 мл, которая бывает у 5 % всех родивших [4].

Данные мировой статистики показывают, что беременные с железодефицитными состояниями относятся к высокой группе риска: по невынашиванию беременности и преждевременным родам (15–42 %), преэклампсии (40 %), аномалиям родовой деятельности (10–15 %), острой и хронической плацентарной недостаточности (35 %), гипотоническим кровотечениям (10 %), гипогалактии (39 %), гнойно-септическим осложнениям в послеродовом периоде (12 %).

На сегодняшний день в клинической акушерской практике актуальным стало выделять три стадии дефицита железа: прелатентный дефицит железа, который характеризуется снижением запасов железа, прежде всего ферритина сыворотки крови, при этом сывороточное железо и гемоглобин остаются в пределах нормы; латентный дефицит железа, характеризующийся снижением сывороточного железа и появлением клинических признаков сидеропенического синдрома на фоне нормальных показателей гемоглобина; железодефицитную анемию, характеризующуюся снижением в крови количества гемоглобина, которая является заключительным этапом железодефицитных состояний (ЖДС) и возникает при снижении гемоглобинового фонда железа [1, 3].

На сегодняшний день постановка диагноза анемии основывается на клинических и гематологических признаках, среди которых снижение уровня Hb представляется ведущим. Однако, учитывая стадийность развития ЖДА, становится очевидным,

что терапию при беременности следует начинать не с момента снижения уровня гемоглобина, как это было принято раньше, а с момента выявления дефицита резервного и транспортногo железа при исследовании биохимических параметров крови. Использование данной классификации позволяет обеспечить раннюю диагностику и профилактику тяжелых анемических состояний.

Целью настоящего исследования явилась оценка терапевтической эффективности препарата Ферро-Фольгамма для лечения ЖДА у беременных.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 60 беременных в сроке беременности от 22 до 34 недель. Критериями отбора беременных в группу явились: концентрация Hb 110 г/л и ниже, сывороточного железа 15,0 мкмоль/л и ниже, гестационный возраст 22 недели и более. Возраст больных колебался от 19 до 38 лет и в среднем составил $28,7 \pm 1,5$ года. Исходное значение Hb колебалось от 90 до 110 г/л и в среднем составило $100,5 \pm 2,1$ г/л в группе.

Основные жалобы больных анемией беременных сводились к слабости, повышенной утомляемости, головокружению, шуму в ушах, мельканию мушек перед глазами, сердцебиению, одышке при физической нагрузке.

В структуре соматических заболеваний преобладала патология желудочно-кишечного тракта: гастриты, дисбактериоз кишечника, энтероколиты, холециститы имелись у 22 (36,6%) из 60 пациенток. У 10 (16,6%) беременных в анамнезе отмечены носовые кровотечения и кровоточивость десен. У 8 (13,3%) пациенток диагностировано варикозное расширение вен нижних конечностей. Тромбофлебит поверхностных вен ног отмечен в анамнезе у одной пациентки. Острый пиелонефрит до наступления настоящей беременности перенесли 4 (6,6%) женщины.

При анализе осложнений течения беременности обнаружено, у каждой

четвертой беременной наблюдалась угроза прерывания беременности в разные сроки; плацентарная недостаточность выявлена у 11%. Внутритробная гипоксия плода отмечена у 17% беременных.

В комплексной терапии ЖДА использовался препарат Ферро-Фольгамма (фармацевтическая компания «Верваг Фарма», Германия), содержащий сульфат железа 12 мг, цианокобаламин 10 мкг, фолиевую кислоту 5 мг, аскорбиновую кислоту 100 мг, прием по одной капсуле один раз в день. Средняя продолжительность лечения у беременных составила $41,3 \pm 2,7$ дня.

Ферро-Фольгамма — мультифакторный гемопоэтик, включающий все необходимые компоненты, обеспечивающие стимуляцию структурного синтеза гемоглобина и повышающие репродукцию эритроцитов красным ростком костного мозга. Универсальность препарата связана с его избирательно стимулирующим действием на синтез железосодержащей и белковой частей гемоглобина. Так, сульфат железа обладает высоким коэффициентом всасывания в желудочно-кишечном тракте и практически не образует в последнем малодоступных сложных соединений. Абсорбционный коэффициент в значительной степени усилен присутствием в препарате аскорбиновой кислоты.

У каждой пациентки до начала приема Ферро-Фольгаммы и через четыре недели после начала приема проводилось определение гематологических параметров: Hb, гематокрита (Ht), эритроцитов (Эр.), феррокинетиических параметров (сывороточное железо, ферритин, трансферрин), а также высчитывался коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ).

Определение концентрации сывороточного железа и трансферрина осуществлялось на биохимическом анализаторе с использованием стандартных реактивов и программы «Анемия» (профессор В. А. Бурлев). Концентрацию ферритина в сыворотке больных определяли методом иммуноферментного анализа. В качестве контрольных в исследо-

вании использованы нормативные значения изучаемых показателей у пациенток с физиологической беременностью.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью компьютерных программ Excel 2003 и Statistica 6.

Результаты исследования

Эффективность терапии оценивали еженедельно по субъективной оценке степени улучшения самочувствия. В процессе лечения препаратом Ферро-Фольгамма через одну неделю количество жалоб у больных снизилось, одышка и мышечная слабость исчезли у всех пациенток. Клинический и гематологический эффекты (нормализация уровня Hb и феррокинетиических показателей) были получены через 2–4 недели лечения у 70% больных. Обнаружено достоверное повышение гематологических показателей — Hb и количества эритроцитов — Ht; показателей обмена железа в сыворотке — уровня железа, ферритина, КНТ; а также фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке по сравнению с исходными данными (см. табл.).

Через естественные родовые пути произошли роды у 80% (48) беременных, у 20% (12) произведено кесарево сечение. У 60 женщин родились 60 живых детей, из них 93,3% (56) доношенных, 6,6% (4) — недоношенных. Средняя масса тела составила 3220 ± 69 г; длина тела $53,1 \pm 0,3$ см. Объем кровопотери у родильниц в среднем составил 523 ± 55 мл.

Проведенное нами исследование свидетельствует о необходимости раннего скрининга уровней сывороточного железа, гемоглобина, ферритина, трансферрина, сывороточных белков и последующего мониторинга их содержания в процессе беременности один раз в 2–3 недели для своевременного выявления ЖДС и его коррекции адекватными железосодержащими препаратами.

У беременных с анемией на фоне лечения Ферро-Фольгаммой происходит достоверное увеличение содержания гемоглобина, количества эритроцитов, показателя гематокрита, уровня сывороточного железа,

Динамика гемоглобина, гематокрита, эритроцитов и показателей обмена железа на фоне лечения

Показатель	Референсные значения	Беременные n = 60		P
		До лечения	Через 4 недели	
		1	2	
Гемоглобин, г/л	120–140	100,7 ± 1,1	119,2 ± 2,3	≤ 0,01
Эритроциты, 10/л	3,7–4,7	3,100 ± 0,002	3,60 ± 0,04	≤ 0,001
Гематокрит, %	33–40	30,00 ± 0,05	33,00 ± 0,07	≤ 0,01
Сывороточное железо, мкмоль/л	13–32	14,2 ± 1,6	19,6 ± 2,2	≤ 0,001
Трансферрин, г/л	2,60 ± 0,05	3,9 ± 0,2	3,2 ± 0,6	≤ 0,05
Ферритин, мкг/л	32–35	18,6 ± 4,0	35,6 ± 8,1	≤ 0,0002
КНТ, %	30	17,1 ± 1,3	25,6 ± 2,4	≤ 0,0002
Фолиевая кислота, нг/мл	3,1–20,5	0,8 ± 0,3	2,5 ± 0,7	≤ 0,05
Цианкобаламин, пг/мл	214–864	202 ± 34	356 ± 53	≤ 0,05

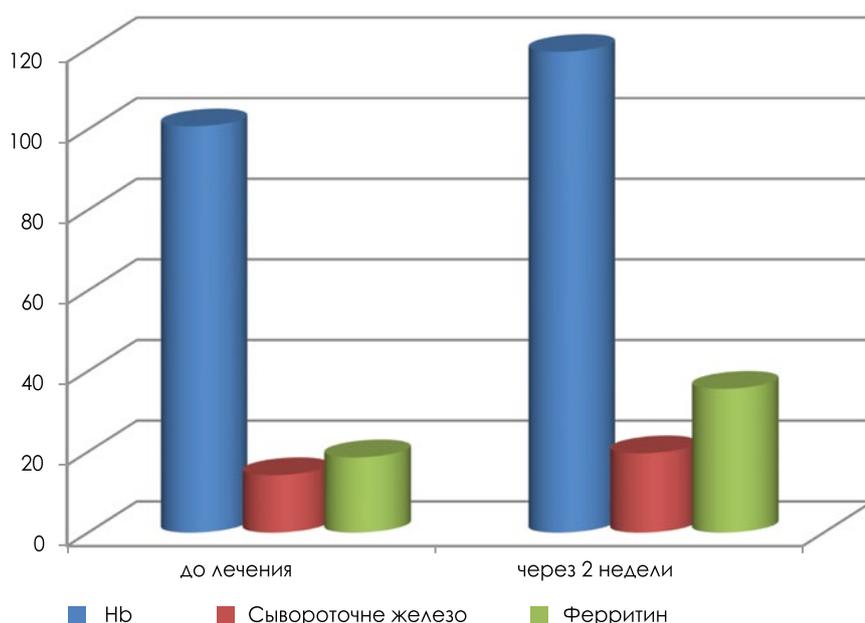


Рисунок. Динамика изменений гематологических показателей при использовании препарата Ферро-Фольгамма.

сывороточного ферритина, фолиевой кислоты, цианкобаламина, вследствие чего улучшается оксигенация тканей, уменьшается тканевая гипоксия, что приводит к благоприятным изменениям в организме беременных и рожениц с анемией и клиническому эффекту [3].

Полученные результаты показывают, что уникальное соотношение между оптимальным содержанием элементарного двухвалентного железа, фолиевой кислоты и цианкобаламина в одной капсуле позволяет добиться хороших результатов в лечении железодефицитной

анемии беременных и рожениц. Одним из условий, предъявляемых к препаратам железа, является минимизация их отрицательного влияния на желудочно-кишечный тракт. В проведенном нами исследовании диспепсические расстройства разной степени выраженности на фоне лечения Ферро-Фольгаммой были отмечены у 2 из 60 беременных. Отменить препарат потребовалось одной пациентке по причине стойкой тошноты на фоне приема.

Наличие в препарате фолиевой кислоты и цианкобаламина является его дополнительным преимуществом,

так как при ЖДА часто имеет место дефицит этих витаминов. Наличие аскорбиновой кислоты улучшает всасывание и усвоение железа. Лекарственная форма препарата исключает местное раздражение желудка и кишечника.

Таким образом, уникальный состав препарата, а именно содержание двухвалентного железа, фолиевой, аскорбиновой кислот и цианкобаламина в препарате Ферро-Фольгамма, его высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость позволяют рекомендовать его как препарат выбора при лечении железодефицитных состояний при беременности, а также для профилактики этих состояний.

Список литературы

1. Аркадьева Г. В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий (учебно-методическое пособие).— М.— 1999.— 58 с.
2. Касабулатов Н. М. Железодефицитная анемия беременных // РМЖ 2003.
3. Коноводова Е. Н., Бурлев В. А. Эффективность применения препарата Ферро-Фольгамма у беременных и рожениц с железодефицитной анемией // РМЖ. 2003. № 16. С. 899.
4. Шехтман М. М.— Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных.— М., 1999.— 815 с.



Роль антимюллерова гормона в женской репродукции

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры
Ю. С. Драпкина, клинический ординатор кафедры

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Role of anti-müllerian hormone in female reproduction

I. V. Kuznetsova, Yu. S. Drapkina

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

Резюме

Антимюллеров гормон (АМГ) является одним из наиболее изучаемых в настоящее время биологически активных соединений. Его роль в процессах женской репродукции признается весьма значительной, но конкретные функции, механизмы их осуществления и регуляция образования самого АМГ остаются предметом исследований. В клинической практике определение уровней АМГ применимо в контексте предсказания ответа яичников на стимуляцию в программах вспомогательных репродуктивных технологий, а также для прогнозирования преждевременной овариальной недостаточности у женщин, подвергающихся терапии, потенциально токсичной для яичников. Одним из перспективных направлений является оценка уровня АМГ как способ прогнозирования и диагностики синдрома поликистозных яичников. Лекарственная терапия может оказать существенное влияние на синтез и секрецию АМГ. В качестве средств, прямо и опосредованно позитивно воздействующих на уровень АМГ выделяются аналоги гонадолиберина.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, фолликулогенез, овуляция, овариальный резерв, контролируемая индукция овуляции, ожирение, синдром поликистозных яичников, преждевременная недостаточность яичников, эндометриоз, аналоги гонадолиберина.

Summary

Anti-müllerian hormone (AMH) is one of the most studied at the present time biologically active compounds. Its role in the processes of female reproduction is recognized as very significant, but specific functions, mechanisms for their implementation and regulation of the formation of the AMH itself remain the subject of research. In clinical practice, the determination of AMH levels is applicable in the context of predicting the response of ovaries to stimulation in assisted reproductive technology programs, as well as for predicting premature ovarian failure in women undergoing therapy potentially toxic to the ovaries. One of the promising areas is the assessment of the level of AMH as a method for predicting and diagnosing the polycystic ovary syndrome. Drug therapy can have a significant effect on the synthesis and secretion of AMH. As an agent directly and indirectly positively affecting the level of AMH, gonadoliberin analogues are isolated.

Key words: anti-müllerian hormone, folliculogenesis, ovulation, ovarian reserve, controlled induction of ovulation, obesity, polycystic ovary syndrome, premature ovarian failure, endometriosis, gonadoliberin analogues.

Мюллер-ингибирующая субстанция, известная также как антимюллеров гормон (АМГ), является димерным гликопротеином, принадлежащим к семейству трансформирующего фактора роста β (ТФР- β). АМГ выполняет множество функций в процессе развития и дифференцировки эмбриона, играет существенную роль в репродукции. Тем не менее многие функции и механизмы действия АМГ до сих пор остаются неизученными.

У эмбрионов мужского пола АМГ секретруется клетками Сертоли яичка в процессе эмбрионального развития, начиная с шестой недели гестации. АМГ инициирует регрессию мюллеровых протоков и их превращение в простатическую маточку и придаток яичка. Нарушение регрессии и персистенция мюллеровых протоков у мужчин приводит к развитию синдрома, который кли-

нически проявляется крипторхизмом, паховыми грыжами и нарушением репродуктивной функции. В яичниках плодов женского пола секреция АМГ клетками гранулезы мелких растущих фолликулов начинается с 32-й недели гестации, когда формирование производных мюллеровых протоков (матка, маточные трубы и влагалище) полностью завершено. Самая высокая экспрессия АМГ наблюдается в преантральных и малых антральных фолликулах. Во время ФСГ-зависимой фазы фолликулярного роста и в фолликулах, подвергшихся атрезии, АМГ не образуется, однако в преовуляторных фолликулах образование АМГ возобновляется.

Динамику секреции АМГ в течение постнатальной жизни можно разделить на несколько фаз. Непродолжительное повышение концентрации гормона в сыворотке крови отмечается сразу после рожде-

ния девочки. Далее секреция АМГ падает и вскоре начинает медленно увеличиваться. До девяти лет происходит непрерывное повышение секреции АМГ, а затем в период от 10 до 15 лет содержание АМГ в крови несколько снижается. Второе повышение секреции АМГ достигает максимальных значений к 25 годам жизни, после чего происходит постепенное уменьшение концентрации гормона до неопределяемых значений в возрасте 50–51 год, что предшествует менопаузе.

У мальчиков уровень АМГ резко повышается в течении первого месяца после рождения, достигая пикового значения в возрасте шести месяцев. В период полового созревания синтез гормона прогрессивно снижается и сохраняется на очень низком уровне. Определение уровня АМГ у молодых пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом

можно использовать как диагностический маркер стимуляции сперматогенеза гонадотропинами. После завершения полового созревания АМГ в основном высвобождается клетками Сертоли в семенные канальцы, что приводит к большей концентрации гормона в семенной жидкости по сравнению с сывороткой крови. В целом можно констатировать удивительную отрицательную ассоциацию уровня АМГ между полами. Во время фетального периода у мальчиков наблюдается повышение гормона в отличие от девочек, и, напротив, при достижении половой зрелости уровень АМГ у юношей имеет тенденцию к снижению, а у девушек определяется в относительно высоких концентрациях.

АМГ влияет на экспрессию 707 генов и может реализовывать свое действие через рецепторы АМГ второго типа, BMPR 1a (Alk3), BMPR 1b (Alk6) или ACVR 1 (Alk2). АМГ участвует в регуляции выхода фолликулов из состояния покоя и устанавливает темп, в котором фолликулы возобновляют мейоз. Оказывая сдерживающее влияние на фолликулогенез, АМГ регулирует скорость уменьшения примордиального пула. Многие функции АМГ были изучены на моделях мышей *in vivo*. Несмотря на то что животные, у которых не образовывался АМГ, оставались фертильны и имели нормальную частоту овуляции, количество примордиальных фолликулов у них уменьшалось гораздо быстрее за счет более быстрого созревания с последующей атрезией [1]. Этот феномен объясняют тем, что АМГ снижает экспрессию факторов, активирующих рост и созревание фолликулов, к которым относятся фактор роста фибробластов (ФРФ), фактор роста кератиноцитов (КРФ), фактор стволовых клеток (СКФ) [2].

Регуляция синтеза самого АМГ практически не изучена, существует только ограниченное число данных о взаимосвязи гормона с другими факторами аутокринной / паракринной регуляции. Клетки гранулезы секретируют большое число молекул, обеспечивающих фолликулогенез. Например, основные функции инсу-

линоподобного фактора роста (ИФР) в контексте овариальной функции заключаются в координации клетки теки и гранулезы, а также потенцировании эффектов лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов путем образования чувствительных рецепторов. Изменения уровней АМГ, ингибина В, ИФР-1, ИФР-связывающего протеина-3 (ИФРСР-3), и ФСГ изучались в зависимости от возраста. Было обнаружено синхронное снижение уровней АМГ, ИФР-1, ИФРСР-3 с возрастом; точность определения АМГ в диагностике менопаузы соответствует диагностической ценности ФСГ и ингибина В.

В физиологии и патологии репродукции большое значение уделяется неоангиогенезу. Повышенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) рассматривается как один из компонентов патогенеза таких заболеваний и состояний, как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), эндометриоз, рак яичников. Исследователи показали, что уровень АМГ может изменяться при подавлении секреции гонадотропинов и ингибировании СЭФР. Было обнаружено, что добавление СЭФР *in vitro* индуцировало экспрессию рецептора АМГ второго типа на поверхности клеток гранулезы, изолированных от зрелого фолликула. В норме АМГ и его рецептор второго типа экспрессируются вместе, однако при избыточной активности СЭФР изолированно повышается экспрессия рецептора, что нарушает баланс действия гормона и тормозит созревание фолликулов и ооцитов [3].

Клетки гранулезы фолликулов синтезируют небольшие количества фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) — многофункционального провоспалительного цитокина, в основном выделяемого моноцитами и макрофагами. Между ФНО- α и стимуляцией клеток гранулезы гонадотропинами существует обратная связь. Когда фолликул становится более чувствительным к стимуляции гонадотропинами, образование ФНО- α в нем уменьшается. В фолликулах с нарушением рецептивного

ответа на стимуляцию гонадотропинами продукция ФНО- α увеличивается, ускоряя их апоптоз. Апоптоз первичных ооцитов, реализующийся за счет собственных внутренних механизмов, происходит до образования примордиальных фолликулов и является автономным процессом. Ооциты антральных фолликулов гибнут вторично на фоне фолликулярной атрезии. Вне зависимости от времени и причины запрограммированной гибели, апоптоз ооцита инициируется ФНО- α . Таким образом, ФНО- α уменьшает размер пула примордиальных фолликулов.

Как и фактор роста соединительной ткани, ФНО- α влияет на сборку фолликула (*follicle assembly*), ускоряя данный процесс. Напротив, в исследованиях *in vitro* было показано, что добавление АМГ и прогестерона приводило к замедлению сборки фолликула. В культуре клеток с добавлением АМГ также наблюдалось увеличение числа ооцитов, что свидетельствует об ингибировании гормоном процессов апоптоза. Стоит отметить, что большинство ооцитов подвергаются апоптозу в процессе сборки фолликула. Соответственно, АМГ, ингибируя апоптоз, снижает скорость сборки, а АМГ-индуцированные повреждения апоптоза ооцитов могут выступать как один из механизмов торможения сборки фолликула.

Основной вывод, который можно сделать, исходя из вышеприведенных данных, заключается в том, что именно баланс между ингибирующими факторами (АМГ, прогестерон) и факторами роста, активирующими сборку фолликула (ФНО- α , активин), определяет, будет ли происходить сборка фолликула и с какой скоростью пойдет этот процесс. Приведенные результаты демонстрируют, что воздействовать на пул примордиальных фолликулов и увеличивать продолжительность репродуктивного потенциала женщины теоретически возможно.

Количество фолликулов, которые каждый месяц входят в фазу роста, с возрастом снижается и коррелирует с объемом пула оставшихся примордиальных фолликулов. Поэтому уровень АМГ можно рассматривать как маркер овариального резерва. Тем

не менее многие механизмы регуляции выхода пула примордиальных фолликулов из спящей стадии, их роста и возобновления мейоза остаются дискутируемыми.

Функции АМГ в женском организме не ограничиваются сдерживающим влиянием на рост фолликулов и регуляцией скорости уменьшения примордиального пула. В течение менструального цикла только один фолликул становится доминантным, остальные атрезировываются, и в процессе селекции доминантного фолликула участвует АМГ — уникальный продукт клеток гранулезы, синтез которого в доминантном фолликуле снижается. Было установлено, что *in vivo* АМГ уменьшает чувствительность фолликула к ФСГ, а *in vitro* ингибирует ФСГ-индуцированный рост преантральных фолликулов.

Синтез АМГ максимален в фолликулах диаметром 4–7 мм [4, 5]. Когда фолликул «перерастает» диаметр 8 мм, образование АМГ в нем резко уменьшается. Именно небольшие фолликулы диаметром от 5 до 8 мм секретируют около 60% всего АМГ в организме женщины. Также было обнаружено, что экспрессия гена АМГ и концентрация АМГ в фолликулярной жидкости обратно пропорциональна уровню эстрадиола. Можно предположить, что эстрадиол, как фактор аутоиммунной регуляции, репрессирует ген АМГ. В результате доминирует именно тот фолликул, в котором синтез эстрадиола максимален, то есть лучший фолликул.

Предполагается также наличие системы обратного аутокринного контроля: в фолликулах диаметром менее 8 мм АМГ ингибирует синтез эстрадиола, но когда размер фолликула увеличивается, содержание АМГ в нем резко падает, благодаря чему повышается синтез эстрадиола [6]. Эстрадиол, секретлируемый доминантным фолликулом, подавляет секрецию ФСГ и тем самым созревание остальных фолликулов. При этом содержание АМГ в фолликулярную фазу цикла отражает не функцию доминантного фолликула, в отличие от ингибина В и яичниковых эстрогенов, а показывает количество мел-

ких фолликулов, входящих в фазу роста перед селекцией доминантного фолликула.

Оценка содержания АМГ в различных клинических ситуациях

Уровень АМГ начали измерять относительно недавно, в конце XX века. В настоящий момент АМГ определяется в плазме и сыворотке крови, а также в фолликулярной жидкости. Тем не менее единый стандарт и общая калибровка значений пока отсутствуют, что мешает точной интерпретации результата. АМГ Gen II и новейший Ansh Labs ultra-sensitive AMH and picoAMH ELISA — наиболее достоверный и чувствительный метод определения АМГ в сыворотке и плазме крови. В основе работы диагностического теста лежит использование моноклональных антител.

Уровень АМГ относительно стабилен во время менструального цикла. Снижение АМГ наблюдается в преовуляторные дни фолликулярной фазы и в раннюю лютеиновую фазу по причине пика ЛГ, уменьшающего экспрессию рецептора АМГ второго типа на мембране клеток гранулезы желтого тела. Затем секреция АМГ снова повышается и остается стабильной вплоть до середины фолликулярной фазы следующего цикла.

Определение содержания АМГ в крови используется для прогнозирования преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) в результате ятрогенных факторов. По сравнению с ФСГ и ингибином В, АМГ является более чувствительным маркером повреждения яичников даже при низких дозах химио- или радиотерапии. Уровень АМГ не только отражает овариальную активность до лечения, но и предсказывает вероятность восстановления овариальной функции после проведения химио- и радиотерапии [7]. Так, уровень АМГ до лечения позволяет стратифицировать группы риска по отсроченному повреждению овариальной функции. Пациентки с исходным более высоким уровнем АМГ относятся к группе со средним и низким риском повреждения яич-

ников на фоне химио- и радиотерапии [8–10]. В одном из исследований до начала лечения у 59 женщин (средний возраст 42,6 года) с диагнозом рака молочной железы ранней стадии были измерены уровни АМГ, ФСГ, ингибина В. Спустя два года было обнаружено, что те пациентки, у которых в результате химиотерапии развилась аменорея, имели исходный уровень АМГ достоверно более низкий по сравнению с пациентками с сохранившимся менструальным циклом ($4,0 \pm 0,9$ пмоль/л и $17,2 \pm 2,5$ пмоль/л соответственно). Изначальные уровни ФСГ и ингибина В при этом существенно между группами не отличались. Таким образом, АМГ выступает как независимый маркер повреждения овариальной функции через два года после химиотерапии. Чувствительность и специфичность теста в отношении развития аменореи составили 98,2 и 80,0% соответственно.

Относительно недавно было доказано, что при исходном уровне АМГ выше 2 нг/мл шанс на восстановление репродуктивной функции после химиотерапии существенно повышается [11]. Rosendahl и соавт. (2010) продемонстрировали, что предсказательная ценность уровня АМГ не зависела от возраста пациентки, типа химиотерапии и наличия обоих или только одного яичника [12]. Стоит отметить, что изначально АМГ может быть снижен у пациенток с гемобластомами. Возможные причины понижения АМГ до химиотерапии на фоне злокачественных заболеваний крови до сих пор остаются неизвестными. Вероятно, развитие системного воспаления на фоне генерализации онкологического процесса приводит к повреждению клеток гранулезы и снижению концентрации АМГ [13].

В исследовании среди девочек в препубертате и девушек-подростков (средний возраст 15 ± 4 года) были измерены уровни АМГ, ингибина В и ФСГ до начала химиотерапии, после каждого курса и в конце лечения [14]. Риск токсического влияния на яичники был разделен на средне-низкий и высокий в зависимости от препарата, применяемого

во время химиотерапии, кумулятивной дозы и наличия радиотерапии. В ходе исследования было обнаружено, что уровень АМГ существенно снижался во время химиотерапии у пациенток в препубертате и пубертате, однако восстанавливался в 100 % наблюдений в группе средне-низкого риска. В группе высокого риска АМГ в сыворотке крови оказался ниже порога чувствительности метода. Ингибин В и ФСГ не продемонстрировали корреляций с уровнем риска.

Экстремально низкие, за пределами чувствительности метода, уровни АМГ у пациенток в группе высокого риска отражали выраженные повреждения овариального резерва на фоне химиотерапии. Таким образом, высокий уровень АМГ до начала лечения может выступать в качестве предиктора сохраненной функции яичников в долгосрочной перспективе после химиотерапии. Однако необходимы дальнейшие исследования в отношении шанса наступления беременности при низком значении АМГ на фоне химиотерапии в анамнезе. Nagen и соавт. (2012) отметили, что у пациенток, особенно молодого возраста, трудно прогнозировать репродуктивный потенциал, основываясь исключительно на пониженной концентрации АМГ в сыворотке крови [15].

Возможность использовать уровень АМГ для предсказания овариального ответа при контролируемой индукции овуляции оказала огромное влияние на профилактику развития СГЯ и других ятрогенных осложнений [16]. Женщины с риском повышенного ответа яичников на стимуляцию подвергаются более тщательному ультразвуковому и гормональному мониторингу. Высокий уровень АМГ позволяет подобрать соответствующие дозу ФСГ и протокол стимуляции [17]. С другой стороны, прогностическая точность низкого уровня АМГ в плане плохого овариального ответа была настолько высока, что в США в 2011 году некоторые центры приняли решение не проводить лечение при установлении низких значений АМГ [18]. Правда, на сегодняшний

день подобное решение считается необоснованным, так как ответ яичников на стимуляцию является многофакторным процессом и зависит не только от содержания АМГ, но и от возраста и исходного числа антральных фолликулов [19].

В исследовании, проведенном в Великобритании [20], у женщин репродуктивного возраста определялись уровни АМГ и число антральных фолликулов. Было обнаружено, что эти показатели напрямую зависят от возраста, и что уровень АМГ коррелирует с числом антральных фолликулов и может выступать в качестве оценки фолликулярного пула. Следовательно, для расчета персонализированного ответа яичников необходимо оценивать данные параметры в совокупности: АМГ не сможет заменить подсчет антральных фолликулов и наоборот. В начале фолликулярной фазы первыми на введение гонадотропинов отвечают большие антральные фолликулы, которые не образуют АМГ, и в данном случае число фолликулов лучше предскажет овариальный ответ по сравнению с АМГ. С другой стороны, если учесть, что атрезирующиеся антральные фолликулы не смогут ответить на стимуляцию ФСГ, АМГ становится наиболее надежным маркером, так как не образуется атрезирующимися фолликулами, которые при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) невозможно отличить от здоровых. В то время как АМГ дает представление о количестве небольших фолликулах, готовых ответить на стимуляцию гонадотропинами, подсчет антральных фолликулов по УЗИ помогает оценить овариальный потенциал в текущем цикле [20]. Оба маркера оказываются незаменимы в комплексной оценке овариального ответа и подборе оптимального протокола стимуляции.

АМГ и эндокринопатии

По данным Freeman и соавт. (2007), у женщин с ожирением уровень АМГ на 65 % ниже, чем у женщин с нормальной массой тела [21]. Причина, по которой происходит редукция АМГ у тучных женщин, до сих пор остается неясной.

В фолликулярной жидкости у пациенток с ожирением было зафиксировано повышение уровней различных биохимических маркеров, участвующих в системном воспалении и окислительном стрессе. Merhi и соавт. (2013) обнаружили, что в редукции уровня АМГ при ожирении важную роль играет лептин, существенно уменьшающий экспрессию АМГ и мРНК рецептора АМГ второго типа в яйценодном бугорке и пристеночных клетках гранулы фолликула [22]. Более того, лептин, в противоположность адипонектину, подавляет экспрессию гена АМГ через JAK2/STAT3-сигнальные пути в лютеинизированных клетках гранулы. Похоже, что лептин может программировать нарушение ответа рецептора на стимуляцию АМГ, приводя к овариальной дисфункции. Эти результаты позволяют по-новому взглянуть на патогенез нарушений фертильности при избыточной массе тела.

Взаимосвязь АМГ, лептина и адипонектина требует детального изучения. При измерении этих веществ в фолликулярной жидкости пациенток, подвергавшихся ЭКО / ИКСИ, была обнаружена прямая корреляция уровней АМГ и адипонектина, причем при развитии ожирения и инсулинорезистентности (ИР) уровни адипонектина и АМГ снижались. Изучение взаимосвязи между ИР, содержанием адипокинов и АМГ у здоровых пациенток репродуктивного возраста без СПКЯ показало, что уровень АМГ плазмы крови имел негативную ассоциацию с индексом ИР, содержанием инсулина, уровнем глюкозы натощак и RBP-4. Позитивная связь характеризовала уровни адипонектина и АМГ плазмы крови. Предполагается, что отрицательная корреляция индекса ИР и АМГ связана с прямым или опосредованным воздействием инсулина на секрецию АМГ клетками гранулы [23]. В другом исследовании была установлена сильная обратная взаимосвязь между уровнем оментина-1 (адипокин, уровень которого при ожирении и ИР повышается) и АМГ, что подтверждает участие адипоцитов висцерального жира в овариальных нарушениях при ожирении.

СПКЯ характеризуется увеличением числа фолликулов на всех стадиях роста и отсутствием выделения доминантного фолликула. АМГ плазмы крови в 2–4 раза выше у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами [23, 24]. Увеличенная концентрация АМГ как в фолликулярной жидкости, так и общем кровотоке отражает высокое число малых антральных фолликулов в яичниках. Однако когда исследователи сравнили секрецию АМГ клетками гранулезы овулирующего и неовулирующего яичника, оказалось, что секреция АМГ в неовулирующем яичнике почти в четыре раза превышает таковую в овулирующем яичнике [25].

Это открытие позволило предположить, что повышение уровня АМГ плазмы крови происходит не только благодаря увеличению числа фолликулов, но и за счет изменения свойств клеток гранулезы в поликистозных яичниках [26]. В ходе исследований была изучена секреция АМГ клетками фолликулов разных размеров в нормальных яичниках. Полученные данные затем сравнили с секрецией АМГ в овулирующих и неовулирующих яичниках при СПКЯ. Клетки гранулезы, клетки теки и фолликулярная жидкость были выделены из интактных фолликулов. После культивации клеток в фолликулярной жидкости и кондиционированной среде был измерен уровень АМГ. Результаты исследования показали, что уменьшение содержания АМГ в фолликулах, достигших диаметра более 8 мм, — важный этап в селекции доминантного фолликула. Было также обнаружено, что клетки гранулезы неовулирующего яичника синтезируют АМГ в 75 раз больше по сравнению со здоровыми яичниками.

В отличие от здоровых женщин, ЛГ не уменьшает экспрессию рецептора АМГ второго типа у пациенток с СПКЯ. Избыточная секреция АМГ и экспрессия рецептора АМГ второго типа, таким образом, становятся результатом редукции блокирующих эффектов гонадотропина. Подобное нарушение регуляции подтверждает роль дисфункции рецептора ЛГ у па-

циенток с СПКЯ [27]. S. Thathapudi и соавт. (2015) в своих работах обнаружили, что полиморфизм *rs2293275* в гене рецептора ЛГ/ХГ вносит вклад в развитие СПКЯ [28]. Не исключено, что причиной неадекватного взаимодействия с рецептором является аномалия самого ЛГ. У пациенток с СПКЯ чаще встречалась *G1052A*-мутация гена ЛГ по сравнению с контрольной группой. T. Lamminen и соавт. (2002) показали, что эта мутация не влияет на способность ЛГ связываться со специфическим рецептором, но нарушает структуру гормона [29].

Можно предположить, что в поликистозных яичниках содержание АМГ в антральных фолликулах будет достаточным для подавления ФСГ-индуцированной экспрессии ароматазы и, таким образом, предотвратит ингибирующий эффект эстрадиола на продукцию АМГ [25]. Этот эффект будет усилен потерей ЛГ-индуцированной репрессии рецептора АМГ второго типа. Избыток АМГ может привести к нарушению фолликулярной функции при СПКЯ и торможению выделения доминантного фолликула. Введение экзогенного ФСГ помогает преодолеть ситуацию, обеспечить достаточный синтез эстрадиола и уменьшить уровень АМГ. Снижение концентрации АМГ в плазме крови у больных СПКЯ, получающих рекомбинантный ФСГ, приводило к появлению доминантного фолликула, причем падение концентрации АМГ четко совпадало с обнаружением при УЗИ одного или нескольких фолликулов 10 мм и более в диаметре [26].

Экспрессия рецептора АМГ второго типа происходит и за пределами яичников: в эндометрии, молочных железах, простате, шейки матки, а также в процессе развития мозговой ткани и легких у плодов мышей. Суммированные данные современных исследований нейроанатомии позволили расширить представление о локализации рецептора АМГ второго типа, обнаруженного также в гиппокампе, коре головного мозга и гипоталамусе. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что повышенный уровень АМГ усиливает

ГнРГ-зависимую секрецию и дополнительный выброс ЛГ. Результаты этих работ отражают центральное действие АМГ на нейроны, вырабатывающие ГнРГ в гипоталамусе. Таким образом, АМГ включается в формирование замкнутого круга, приводящего к гиперандрогенной ановуляции и повышению концентрации ЛГ при СПКЯ.

Роль АМГ в патогенезе овариальной дисфункции при СПКЯ закономерно ставит вопрос о возможности его использования в качестве диагностического маркера. Действительно, концентрация АМГ возрастает у большинства пациенток с СПКЯ. Неоднократно сообщалось о корреляции между уровнем АМГ в крови и количеством фолликулов, обнаруженных на УЗИ [30]. Интересно, что уровень АМГ был более высоким у пациенток с СПКЯ и ИР по сравнению с больными СПКЯ без метаболических нарушений. Повышенный уровень АМГ рассматривался в качестве предиктора развития СПКЯ во время периода полового созревания. У девушек в возрасте 16 лет была обнаружена достоверная корреляция между АМГ и уровнем тестостерона, причем уровни АМГ были существенно выше у пациенток с олиго- и аменореей по сравнению с девушками, имевшими нормальный менструальный цикл (35,9 и 27,7 пмоль/л соответственно). В процессе дальнейшего наблюдения авторы исследования установили, что риск развития СПКЯ прямо зависит от уровня АМГ в конце пубертата: 26-летние женщины с СПКЯ имели более высокие значения АМГ в 16 лет по сравнению с участницами, у которых СПКЯ не развивался (38,1 и 30,2 пмоль/л соответственно). Чувствительность и специфичность АМГ в качестве предиктора развития СПКЯ в репродуктивном возрасте составили 85,7 и 37,5%. Измерение уровня тестостерона не повышало точности теста.

Благодаря высокой чувствительности применение АМГ в качестве предиктора развития СПКЯ позволило бы начать превентивное лечение заболевания еще на ранних стадиях. Однако низкая специфичность теста

не позволяет рассматривать АМГ в качестве надежного диагностического маркера. На сегодня повышенное содержание АМГ с позиций диагностической ценности можно считать идентичным выявляемым при УЗИ особенностям, которые обозначаются термином «морфологические изменения, характерные для поликистозного яичника» [31].

Содержание АМГ в крови коррелирует с уровнем гиперандрогенемии, а также тяжестью олиго- и ановуляции [32]. Высокое содержание уровня АМГ выступает в качестве маркера гиперандрогенемии и фактически может рассматриваться как один из ее признаков. Это могло бы стать важным вкладом в диагностику СПКЯ, так как гиперандрогенемия и (или) клинический гиперандрогенизм является одним из двух принципиально необходимых компонентов заболевания [33]. К сожалению, определить универсальный диагностический минимум АМГ, при котором можно с уверенностью поставить диагноз СПКЯ или установить гиперандрогенемия, пока не получается. Предложено использовать в качестве диагностического критерия СПКЯ его концентрацию в плазме крови выше 4,45 нг/мл [34] с чувствительностью и специфичностью теста 76,1 и 74,6% соответственно. Но сами авторы исследования, которое привело к данному заключению, отмечают, что полученные результаты необходимо проверить на более крупной выборке пациенток.

Влияние лекарственных препаратов на уровень АМГ

Эффекты лекарственных препаратов на АМГ изучаются среди двух категорий пациенток: больные СПКЯ и женщины с низким овариальным резервом либо угрозой его снижения. Особый интерес из всех исследованных до настоящего времени лекарственных средств представляют аналоги гонадолиберина (ГнРГ).

Влияние аналогов ГнРГ на уровни АМГ, ингибина В, ФСГ, ЛГ, эстрадиола и число антральных фолликулов было изучено в протоколах ЭКО. Спустя две недели применения аналога ГнРГ (трипторелин,

0,1 мг — Диферелин®) было отмечено повышение уровня АМГ на 30%. Содержание ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ингибина В, наоборот, понизилось примерно на 50%. При этом число антральных фолликулов оставалось тем же, но объем яичников уменьшался. Авторы исследования предположили, что повышение уровня АМГ при приеме аналога ГнРГ отражает увеличение числа фолликулов, способных отвечать на стимуляцию. Исследования, проведенные с целью оценки влияния на АМГ десенситизации гипофиза трипторелином (Диферелин®) в длинных протоколах ЭКО, продемонстрировали, что двухнедельная десенситизация гипофиза характеризуется тенденцией к увеличению АМГ, что однозначно указывает на отсутствие снижения числа доступных для стимуляции фолликулов [35, 36].

После достижения десенситизации гипофиза в программах ВРТ применение препаратов ФСГ привело к снижению концентрации АМГ параллельно с уменьшением числа небольших антральных фолликулов. Этот процесс на фоне овариальной стимуляции связан с переходом фолликулов, синтезирующих АМГ, в быстрорастущие преовуляторные фолликулы и отражает нормализацию фолликулогенеза, что особенно важно у пациенток с СПКЯ.

При использовании депонированных форм аналогов ГнРГ у пациенток с эндометриозом выяснилось, что после двух инъекций концентрация ФСГ и ЛГ снизилась на 50 и 300% соответственно, а уровень АМГ остался прежним. Следовательно, применение депо-форм аналогов ГнРГ не влияет на число антральных фолликулов. Это относится к любым вариантам депонированных форм препаратов. В частности, трипторелин (Диферелин®) в настоящее время доступен в двух лекарственных депо-формах: 3,75 и 11,25 мг; обе они используются в лечении больных эндометриозом. Единственное существенное отличие дозы 11,25 мг состоит в том, что она рассчитана на трехмесячное действие. Это создает дополнительный комфорт и повышает приверженность больных

к лечению. Особенно привлекательно выглядит подобная лекарственная форма для применения в качестве эмпирической терапии у пациенток с тазовой болью, предположительно ассоциированной с эндометриозом. Спектр положительных и побочных эффектов депо-форм не различается. Это относится и к влиянию на уровни АМГ. Но депо-форма 11,25 мг применяется исключительно у больных эндометриозом. При осуществлении программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) используются 0,1 мг трипторелина для ежедневного введения и 3,75 мг трипторелина для ежемесячного введения.

Существует мнение, что аналоги ГнРГ инициируют экспрессию мРНК АМГ в клетках гранулезы. С помощью иммуногистохимического анализа была также изучена секреция АМГ клетками гранулезы фолликулов на разных стадиях развития при назначении аГнРГ [35]. Оказалось, что экспрессия АМГ клетками гранулезы фолликулов *in vivo* постоянно меняется. В первичных фолликулах экспрессия АМГ под действием аналога ГнРГ сразу увеличивалась, а затем постепенно снижалась. В мелких и больших преантральных фолликулах уровень АМГ начинал повышаться с первого дня назначения аналогов ГнРГ, затем несколько снижался, а спустя 2–3 дня снова увеличивался, достигая пиковых значений. В клетках гранулезы небольших антральных фолликулов, выстилающих базальную мембрану, секреция АМГ, напротив, была существенно снижена. Таким образом, влияние аналогов ГнРГ на синтез и секрецию АМГ, бесспорно, существует, причем, можно уверенно говорить о положительном характере этого воздействия.

Помимо прямого действия аналогов ГнРГ на синтез и секрецию АМГ, следует принимать во внимание возможность опосредованных эффектов. Аналоги ГнРГ, связываясь со специфическими рецепторами I и II типов, оказывают значительное тканевое действие на яичники [37], в том числе снижают уровень белка мидкайна — фактора роста, уча-

ствующего в процессе овуляции и связанного с ангиогенезом, хемотаксисом, митотической активностью, воспалением, и избыточно экспрессированного в фолликулярной и перитонеальной жидкостях больных эндометриозом [38, 39]. Аналоги ГнРГ также уменьшают чувствительность тканей к тромбину, участвующему в воспалительной, пролиферативной и гемостатической реакциях [40], снижают экспрессию СЭФР [41] и пр. Существенные изменения в экспрессии разнообразных ростовых факторов, бесспорно, должны отразиться на секреции АМГ, который и сам является представителем семейства ТФР-β.

Экспериментальные и клинические данные поддерживают гипотезу о протективном влиянии аналогов ГнРГ на овариальный резерв и позволяют использовать их в практике. Данная группа препаратов уже более 10 лет применяется с целью профилактики преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) у женщин, получающих химиотерапию [42–46]. В мета-анализе, включившем семь контролируемых исследований (320 пациентов), было установлено, что использование аналогов ГнРГ, в том числе трипторелина (Диферелин®), во время химиотерапии достоверно связано с сохранением овариальной функции (относительный риск [ОР] — 1,7; 95 % доверительный интервал [ДИ] 1,4–2,2) [47]. Недавний мета-анализ, включивший уже 11 РКИ (1 062 пациентов), продемонстрировал существенно более высокую частоту восстановления спонтанных менструаций у женщин, применявших аналоги ГнРГ, по сравнению с пациентками, получавшими только химиотерапию (отношение шансов [ОШ] — 2,57; 95 % ДИ — 1,65–4,01) [48]. В контролируемых испытаниях, включавших группы женщин с аутоиммунными заболеваниями (например, системная красная волчанка) при использовании химиопрепарата в сравнении «химиопрепарат плюс аналоги ГнРГ», агонисты показали достоверно лучшие результаты по сохранению овариальной функции (достоверно более высокий уровень АМГ), и хотя эта протекция

не была полной, уровень АМГ снижался по сравнению с пациентами, не получавшими химиолечения [46], авторы исследований считают применение аналогов ГнРГ у молодых женщин, получающих химиотерапию, целесообразным и обоснованным.

Заключение

АМГ — надежный и удобный показатель овариальной функции на всем протяжении жизненного цикла женщины от детского и подросткового возраста и в течение всего репродуктивного периода, однако клиническое применение АМГ крови несколько ограничено из-за технических трудностей и недостаточной чувствительности диагностических систем. Концентрация АМГ изменяется при назначении ряда лекарственных препаратов. Аналоги ГнРГ можно рассматривать как средство, улучшающее функции клеток granulosa и позволяющее сохранить овариальный резерв у больных с угрозой ПНЯ и в то же время оптимизирующее ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами в программах ВРТ.

Список литературы

1. Visser JA, Durlinger ALL, Peters IJJ, van den Heuvel ER, Rose UM, Kramer P, et al. Increased Oocyte Degeneration and Follicular Atresia during the Estrous Cycle in Anti-Müllerian Hormone Null Mice. *Endocrinology* 2007; 148: 2301–8. doi:10.1210/en.2006-1265.
2. Nilsson E, Rogers N, Skinner MK. Actions of anti-Müllerian hormone on the ovarian transcriptome to inhibit primordial to primary follicle transition. *Reproduction* 2007; 134: 209–21. doi:10.1530/REP-07-0119.
3. Fang Y, Lu X, Liu L, Lin X, Sun M, Fu J, et al. Vascular endothelial growth factor induces anti-Müllerian hormone receptor 2 overexpression in ovarian granulosa cells of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients. *Mol. Med. Rep* 2016; 13: 5157–62. doi:10.3892/mmr.2016.5173.
4. Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG, Rosendahl M, Byskov AG, Ernst E. Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles. *Hum. Reprod.* 2010; 25: 1282–7. doi:10.1093/humrep/deq019.
5. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol. Hum. Reprod.* 2013; 19: 519–27. doi:10.1093/molehr/gat024.

6. Grynberg M, Pierre A, Rey R, Leclerc A, Arouche N, Hesters L, et al. Differential Regulation of Ovarian Anti-Müllerian Hormone (AMH) by Estradiol through α- and β-Estrogen Receptors. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2012; 97: E1649–57. doi:10.1210/jc.2011-3133.
7. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod. Biomed. Online* 2010; V20: B280–5. doi:10.1016/j.rbmo.2009.11.010.
8. Lie Fong S, Laven JSE, Hakvoort-Cammel FGJ, Schipper I, Visser JA, Themmen APN, et al. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 982–90. doi:10.1093/humrep/den487.
9. Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil. Steril.* 2012; 97: 134–140.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.10.040.
10. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 3404–11. doi:10.1016/j.ejca.2013.07.014.
11. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil. Steril.* 2013; 99: 477–483.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.039.
12. Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 156–66. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.02.043.
13. Lawrenz B, Mahajan N, Fatemi HM. The effects of cancer therapy on women's fertility: what do we know now? *Futur. Oncol.* 2016; 12: 1721–9. doi:10.2217/fo-2015-0004.
14. Brougham MFH, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WHB. Anti-Müllerian Hormone Is a Marker of Gonadotoxicity in Pre- and Postpubertal Girls Treated for Cancer: A Prospective Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 2059–67. doi:10.1210/jc.2011-3180.
15. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, Skakkebaek NE, Andersson A-M, Main KM, et al. Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil. Steril.* 2012; 98: 1602–1608.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.008.
16. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles implications for individualization of therapy. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 2414–21. doi:10.1093/humrep/dem204.
17. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response

- in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2011; 17: 46–54. doi:10.1093/humupd/dmq034.
18. Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HYN, Pemberton PW, Smith A, et al. Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum. Reprod.* 2011; 26:2353–62. doi:10.1093/humrep/der182.
 19. Anderson RA, Nelson SM, Wallace WHB. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: When and for whom is it indicated? *Maturitas* 2012; 71: 28–33. doi:10.1016/j.maturitas.2011.11.008.
 20. Broer SL, Dölleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PMM, et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2013; 100:420–429. e7. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.04.024.
 21. Freeman E, Gracia C, Sammel M, Lin H, Lim L, Strauss III J. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil. Steril.* 2007; 87: 101–6. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.05.074.
 22. Merhi Z, Buyuk E, Berger DS, Zapantis A, Israel DD, Chua S, et al. Leptin suppresses anti-Müllerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 2013; 28: 1661–9. doi:10.1093/humrep/det072.
 23. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Kim YT, Hur JY, et al. Association of insulin resistance with anti-Müllerian hormone levels in women without polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2010; 72: 26–31. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03614.x.
 24. Lie Fong S, Schipper I, de Jong FH, Themmen APN, Visser JA, Laven JSE. Serum anti-Müllerian hormone and inhibin B concentrations are not useful predictors of ovarian response during ovulation induction treatment with recombinant follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2011; 96: 459–63. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.05.084.
 25. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa Cell Production of Anti-Müllerian Hormone Is Increased in Polycystic Ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 240–5. doi:10.1210/jc.2006-1582.
 26. Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzalès J, Dewailly D, di Clemente N. Anti-Müllerian Hormone, Its Receptor, FSH Receptor, and Androgen Receptor Genes Are Overexpressed by Granulosa Cells from Stimulated Follicles in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 4456–61. doi:10.1210/jc.2008-1231.
 27. Pierre A, Peigné M, Grynberg M, Arouche N, Taieb J, Hesters L, et al. Loss of LH-induced down-regulation of anti-Müllerian hormone receptor expression may contribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2013; 28: 762–9. doi:10.1093/humrep/des460.
 28. Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Addepally U, Qurratulain H. Association of Luteinizing Hormone Chorionic Gonadotropin Receptor Gene Polymorphism (rs2293275) with Polycystic Ovarian Syndrome. *Genet. Test Mol. Biomarkers* 2015; 19: 128–32. doi:10.1089/gtmb.2014.0249.
 29. Lamminen T, Jiang M, Manna PR, Pakarinen P, Simonsen H, Herrera RJ, et al. Functional study of a recombinant form of human LH-beta-subunit variant carrying the Gly(102) Ser mutation found in Asian populations. *Mol. Hum. Reprod.* 2002; 8: 887–92.
 30. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum. Reprod.* 2011; 26: 3123–9. doi:10.1093/humrep/der297.
 31. Robin G, Gallo C, Catteau-Jonard S, Lefebvre-Maunoury C, Pigny P, Duhamel A, et al. Polycystic Ovary-Like Abnormalities (PCO-L) in Women with Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 4236–43. doi:10.1210/jc.2012-1836.
 32. Catteau-Jonard S, Cortet-Rudelli C, Richard-Proust C, Dewailly D. Hyperandrogenism in Adolescent Girls. *Endocr. Dev.*, vol. 22, 2012, p. 181–93. doi:10.1159/000326688.
 33. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil. Steril.* 2009; 91:456–88. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.
 34. Wiweko B, Maidarti M, Priangga MD, Shafira N, Fernando D, Sumapraja K, et al. Anti-müllerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014;31:1311–6. doi:10.1007/s10815-014-0300-6.
 35. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat. Commun.* 2016; 7: 10055. doi:10.1038/ncomms10055.
 36. Jayaprakasan K, Campbell BK, Hopkinson JF, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. Effect of pituitary desensitization on the early growing follicular cohort estimated using anti-Müllerian hormone. *Hum. Reprod.* 2008;23:2577–83. doi:10.1093/humrep/den282.
 37. Hong I-S, Klausen C, Cheung AP, Leung PCK. Gonadotropin-Releasing Hormone-I or -II Interacts with IGF-I/Akt But Not Connexin 43 in Human Granulosa Cell Apoptosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 525–34. doi:10.1210/jc.2011-1229.
 38. Nirgianakis K, Bersinger NA, McKinnon B, Kostov P, Imboden S, Mueller MD. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 170: 550–4. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.08.010.
 39. Muramatsu T. Structure and function of midkine as the basis of its pharmacological effects. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171: 814–26. doi:10.1111/bph.12353.
 40. Osuga Y. Novel Therapeutic Strategies for Endometriosis: A Pathophysiological Perspective. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008; 66: 3–9. doi:10.1159/000148025.
 41. Huang F, Wang H, Zou Y, Liu Q, Cao J, Yin T. Effect of GnRH-II on the ESC proliferation, apoptosis and VEGF secretion in patients with endometriosis in vitro. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 6: 2487–96.
 42. Sverrisdóttir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 117: 561–7. doi:10.1007/s10549-009-0313-5.
 43. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil. Steril.* 2009; 91: 694–7. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.12.044.
 44. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 166–73. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.02.010.
 45. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2010; 21: 2052–60. doi:10.1093/annonc/mdq066.
 46. Marder W, McCune WJ, Wang L, Wing JJ, Fisseha S, McConnell DS, et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28: 624–7. doi:10.3109/09513590.2011.650752.
 47. Clowse MEB, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, et al. Ovarian Preservation by GnRH Agonists during Chemotherapy: A Meta-Analysis. *J. Women's Heal.* 2009; 18: 311–9. doi:10.1089/jwh.2008.0857.
 48. Shen Y-W, Zhang X-M, Lv M, Chen L, Qin T-J, Wang F, et al. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 3349–59. doi:10.2147/OTT.S95936.



Современное медикаментозное лечение миомы матки — возможность избежать гистерэктомии и ее негативных последствий

А. Л. Тихомиров, д. м. н., проф.

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Modern medication of uterine myoma

A. L. Tikhomirov

Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

Миома матки традиционно считается хирургическим заболеванием. Действительно, вплоть до недавнего времени возможности медикаментозной терапии лейомиомы были крайне ограничены и включали только предоперационную подготовку и профилактику роста небольших бессимптомных узлов. Прорыв произошел после внедрения в клиническую практику селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и главного представителя этой группы лекарственных средств — улипристала ацетата. В статье приводятся результаты доклинических испытаний, рандомизированных контролируемых исследований и собственный опыт автора в лечении миомы матки с помощью улипристала ацетата. Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что применение улипристала ацетата является не только хорошим методом предоперационной подготовки больных миомой матки, но и достойной альтернативой хирургическому лечению у пациенток, планирующих деторождение или отказывающихся от операции.

Ключевые слова: миома матки, аномальное маточное кровотечение, миомэктомия, рецептор прогестерона, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат.

Summary

Myoma of the uterus is traditionally considered a surgical disease. Indeed, until recently the possibility of drug therapy for leiomyomas was extremely limited and included only preoperative preparation and prevention of the growth of small asymptomatic nodes. The breakthrough occurred after the introduction into clinical practice of selective modulators of progesterone receptors and the main representative of this group of drugs — ulipristal acetate. The article presents the results of preclinical trials, randomized controlled trials and the author's own experience in the treatment of uterine fibroids with the use of ulipristal acetate. The data accumulated so far allow us to state that the use of overground acetate is not only a good method of preoperative preparation of patients with uterine myoma, but also a worthy alternative to surgical treatment in patients planning fertility or refusing surgery.

Key words: uterine myoma, abnormal uterine bleeding, myomectomy, progesterone receptor, selective modulators of progesterone receptors, ulipristal acetate.

С помощью медикаментозного метода лечения миомы матки (ММ) возможно добиваться сокращения размеров миоматозных узлов и матки, а также нивелировать симптомы заболевания. На современном этапе индукторами регрессии ММ являются две основные группы препаратов: агонисты гонадолиберина (аГнРГ) и модуляторы рецепторов прогестерона. Помимо гормональной аблации на фоне десенситизации гипофиза и прерывания оси гипоталамус – гипофиз – яичники – матка, аГнРГ непосредственно связываются с цитоплазматической мембраной патологических клеток, взаимодействуя со своими специфичными рецепторами; угнетают продукты генов, ассоциированных с G1-фазой клеточного цикла, таких как циклин Е и p33cdk2; подавляют пролиферацию за счет повышения

внутриклеточной концентрации аннексина V — эндогенного ингибитора протеин киназы С; снижают высвобождение промитогенных цитокинов интерлейкина-1β ИЛ-1β и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к ингибированию пролиферации и неоангиогенеза; вызывают апоптоз благодаря повышению активизации Fas/FasL- и Вах-обусловленного механизма апоптоза, ослабляют действие антиапоптотического белка Bcl-2; угнетают локальную продукцию эстрогенов; приводят к снижению экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) с сопутствующим увеличением экспрессии их тканевых ингибиторов (ТИММП-1); репрессируют трансформирующий фактор роста (TGF) и его рецептор, что сопровождается уменьшением объема миоматозных узлов.

Кроме этого, на фоне терапии аГнРГ происходит существенное уменьшение так называемых экстрацеллюлярных сигнал-регулирующих киназ и киназ фокальной адгезии, которые являются неотъемлемыми звеньями внутриклеточных сигнальных путей, активируемых половыми гормонами и факторами роста. При сочетанных доброкачественных поражениях матки (миома матки, гиперплазия эндометрия, аденомиоз) преимуществом гормональной аблации под влиянием аГнРГ является их способность не только регрессировать ММ, но и вызывать атрофические процессы в эктопическом и эутопическом эндометрии, что позволяет использовать их при сочетании миомы матки с аденомиозом, типичной гиперплазией эндометрия и тем самым сократить количество радикальных хирургических вмешательств [1].

Лечение аГнРГ начинают в первые пять дней менструального цикла (внутримышечно вводится 3,75 мг препарата) с последующим введением аналогичной дозы через каждые 28 дней в течение шести месяцев под контролем УЗИ один раз в три месяца. Отсутствие эффекта в течение трех месяцев требует изменения лечебной тактики и проведения хирургического лечения. При использовании аГнРГ в перименопаузе проводимая терапия может совпасть по времени с наступлением естественной менопаузы, и тогда медикаментозная менопауза плавно перейдет в физиологическую, обеспечив тем самым безрецидивность проведенного лечения. У 15–20 % пациенток репродуктивного возраста через 4–12 месяцев после окончания терапии агонистами ГнРГ могут возникать рецидивы симптоматики и возобновиться рост миоматозных узлов, поэтому в этой возрастной группе по окончании результативного лечения миомы матки целесообразно проведение стабилизирующего этапа с использованием комбинированной гормональной контрацепции поколения до планируемой беременности или вплоть до менопаузы.

Однако терапия миомы матки агонистами ГнРГ, несмотря на хорошо изученную с 1995 года эффективность в перименопаузе либо при сочетании с эндометриозом или гиперплазией эндометрия, не рекомендована для долгосрочного (более шести месяцев) лечения у молодых пациенток из-за профиля нежелательных явлений и рисков, связанных со снижением уровней половых гормонов [2], и нередко требует комбинированных схем терапии (add back).

Интерес к изучению возможности лечения ММ с использованием модуляторов рецепторов прогестерона (МПР) был вызван тем, что натуральный прогестерон является основным гормоном, стимулирующим рост ММ: клетки миомы экспрессируют функциональные рецепторы прогестерона (РП); уровень несвязанных РП в миомах выше, чем в миометрии; связывание с РП в три раза выше в миомах, чем в миометрии; клетки

миомы митогенно и пролиферативно чувствительны к действию прогестерона [3].

Известно, что семейство МПР включает чистые агонисты, например, сам прогестерон, и с другой стороны биологического спектра — чистые антагонисты рецепторов прогестерона (АП), к которым относится мифепристон [9, 12]. Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП) обладают смешанными тканеспецифичными агонистическими-антагонистическими свойствами и занимают в спектре промежуточное положение. Действия прогестерона, а также АП и СМРП в тканях-мишенях опосредованы в основном рецепторами прогестерона (РП), которые принадлежат к семейству ядерных лиганд-активируемых рецепторов и являются факторами транскрипции. РП существует в виде двух отдельных изоформ (А и В), экспрессируемых одним и тем же геном с двумя разными местами начала транскрипции, но обеспечивающими любую из изоформ. Структурная конфигурация РП-А и РП-В различается только тем, что РП-В содержат N-терминальный фрагмент из 164 аминокислот, который отсутствует в РП-А. Как следствие, РП-В содержат три домена, активирующих транскрипцию (AF-1 AF-2 и AF-3), в то время как РП-А содержат всего два домена (AF-1 и AF-2).

Две изоформы РП обладают аналогичным действием относительно связывания стероидных гормонов и ДНК, но имеют различные функции в зависимости от типа клеток и наличия активатора экспрессии гена-мишени. В целом РП-В является значительно более сильным активатором транскрипции, чем РП-А. При определенных условиях РП-А не активен в качестве фактора транскрипции, но может действовать как лигандозависимый трансдоминантный репрессор других стероидных рецепторов, включая РП-В, рецепторы эстрогенов (РЭ), рецепторы андрогенов (РА), рецепторы минералокортикоидов (РМ) и рецепторы глюкокортикоидов (РГ). РП-А может действовать как данный репрессор в ответ на связывание с агонистами или антагонистами

прогестерона. Изоформы РП могут играть различные роли в зависимости от ткани [3,5].

Новый селективный модулятор прогестероновых рецепторов Эсмия (улипристала ацетат, УА) действует на прогестероновые рецепторы в миометрии, миоматозных узлах, эндометрии, подавляет овуляцию без значимого эффекта на уровень эстрогенов и не обладает глюкокортикоидной активностью. К 2013 году в западных странах *in vitro* было доказано селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибротическое действие УА на миоматозные узлы [3]. Также *in vitro* была продемонстрирована способность УА снижать в ММ экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, адrenomедуллина и их рецепторов повышать деградацию экстрацеллюлярного матрикса [10]. Однако исследования *in vitro* исключают важное значение аутокринно-паракринных патогенетических механизмов, которые являются неотъемлемыми звеньями сложных сигнальных путей, а оценка индекса апоптоза без сопоставления с уровнем митотической активности и пролиферации не вполне информативна. Именно поэтому на первом этапе изучения УА целью нашей работы стало проведение клинико-морфологического исследования с учетом основных показателей роста ММ.

В 2013 году была отобрана клинически примерно однородная группа пациенток с ММ по возрасту (37–42 года), размерам ММ (соответственно 16 неделям беременности) и доминантного узла (10 см в диаметре), его локализации (интерстициальная с деформацией полости матки), симптоматике (меноррагии). Трехмесячный предоперационный курс лечения УА приводил к быстрому прекращению менометроррагий и уменьшению объема ММ без риска развития гиперплазии эндометрия. Такие же клинические результаты были отмечены в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях за рубежом.

В проведенном в 2013 году исследовании в МГМСУ были заре-

гистрированы индукция апоптоза и угнетение пролиферативной и митотической активности клеток ММ. Однако уменьшение только паренхимы ММ не позволяет объяснить значительное, в несколько раз сокращение размеров, так как в «простых» ММ более трети их объема представлено стромой — экстрацеллюлярным матриксом. Кроме этого, в росте ММ большую роль играют процессы ангиогенеза. Проведенное межкафедральное (МГМСУ) в 2014 году клинико-морфологическое исследование показало, что, как и предполагалось по результатам работ с использованием культур тканей, УА и в клинических условиях вызывает уменьшение объема ММ не только вследствие индукции апоптоза, снижения пролиферативной и митотической активности, но и благодаря подавлению ангиогенеза, продукции факторов роста (VEGF, EGF, FGF-2, TGF- β 1) в сочетании с повышением продукции матриксных металлопротеиназ ММП-2, -10, -12 и снижением их тканевых ингибиторов ТИММП-1, -2, -3. Это приводит к редукции сосудистого русла, ремоделированию и уменьшению объема экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) миомы матки. Одновременное подавляющее влияние на паренхиматозный компонент, ангиогенез и ЭЦМ объясняет механизм быстрого, выраженного и пролонгированного уменьшения объема ММ под влиянием УА [1].

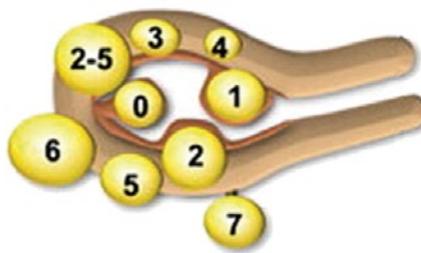
Последние европейские исследования механизма регрессирующего воздействия УА на ММ объясняют еще более тонкие механизмы [6, 7]. Безусловно, ММ гормонально зависима, а прогестерон играет критическую роль в развитии и росте ММ. Но стероидно зависимый рост ММ локально опосредуется цитокинами и факторами роста. В ЭЦМ ММ, в основном обеспечивающим ее рост, повышена экспрессия активина А (аА) — фактора роста из семейства трансформирующего фактора роста соединительной ткани (TGF-бета), активирующего синтез фибронектина (одного из самых значимых компонентов ЭЦМ ММ) и сосуди-

стого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A). В культуре гладкомышечных клеток ММ *in vitro* показана способность УА блокировать аА, его рецепторы и VEGF-A при отсутствии подобного воздействия на неизменный миометрий. То есть дополнительный изученный важный мишенью в сокращении объема ММ при использовании УА может быть аА.

Улипристала ацетат не только оказывает прямое действие на миоматозные узлы — подавляет пролиферацию, гипертрофию, митотическую активность, антиапоптотические механизмы, индуцирует апоптоз, снижает экспрессию VEGF, вызывает склероз и гиалиноз, обеспечивает антифибротический эффект, но и влияет на гипоталамо-гипофизарном уровне: супрессирует гонадотропную функцию и фолликулогенез, сохраняя концентрацию эстрадиола на уровне средней фолликулярной фазы (60–150 пг/мл), вызывая при этом аменорею с помощью прямого действия на эндометрий [4–6]. УА приводит к стойкой аменорее в первые 7–10 дней применения, способствуя вместе с препаратами железа полному купированию анемии за 13 недель [13]. Прямое действие на эндометрий состоит в выраженном спазме спиральных артерий, хотя точный механизм, посредством которого ежедневный прием СМРП препятствует отторжению эндометрия и кровотечению, еще не до конца выяснен.

Последующее наблюдение подгруппы женщин, которые не подверглись хирургическому вмешательству после трехмесячного терапевтического курса, показало, что УА сохраняет свой эффект до шести месяцев после окончания лечения. Исследование PEARL III, проведенное в 18 исследовательских центрах в четырех странах Европы с одобрения руководства по надлежащей клинической практике (GCP) Международной конференции по гармонизации, включало женщин репродуктивного возраста как минимум с одной ММ более 3 см в диаметре, но не более 10 см, обильными менструальными кровотечениями и размером матки менее 16

недель беременности, которые имели показания к операции по поводу ММ. Сто тридцать две пациентки в возрасте 18–48 лет с индексом массы тела от 18 до 40 (кг/м²) и регулярным менструальным циклом в 22–35 дней с уровнем ФСГ до 20 МЕ/л участвовали в исследовании с использованием четырех интермиттирующих курсов трехмесячного лечения УА. Период вне лечения между курсами УА включал одно менструальное кровотечение и начало второго. Конечные точки эффективности и безопасности оценивались после первого курса лечения, после каждого последующего курса лечения и через три месяца после завершения последнего курса лечения. Результаты третьего этапа многоцентровых клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность и безопасность повторных курсов терапии ММ УА. Так, после первого трехмесячного курса терапии препаратом Эсмия аменорея развивалась в среднем через четверо суток у 79% женщин, а объем ММ уменьшался на 45% (от 25 до 66%). После четырех трехмесячных курсов частота аменореи достигала 90%, а размеры ММ уменьшались на 72% объема, что позволило у части пациенток отказаться от хирургического вмешательства в связи со значительным и пролонгированным регрессом миоматозных узлов. В эндометрии у большинства пациенток под влиянием УА развиваются обратимые (в течение нескольких недель даже после четырех курсов терапии) доброкачественные изменения, получившие название РАЕС (PRM Associated Endometrial Changes — изменения эндометрия, ассоциированные с применением модуляторов рецепторов прогестерона), лежащие наряду с ановуляцией в основе аменореи. После прекращения лечения менструация обычно возвращается через 4–5 недель, а уменьшение объема ММ может сохраняться в течение периода не менее шести месяцев. Кроме этого, лечение УА уменьшает боль, связанную с ММ, улучшает качество жизни; не было выявлено никаких проблем в отношении безопасности [11].



В последнем клиническом исследовании PEARL IV [6] вновь изучались эффективность и безопасность повторного 12-недельного курса УА в сутки в качестве интермиттирующей терапии симптоматической миомы матки. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании приняли участие 451 пациентка с симптоматической миомой матки и сильным кровотечением, которые прошли повторные 12-недельные курсы лечения.

Исследование показало, что у 62 % пациенток наблюдалась аменорея. Доля пациенток, у которых был достигнут контроль кровотечения, составил более 80 %. После второго курса лечения среднее уменьшение размеров миомы от исходного уровня составило 54 % объема. Отмечены также повышение качества жизни и устранение болевого синдрома.

Недавно появились данные о первых беременностях после лечения УА. Двадцать одна пациентка планировала зачать по окончании лечения, из них 15 пациенткам (71 %) это удалось; общее количество беременностей равнялось 18, из которых в 12 наблюдениях родились 13 здоровых детей и в шести случаях имел место самопроизвольный аборт на раннем сроке. Из этих 15 пациенток двум не проводилось операций, при этом беременность не была запланированной [15].

Жаком Донне предложены три алгоритма лечения ММ в зависимости от локализации (классификация 2011 года Международной федерации гинекологии и акушерства).

1. Женщинам до 40 лет с симптоматической ММ, деформацией полости матки и бесплодием при миоме типа 0 рекомендуется пере-

резание ножки ММ посредством гистероскопии, при этом не требуется никакого предоперационного лечения. При типе 1 (до 3 см) возможны два варианта: либо гистероскопическая миомэктомия, либо лечение УА в течение одного–двух трехмесячных курсов, за которыми следует гистероскопическая миомэктомия в случае неполного терапевтического эффекта. В большинстве наблюдений гистероскопическая миомэктомия для миом типа 1 проводится относительно легко. Если (как это часто наблюдается) миома относится к первому типу, однако ее размер превышает 3 см, либо если речь идет о миоме второго типа, УА может рекомендоваться в течение одного–двух трехмесячных курсов. Миомы типа 1 и 2 зачастую поддаются лечению в процессе такой предоперационной терапии и уменьшаются в размере. Кроме этого, благодаря их уменьшению возможно проведение операции методом гистероскопии, которая может быть назначена после первого менструального кровотечения, вызванного НЕТА (10 мг на 10 суток), принимаемого непосредственно после курса лечения УПА [13]. Следует отметить, что в некоторых наблюдениях (если миомы уменьшаются в размере так выражено, что уже не деформируют полость матки) хирургическое вмешательство может не потребоваться. Если миом несколько (от двух до шести) либо они относятся к разным классам (классы 2–5), как это часто бывает, лечение УА может проводиться в виде двух трехмесячных курсов. После этих двух курсов возможны четыре результата.

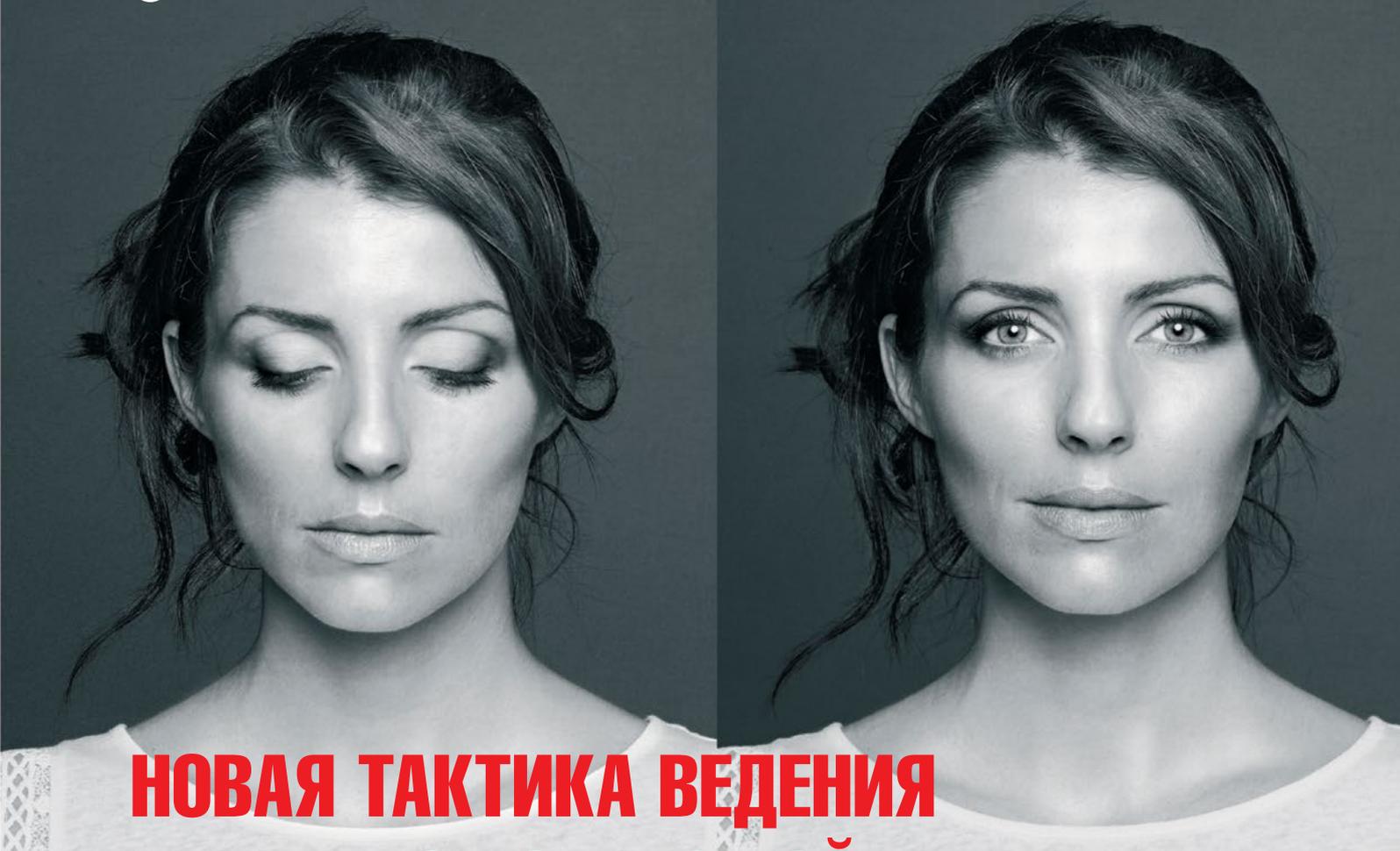
- 1) Выраженная регрессия миомы (более 50 % в объеме). Полость матки больше не деформирована и пациентка может попытаться забеременеть естественным образом либо воспользоваться методикой искусственного оплодотворения (при наличии показаний).
- 2) Регрессия миомы значительная (до 50 % в объеме), однако исходное значение так высоко, что показания к хирургическому вмешательству остаются. В этом

случае благодаря УА операция может проводиться методом лапароскопии, как только уровень гемоглобина нормализуется, что позволяет избежать лапаротомии.

- 3) Регрессия миомы умеренная (более 25 но менее 50 %), однако полость матки остается деформированной. В этом случае следует обсудить с пациенткой два варианта: продолжение лекарственной терапии еще на два трехмесячных курса или проведение операции.
- 4) Регрессия миомы недостаточна — показание к хирургическому вмешательству, исходя из размера и расположения миом, а также потребностей в лечении.

2. Женщины репродуктивного возраста с симптоматическими миомами, не планирующие беременность и желающие сохранить матку. При обнаружении миом типов 0 или 1 может применяться алгоритм, приведенный выше. При наличии миом типа 2, деформирующих полость матки, либо множественных крупных миом (тип 2–5) может быть предложена долгосрочная интермиттирующая терапия, поскольку исследование PEARL-III продемонстрировало, что повторные курсы лечения УА позволяют добиться значительной эффективности. Если после двух трехмесячных курсов лечения регрессия миомы (более 50 %) такова, что у пациентки отсутствуют симптомы, такая пациентка может оставаться под наблюдением до возвращения симптомов. Затем могут быть предложены последующие курсы лечения УА. Пока имеется недостаточное количество данных для определения периода возобновления симптомов, однако по завершении лечения эффект сохраняется [5, 6].

Предлагаемое лечение в определенных наблюдениях весьма эффективно. В самом деле, если у женщины 20 лет обнаружены множественные миомы, и присутствует сильное кровотечение, она может пройти курс лечения УПА не только для восстановления уровня гемоглобина, но также для того, чтобы избежать необходи-



НОВАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

**Эсмия® – первый препарат для долгосрочной
терапии* миомы матки¹**

- Зарегистрирован для курсового лечения¹
- Быстрый, надежный и длительный контроль кровотечений²
- Выраженное и устойчивое уменьшение размеров узлов²
- Меньше побочных эффектов в сравнении с агНРГ⁴
- **Более 310 000 женщин в 65 странах получили
лечение препаратом Эсмия®³**

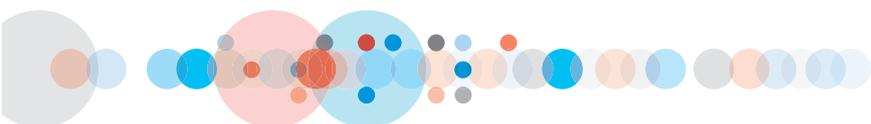
1. ESMYA® SmPC, May 2015. Инструкция по применению лекарственного препарата. Февраль 2016.

2. Donnez J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertility and Sterility®, 2015 [PEARL IV, Part 2].

3. Data on file: IMS data for ESMYA®, 2016.

4. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II). N Engl J Med 2012; 366: 5: 421-432.

* Эсмия® зарегистрирована для предоперационной и курсовой терапии симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет, длительность терапии не более 4 курсов.¹



мости хирургического вмешательства. Известно, что миомы часто возникают вновь после миомэктомии (25% через три года), особенно у молодых пациенток. Благодаря лекарственной терапии становится возможным избежать повторных операций, из-за которых возникают тазовые спайки и последующее бесплодие, а также риск разрыва матки при последующей беременности.

При этом никто не утверждает, что применение УА может устранить все показания к миомэктомии, однако хирургического вмешательства действительно можно избежать в наблюдениях очень хорошего терапевтического эффекта либо отложить до того времени, когда пациентка решит забеременеть. Если уменьшение размеров миомы недостаточно либо кровотечение продолжается, показано хирургическое вмешательство (миомэктомия).

3. Женщины старше 40 лет с симптоматическими миомами. Для женщин в пременопаузе с симптоматическими миомами может быть предложена долгосрочная интермиттирующая терапия. В случае умеренной эффективности (уменьшение более 25 но менее 50%) могут быть предложены еще два курса УА на основе результатов исследования PEARL-IV [8], свидетельствующих о повышении эффективности препарата при повторных курсах терапии. Тем не менее другим возможным вариантом является прекращение лечения УА до повторного возникновения симптомов.

В случае недостаточной эффективности для уменьшения размеров миомы, но хорошего контроля кровотечения может быть целесообразным подождать повторного появления кровотечения. В этом случае имеются три варианта лечения: повторная терапия УА, гистерэктомия или эмболизация маточных артерий. В случае продолжающегося сильного кровотечения (1% популяции пациенток, проходивших лечение), конечно, показано хирургическое вмешательство. И все же следует отметить, что среди последних появившихся методов лечения [15] УА

имеет доказанную эффективность в терапии ММ [5, 6, 13], и, без сомнения, данный препарат позволит скорректировать нынешний подход к лечению, ориентированный в основном на хирургическое вмешательство. Кроме этого, в настоящем обзоре оценивается место УА в качестве предоперационной подготовки или лечения, позволяющего избежать операции. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих новых алгоритмов и оценки эффективности УА для предотвращения (или, по крайней мере, задержки) повторного появления симптомов.

Итак, долгосрочная интермиттирующая терапия позволяет добиться максимальной эффективности УА. Действительно, контроль кровотечения достигается быстрее после каждого курса, и период достижения аменореи становится короче. С каждым последующим курсом лечения у значительно большего количества пациенток наблюдалось уменьшение объема миомы более чем на 50%. Поскольку миома по форме ближе всего к сфере (объем: 43 π³), 30-процентное сокращение диаметра равняется уменьшению объема примерно на 65%.

В заключение следует отметить, что среди последних появившихся методов лечения ММ [15] УА имеет доказанную эффективность в лекарственном лечении миом [5, 6, 13], и, без сомнения, данный препарат позволит скорректировать нынешний подход к лечению, ориентированный в основном на радикальное хирургическое вмешательство.

Список литературы

1. Тихомиров А. Л., Манухина Е. И., Вученович Ю. Д., Казенашев В. В., Бгажнокова М. В. Миома матки. Дифференцированный лечебный подход. Учебное пособие для врачей акушеров-гинекологов. Москва, 2015. 84 с.
2. Tan YH, Lethaby A. Preoperative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 11: CD010241.
3. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol. Cell Endocrinol.* 2012; 358: 223–231.

4. PEARL I Study Group. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 409–420.
5. PEARL II Study Group. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 421–432.
6. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil. Steril.* 2015; 103: 519–527.
7. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH, et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil. Steril.* 2015; 104: 170–175.
8. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil. Steril.* 2011; 96: 1175–1189.
9. Bestel E, Donnez J. The potential of selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine fibroids. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2014; 9: 79–92.
10. Courtoy G, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil. Steril.* 2015; 104: 426–434.
11. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2012; 31: 556–569.
12. Maruo T, Ohara N, Yoshida S, et al. Lessons learned from the preclinical drug discovery of asoprisnil and ulipristal for non-surgical treatment of uterine leiomyomas. *Expert Opin. Drug Discov.* 2011; 6: 897–911.
13. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil. Steril.* 2014; 102: 640–648.
14. Islam MS, Protic O, Giannubilo SR, et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 921–934.
15. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil. Steril.* 2014; 102: 1404–1409.



Трудности терапии аэробного вагинита и пути их преодоления

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Difficulties in therapy of aerobic vaginitis and ways to overcome them

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Патологические выделения из половых путей и другие признаки дискомфорта наружных половых органов являются частой причиной обращения к гинекологу. Причиной этих нарушений в большинстве случаев оказывается вульвовагинальная инфекция, сопровождающаяся (вагинит) или не сопровождающаяся (вагиноз) лейкоцитарной реакцией. Способы лечения вульвовагинальной инфекции представлены преимущественно местной терапией или системными средствами с высокоизбирательным антимикробным действием. Поскольку значительная часть вагинитов имеет смешанное полимикробное происхождение, то и лечение их должно быть комплексным, что определяет возможность назначения топических лекарственных средств, содержащих несколько компонентов широкого спектра действия. Вместе с тем сложности диагностики и затраты времени на ее проведение позволяют говорить о целесообразности эмпирической терапии вульвовагинитов, сопровождающихся выраженной клинической симптоматикой.

Ключевые слова: вульвовагинит, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, микробиота влагалища, смешанная вульвовагинальная инфекция, терапия вульвовагинитов.

Summary

Pathological discharge from the genital tract and other signs of discomfort of the external genitalia are a common cause of a visit to the gynecologist. The cause of these disorders in most cases is vulvovaginal infection, accompanied (vaginits) or not accompanied (vaginosis) by leukocyte reaction. Methods for treating vulvovaginal infection are predominantly local therapy or systemic agents with highly selective antimicrobial activity. Since a significant part of the vaginitis is of mixed polymicrobial origin, treatment should be complex, which determines the possibility of prescribing topical medicines containing several components of a wide spectrum of action. At the same time, the complexity of diagnosis and the time spent on it allow one to talk about the advisability of empirical therapy of vulvovaginitis, accompanied by severe clinical symptoms.

Key words: vulvovaginitis, aerobic vaginitis, vulvovaginal candidiasis, vaginal microbiota, mixed vulvovaginal infection, vulvovaginitis therapy.

Вульвовагиниты являются одним из самых частых поводов обращения к акушеру-гинекологу женщин всех возрастных категорий в связи с наличием патологических вагинальных выделений, раздражением, отеком кожи половых органов и слизистой оболочки влагалища, другими местными симптомами. Нездоровый образ жизни и бесконтрольное, часто без совета врача, применение антибактериальных средств привели к росту распространенности вульвовагинитов и их рецидивов. Эта негативная тенденция охватила все группы пациенток, в том числе девочек в препубертате, беременных, женщин в постменопаузе. Недооценка ситуации медиками, нередко берущими на себя ответственность назначать терапию только по анамнезу, без осмотра и обследования («лечение по телефону»), имеет плохие последствия, поскольку связана с неадекватной терапией и превращением относительно легко решаемой задачи в непреодолимую проблему [1]. С другой стороны, ру-

тинная клиническая практика грешит как необоснованным назначением антибиотиков без наличия к тому серьезных показаний, так и длительным, далеко не всегда необходимым поиском «главного виновника» воспалительного процесса, что откладывает начало терапии на неопределенное время, способствует хронизации воспаления, снижению иммунной защиты слизистых оболочек и, как следствие, увеличению риска восходящей инфекции. Мировой опыт диагностики и лечения вульвовагинальных инфекций обобщен в соответствующих международных и национальных руководствах, которые, несомненно, могут быть предложены в качестве основного документа для принятия правильных клинических решений практикующими врачами. Но в ежедневной практике врач постоянно сталкивается с необходимостью быстрого облегчения симптомов вульвовагинита еще до получения развернутого микробиологического анализа. Существует ли, по аналогии

с эмпирической терапией воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), эмпирическая терапия вульвовагинитов?

Целесообразность проведения эмпирической терапии вульвовагинитов обосновывается следующими аргументами. Во-первых, такое лечение выполняет главную цель любого медицинского вмешательства — как можно более раннее купирование болезненных симптомов. Во-вторых, диагностика вульвовагинитов далеко не так проста, как иногда представляется, и полностью положиться на ее результат можно не всегда. В-третьих, при правильном «попадании» эмпирическая терапия обеспечит максимально быстрое излечение и, следовательно, снижение риска восходящей инфекции. Но для осуществления такого рода терапии лекарственное средство должно отвечать нескольким требованиям. Первое из них — спектр действия лекарственного средства должен перекрывать максимально возможное число потенциальных возбудителей.

Второе — оно должно приносить быстрое облегчение от болезненных симптомов. Третье — лекарственное средство должно быть максимально нейтральным в отношении нормальной микрофлоры и эпителиальных клеток влагалища, а также безопасным для макроорганизма.

Ключевым моментом выбора лекарственного средства для эмпирической терапии вульвовагинитов являются его эффекты в отношении нормальной и патогенной вагинальной микрофлоры. Вульвовагиниты относятся к инфекционным воспалительным болезням слизистой оболочки влагалища, причиной которых может стать практически любой микроорганизм. Среди заболеваний, связанных с вульвовагинальной инфекцией, преобладают бактериальный вагиноз (40–50%), кандидозный вульвовагинит (17–39%) и трихомонадный вагинит (15–20%) [2]. Бактериальный вагиноз (БВ) не относится к вульвовагинитам, поскольку не сопровождается воспалительной реакцией, симптомы его связаны с патологическими выделениями из половых путей, они не приносят выраженного страдания и не требуют немедленной помощи. Трихомонадный вагинит, классифицируемый как инфекция, передаваемая половым путем, тоже не обсуждается в контексте эмпирической терапии, поскольку при надлежащей диагностике выявляется непосредственно в процессе первого обращения пациентки к врачу (микроскопия нативного мазка). Конечно, такая возможность в российской практике существует не всегда, но специфика облигатного патогена, вызывающего трихомонадный вагинит, и обычно малосимптомное течение не позволяют по существующим законам [3] назначать терапию до получения результатов микробиологического исследования.

Эмпирическая терапия вульвовагинального кандидоза (ВВК), напротив, возможна ввиду всегда симптомного его течения, а также по причине диагностических трудностей выявления инфекта. Вульвовагинальный кандидоз вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*, среди которых доминирует *C. albicans*; из *Candida* не-*albicans* наиболее часто встречаются *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*,

C. parapsilosis. Частота выявления *Candida* не-*albicans* широко варьирует в разных регионах и разных популяциях, составляя от 10 до 80% [3].

Лабораторная диагностика ВВК включает световую микроскопию нативных препаратов или микроскопию мазков, окрашенных по Граму, и культуральное исследование (посев материала на питательную среду). При классическом варианте ВВК грибы являются моновозбудителем, и в отделяемом влагалища при окраске по Граму обнаруживаются следующие признаки [4]: вагинальный эпителий преимущественно поверхностных слоев, но пропорционально тяжести вагинита могут встречаться промежуточные и даже парабазальные клетки; лейкоцитарная реакция от умеренной (10–15 лейкоцитов в поле зрения) до резко выраженной (30–50 и более лейкоцитов в поле зрения); общее количество микроорганизмов умеренное или большое; доминируют морфотипы лактобацилл, присутствуют дрожжевые клетки, фрагменты псевдомонелии с бластоспорами. При культуральном исследовании общее количество микроорганизмов не превышает 8 Ig КОЕ/мл, дрожжевые грибы присутствуют в титре более 4 Ig КОЕ/мл, лактобациллы выявляются в титре более 6 Ig КОЕ/мл.

При неосложненном ВВК для подтверждения диагноза достаточно положительных результатов микроскопии, но практика показывает, что микроскопия не всегда позволяет выявить *Candida*-инфекцию. Именно поэтому предусмотрен культуральный метод диагностики, который рекомендуется для обследования женщин с клиническими симптомами ВВК при отрицательных результатах микроскопии, а также для видовой идентификации возбудителя (*C. albicans* или не-*albicans*) в ситуациях рецидивирующего ВВК [1]. Однако культуральный метод диагностики требует не только финансовых затрат, но и времени, в течение которого пациентка не должна находиться без лечения.

Помимо ВВК, яркую клиническую манифестацию дают воспалительные изменения, возникшие в результате неумеренного роста аэробной условно-патогенной микрофлоры (*Escherichia*

coli, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*) — этот вид заболевания влагалища носит название аэробного вагинита (АВ). В отечественной литературе для обозначения инфекционно-воспалительного нетрансмиссивного заболевания влагалища, обусловленного действием условно-патогенных микроорганизмов (аэробных и факультативно-анаэробных), применяется также термин «неспецифический вагинит» [5]. Распространенность аэробного и неспецифического вагинита явно недооценена. Эти формы воспалительных заболеваний влагалища являются причиной более 10 миллионов обращений за амбулаторной помощью в год. Неспецифическим вагинитом страдают, по разным оценкам, от 10 до 29% пациенток репродуктивного возраста, обратившихся в акушерско-гинекологические клиники и клиники планирования семьи [6], его частота значительно повышается среди женщин с патологическими влагалищными выделениями.

Диагноз неспецифического (оппортунистического, аэробного) вагинита устанавливается на основании микроскопии влагалищного отделяемого, окрашенного по Граму, при наличии следующих признаков [4]: вагинальный эпителий представлен поверхностными и промежуточными клетками, могут встречаться парабазальные клетки; присутствует лейкоцитарная реакция (более 10 лейкоцитов в поле зрения) разной степени выраженности; общее количество микроорганизмов умеренное; лактобациллы отсутствуют или их количество резко снижено; преобладают морфотипы условно-патогенной микрофлоры — колиформные палочки или грамположительные кокки.

Диагностика АВ также представляет определенные трудности. Микроскопия позволяет выявить лейкоцитарную реакцию, но не дает возможности точно установить природу возбудителей. Оптимальным способом подтверждения аэробного дисбиоза (в сочетании с лейкоцитарной реакцией аэробный дисбиоз трактуется как АВ) считается метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который регламентирован стандар-

тами оказания медицинской помощи в перечне лабораторных исследований для диагностики воспалительных заболеваний вульвы и влагалища. Но выполнение этой технологии требует некоторого времени (минимум два дня), следовательно, назначение эмпирической терапии в случаях АВ, всегда протекающего с клиническими симптомами, так же актуально, как и при ВВК.

Детальная диагностика вульвовагинальных инфекций, бесспорно, важна при хронических формах воспалительных заболеваний, когда подбор антимикробной терапии, в зависимости от выявленного возбудителя, становится залогом ее эффективности. При острых симптомных вагинитах поиск главного виновника воспаления не столь важен, как быстрое начало лечения.

Дополнительным аргументом в пользу эмпирической терапии является то обстоятельство, что высокотехнологичные диагностические методы не всегда доступны и не всегда дают возможность установить первопричину вульвовагинита. Обнаружение избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов — грибов и бактерий — еще не повод возлагать вину в развитии воспаления на доминирующий вид. По-видимому, участниками процесса становятся все штаммы, формирующие биопленку и определяющие ее патогенный характер.

Понятие микробной биопленки появилось относительно недавно, и сейчас ее трактуют как надклеточную систему, состоящую из микробных клеток и ассоциированного с ними внеклеточного полимерного матрикса. В биопленке по-иному, в сравнении с чистыми культурами бактерий, протекают их физиологические процессы, в том числе продукция метаболитов и биологически активных веществ. Микробное сообщество организует единую генетическую систему в виде плазмид — кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки, обеспечивающих трофические, энергетические и другие связи между собой и внешним миром. Взаимосвязь сообщества с внешним миром определяется как социальное поведение (quorum sensing) микроор-

ганизмов, реакция которых на изменение условий окружающей среды в биопленке существенно отличается от реакции каждого отдельного вида в монокультуре. Организованное таким образом сообщество обеспечивает физиологическую и функциональную стабильность и, следовательно, является залогом конкурентного выживания в экологической нише.

Как и в других органах, во влагалище мы имеем дело с биопленкой, включающей в подавляющем большинстве компоненты автохтонной микробиоты, присущей человеку, которая специфически переходит в патогенное состояние с участием постоянных агентов и других членов сообщества, активные периодически. Биопленки, содержащие *Candida*, создают условия для сохранения грибковой инфекции и ее рецидивов [7], часто взаимодействуя с другими микроорганизмами. В 15–40% наблюдений ВВК выявляется бактериальная суперинфекция, хотя, как правило, в клинической картине преобладают симптомы кандидоза [8, 9]. В 20–34% случаев рецидивирующего ВВК полимикробные биопленки, кроме *Candida*, содержат такие патогенные микроорганизмы, как *S. agalactiae* или *Gardnerella vaginalis* [10]. В целом инфекции урогенитального тракта преимущественно представляют собой варианты полимикробного воспаления.

Подобное представление о микробиоценозе позволяет понять сложности, возникающие при лечении вагинитов. Первой причиной неудач терапии становится упорная диагностика «модных» инфекций (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гарднерелла, мобилункус, герпес-вирус) при игнорировании патогенного потенциала автохтонной микрофлоры. Второй причиной являются трудности в доставке лекарства к очагу воспаления. Третья, пока малоизвестная клиницистам причина — коллективная сопротивляемость антибиотикам и другим воздействиям организованной в биопленку микробиоты. Таким образом, лечение заболеваний полимикробного происхождения, когда чувствительность к антибиотикам микроорганизмов, ассоциированных в биопленку, не соответствует тако-

вой, определенной в лабораторных тестах на клинических изолятах чистых культур бактерий, всегда несет в себе элемент эмпиризма.

Лечение ВВК включает системные средства (флуконазол, итраконазол) или препараты местного действия: полиеновые антимикотики (нистатин, натамицин), азолы (бутоконазол, изоконазол, итраконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, сертаконазол, эконазол) [11]. Эффективность перечисленных групп препаратов эквивалентна, что было продемонстрировано в систематическом обзоре 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивавших методы топической и пероральной терапии антимикотиками [12]. Купирование симптомов ВВК в большинстве случаев происходит за 2–3 дня, эрадикация возбудителей за 4–7 дней [13]. Но при осложненном ВВК, в том числе тяжелом вагините, следует увеличить длительность терапии. Местные средства в таких ситуациях применяются в течение 10–14 дней.

Candida albicans, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* практически всегда чувствительны к азоловым антимикотикам, в отличие от них *C. glabrata* отличается дозозависимой чувствительностью или полной резистентностью, а штаммы *C. krusei* всегда резистентны к азолам [14]. При обнаружении *Candida* не *albicans*-резистентных штаммов рекомендуется местное лечение полиеновыми антимикотическими средствами [15], рекомендуемая суточная доза нистатина в таких ситуациях соответствует 100 000 Ед, а длительность применения может быть увеличена до 21 дня в случаях рецидивирующего ВВК (частота эпизодов не менее четырех в течение года).

Лечение аэробного вагинита предполагает назначение антибиотиков широкого спектра действия, к которым чувствительны потенциальные возбудители. При всем многообразии данных лекарственных средств их выбор невелик, поскольку лечение локального воспаления, доступного для местной терапии, не должно проводиться препаратами системного действия. В этой связи заслуживают внимания анти-

биотики, входящие в препарат для местной терапии Полижинакс — неомицин, полимиксин В и нистатин. Антибиотик группы аминогликозидов неомицин (35 000 МЕ в составе Полижинакса) активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе коринебактерий, *S. aureus*, *Mycobacteria tuberculosis*, *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, а также *Proteus vulgaris* и *Ureaplasma urealyticum*. Важно заметить, что такой значимый возбудитель инфекционных заболеваний половых органов, как *S. aureus*, сохраняет высокую чувствительность к Полижинаксу даже в разведении препарата 1 : 100 [16]. Полипептидный антибиотик полимиксин В (35 000 МЕ в составе Полижинакса) обладает активностью в отношении грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, исключая протей и нейссерии.

Даже в отсутствие клинических и лабораторных признаков ВВК лечение антибиотиками может привести к развитию симптомов кандидоза в случаях предшествующей колонизации влагалища грибами. Поэтому дополнительным преимуществом Полижинакса является присутствие в его составе полиенового антибиотика нистатина. Спектр действия нистатина как антимикотического средства достаточно широк и включает в себя не только *C. albicans*, но и не *albicans*-популяции. Соответственно, Полижинакс применим для эмпирической терапии вагинитов, так как эффективен в лечении микроорганизмов, вызывающих ВВК, аэробный вагинит и смешанные инфекции [17].

Высокая **микробиологическая эффективность** препарата Полижинакс, охватывающая широкий спектр микроорганизмов, подтверждена в недавнем исследовании [18], проведенном среди женщин репродуктивного возраста с вульвовагинитами, вызванными аэробной и смешанной микрофлорой. В результате 12-дневного курса терапии произошла полная элиминация аэробов —

Enterobacterium spp., *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, грибов рода *Candida*, а также выраженное подавление роста *U. urealyticum*.

Противовоспалительная эффективность Полижинакса достигается не путем подавления воспалительной реакции, как это происходит при проведении глюкокортикоидной терапии, а с помощью быстрой элиминации патогенных возбудителей. Применение глюкокортикоидов при инфекционных заболеваниях не имеет обоснования, поскольку воспалительная реакция является необходимым компонентом ответа слизистой оболочки на повреждение, и ее подавление может стать основой для персистенции микроорганизмов, не чувствительных к вводимым антибиотикам. Противовоспалительный эффект Полижинакса не связан с подавлением иммунного ответа, но при этом он достаточно выражен: снижение экспрессии провоспалительных цитокинов интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли альфа достигает того же уровня, что и наблюдаемое при использовании комбинации антибиотиков с преднизолоном [19]. Надо заметить, что при сопоставимой противовоспалительной эффективности, измеренной *in vitro* по уровню цитокинов, Полижинакс обладает большим потенциалом с точки зрения завершения воспалительной реакции *in vivo*: после окончания 12-дневного курса лечения лейкоцитоз прекращался у 100 % пациенток, использовавших Полижинакс, по сравнению с 93,3 % больных, применявших комбинацию антибиотиков с преднизолоном [20]. Степень снижения выраженности лейкоцитарной реакции также достоверно отличалась в пользу Полижинакса.

Одной из главных целей эмпирической терапии вульвовагинитов является быстрое облегчение симптомов вагинита. В составе Полижинакса присутствуют субстанции, обеспечивающие данный эффект: соевое масло и диметикон. Функции диметикона, гидрофобного полимерного вещества с низким поверхностным натяжением, не ограничиваются противовоспалитель-

ным эффектом. Будучи адсорбентом и оказывая защитное воздействие на слизистые оболочки, диметикон нейтрализует токсины, продуцируемые патогенными бактериями, и улучшает функциональные свойства эпителиоцитов.

Клиническая эффективность Полижинакса подтверждена многочисленными исследованиями [18, 20, 21]. Уменьшение клинических симптомов (боль, жжение, зуд) наблюдается уже с первого дня терапии. На второй день лечения сохранение симптомов отмечают меньше трети пациенток, а к концу 12-дневного курса наблюдается полный клинический эффект.

Особого внимания заслуживают вопросы лечения беременных женщин, которые представляют особо уязвимый контингент по развитию вульвовагинальных инфекций. Распространенность ВВК во время беременности превышает таковую у небеременных женщин в 2–4 раза [22], а различные ассоциации грамположительной и грамотрицательной микрофлоры преобладают в вагинальном отделяемом у рожениц с септическими послеродовыми осложнениями [23]. Пероральные препараты во время беременности не рекомендуются; для лечения аэробных и смешанных вагинитов применяют локальные антибиотики или антисептики. Полижинакс, как лекарственное средство для местного применения, разрешен к применению во II и III триместрах беременности. Оптимальным способом лечения ВВК считаются натамицин или нистатин. Несмотря на то что после окончания I триместра допустимо интравагинальное применение азолов, полиеновые антимикотики остаются предпочтительными, так как у беременных повышена распространенность ВВК, вызванных *Candida non-albicans*. Так, если в популяции в целом среди причин ВВК преобладают *C. albicans*, то во время беременности они выявляются в 52,2% наблюдений, вступая в ассоциацию или частично уступая нишу *C. glabrata* (12,4%), *C. parapsilosis* (7,0%), *C. tropicalis* (4,7%), *C. krusei*, реже *C. lipolytica*, *C.*

norvegensis, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, *C. famata* [24]. Принимая во внимание эти данные, а также необходимость максимально быстрого купирования жалоб и эрадикации бактериальных и грибковых возбудителей вагинита, следует признать целесообразность эмпирической терапии с помощью Полижинакса у беременных женщин.

Немаловажным фактором любой эмпирической терапии признается ее безопасность. В контексте топической терапии вопросы безопасности сводятся прежде всего к сохранению нормальной микрофлоры влагалища и функциональных свойств его слизистой оболочки. Именно эти свойства позволяют обеспечить **противорецидивную эффективность** Полижинакса.

Понятие нормальной микрофлоры подразумевает динамическое равновесие ее качественного и количественного состава при «своих» штаммах, не вызывающих реакции иммунной системы (воспаления). Поддержание относительно стабильного микробиоценоза влагалища имеет большое значение в обеспечении нормального физиологического статуса женского организма, поскольку микрофлора является тем первым неспецифическим барьером, лишь после прорыва которого инициируется включение всех последующих факторов защиты макроорганизма. В то же время микробиота выступает как чуткий индикатор физиологического состояния макроорганизма в зависимости от воздействия на него различных внешних и внутренних факторов.

У здоровых женщин фертильного возраста 95% микробного сообщества представляют виды лактобактерий (*Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. acidophilus sensu stricto*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. amylovorus*, *L. gallinarum* и др.); формируемая ими биопленка является необходимым функциональным компонентом репродуктивных органов, осуществляющим, в числе прочего, защиту от инфекций. Антагонистическое действие лактобактерий на возбудителей инфекционных заболеваний обеспечивается

синтезом органических кислот и снижением pH влагалищного секрета до 3,7–4,5 [25], неблагоприятным для роста патогенной микрофлоры. Многие виды *Lactobacillus* продуцируют H_2O_2 , известную своими биоцидными свойствами, а также короткоцепочные жирные кислоты, короткие пептиды и (или) белки более сложной структуры, аналогичные бактериоцинам, которые связываются с поверхностными рецепторами чувствительных бактерий, приводя их к лизису и гибели, стимулируют иммуногенез и индуцируют иммунный ответ. Адгезия *Lactobacillus* к эпителию влагалища, конкуренция с патогенами за питательные вещества и рецепторы во влагалищном эпителии предотвращают образование «недружественных» биопленок, а нейтрализация токсинов, вырабатываемых патогенами, сохраняет здоровье эпителиальных клеток. В свою очередь, клетки влагалища помогают лактобактериям доминировать во влагалищном биотопе: эпителиоциты поверхностных слоев образуют в процессе физиологической десквамации и цитолиза гликоген, который метаболизируется до глюкозы и становится питательным субстратом для *Lactobacillus*, а макрофаги и полиморфно-ядерные лейкоциты осуществляют фагоцитоз патогенных микроорганизмов [26].

По-видимому, защитой от инфекций не исчерпываются полезные функции лактобактерий. Динамическое изучение влагалищного биотопа у женщин, восстанавливающих фертильность в программах вспомогательных репродуктивных технологий, показало, что у всех женщин с удачными исходами экстракорпорального оплодотворения во влагалище доминировали лактобактерии, а *Anaerococcus*, *Acidovorax*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Fingoldia*, *Flavobacterium*, *Prevotella* и *Streptococcus* ассоциировались с неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), несмотря на антимикробную профилактику. Таким образом, было показано, что вагинальная микрофлора на момент переноса эмбриона является важным фактором успеха ЭКО и наличие исключительно штаммов *Lactobacillus* наиболее благоприятно [26].

Микробиом, представленный преимущественно *Lactobacillus*, поддерживает гормональную активность организма. Действие эстрогенов обеспечивает рост и созревание многослойного плоского эпителия, синтез в нем гликогена, продукцию слизистого секрета в шейке матки. Прогестерон тормозит созревание многослойного плоского эпителия, но под его влиянием происходят цитолиз и десквамация эпителиальных клеток с высвобождением в просвет влагалища гликогена. С другой стороны, противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства прогестагенов неоднозначно отражаются на свойствах влагалищной среды. В исследованиях на животных введение во влагалище губок, содержащих прогестерон, изменяло характеристики вагинального микробиома и приводило к значительному росту колоний условно-патогенных микроорганизмов преимущественно семейства *Staphylococcus* [27]. Конечно, на результатах этих экспериментов сказался факт введения во влагалище инородного тела, но тем не менее нельзя сбрасывать со счетов возможное влияние стероидного компонента на взаимосвязанную систему эпителиоцитов и микроорганизмов.

Подтверждение возможного негативного влияния кортикостероидов, обладающих иммуносупрессивным эффектом, нашло свое отражение в сравнительном исследовании препарата Полижинакс и комбинированного лекарственного средства, содержащего в своем составе преднизолон [20]. Согласно результатам исследования при сопоставимой эффективности обоих препаратов в группе женщин, использовавших лекарственное средство с глюкокортикоидом, наблюдалось достоверно более длительное восстановление лактофлоры и функциональной активности влагалищного эпителия. В состав Полижинакса не входят гормональные компоненты, а антимикробные средства не оказывают влияния на лактобактерии, что было отмечено в недавних клинических испытаниях [16, 18, 28]. Эти данные свидетельствуют о высокой безопасности и эффективности терапии Полижинаксом.

Негативное влияние гормональных компонентов на местную иммунную защиту необходимо рассматривать и в связи с риском развития вирусной инфекции при наличии ее носительства. Одна из наиболее часто выделяемых из половых путей женщины группа вирусов папилломы человека (ВПЧ) известна как фактор, predisposing к развитию злокачественных заболеваний шейки матки. Как клиническая, так и субклиническая формы ВПЧ-инфекции часто сопровождаются дисбиотическими процессами во влагалище, которые характеризуются выраженным снижением лактофлоры и преобладанием условно-патогенных микроорганизмов [29]. Следовательно, препараты, содержащие гормональные компоненты, не должны рассматриваться как средство для эмпирической терапии.

Полижинакс, напротив, отвечает всем требованиям, предъявляемым к препаратам для эмпирической терапии. Исследования по его применению в качестве эмпирической терапии уже проводились [21]. У пациенток с симптомами вагинита проводился забор вагинального отделяемого для микробиологических анализов, после чего немедленно начиналась терапия по стандартной 12-дневной схеме. Клинический эффект терапии составил 97,8%, по мнению исследователей, и 95,7%, по мнению пациенток. При оценке микробиологических анализов, взятых до начала терапии, выявлялись бактериальные, грибковые и смешанные вагиниты; по результатам микробиологического исследования после завершения лечебного курса Полижинакс оказался эффективен при всех вариантах симптомного воспаления влагалища как с позиций эрадикации возбудителей, так и по купированию воспалительных признаков.

Таким образом, эмпирическая терапия вульвовагинитов возможна и целесообразна, но она должна удовлетворять нескольким критериям, среди которых основными являются широкий спектр антимикробной активности, направленной на главных возбудителей симптомного воспаления, и безопасность в отношении нормальной лактофлоры и функций эпителиальных клеток влагалища. Эмпирическая терапия не отвергает

необходимости микробиологических исследований и возможного пересмотра терапевтической концепции после получения их результатов, но она позволяет оптимизировать лечение и улучшить его исходы.

Список литературы

1. Workowski K, Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. *MMWR* 2010; 59 (RR 12): 1–110.
2. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Achkar JM, Fries BC. Candida Infections of the Genitourinary Tract. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23: 253–273.
4. Анкирская А. С., Муравьева В. В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов (медицинская технология). М: ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова МЗ РФ. 2011; 19 с.
5. Кира Е. Ф., Муслимова С. З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. *Пробл. репрод.* 2008; 5: 8–14.
6. Петерсен Э. Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпрессинформ, 2007; 352 с.
7. Sivasubramanian G, Sobel JD. Refractory urinary tract and vulvovaginal infection caused by *Candida krusei*. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunc.* 2009; 20: 1379–1381.
8. Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F, Achhammer I. The Etiologic Diversity of Vaginitis. *Gynecol. Obstet. Fert.* 2012; 40: 578–581.
9. Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N, Vishnubhatla S. Aetiology & Risk Factors of Recurrent Vaginitis & Its Association with Various Contraceptive Methods. *Ind. J. Med. Res.* 2010; 131: 83–87.
10. Esim Buyukbayrak E, Kars B, Karsidag AY, et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 282 (5): 515–519.
11. González IDC, González FG, Cuesta TS, et al. Patient Preferences and Treatment Safety for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis in Primary Health Care. *BMC Public Health* 2011; 11: 63.
12. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 17 (4): CD002845.
13. Canadian Guidelines on sexually transmitted infections. 2010: 410 p.
14. Danby CS, Boikov D, Rautemaa-Richardson R, Sobel JD. Effect of pH on in Vitro Susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 Antifungal Agents and Implications for Clinical Use. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56: 1403–1406.
15. Choukri F, Benderdouche M, Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of *Candida* spp. to topical

antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *J. Mycol. Med.* 2014; 24 (4): 303–307.

16. Савичева А. М., Рыбина Е. В. Оценка действия полижинакса на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщины, в опыте in vitro. *Росс. вестник акуш. гинек.* 2012; 4: 104–107.
17. Verriere F. Effectiveness of Polygynax in the Treatment of Vaginitis: A Prospective Multicentre Study. *Bulg. Soc. Obstet. Gynecol.* 2011; 50: 32–37.
18. Радзинский В. Е., Ордянц И. М., Побединская О. С., Зыков Е. В. Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2016; 1: 84–88.
19. Voisnik S, Branchet MC. Оценка противовоспалительного эффекта препарата Полижинакс. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012; 4 (56): 2–3.
20. Кира Е. Ф., Артымук Н. В., Гайтукиева Р. А., Муслимова С. З. Биоценоз и функциональная активность эпителиа влагалища при местном лечении аэробного вагинита полижинаксом и тержинаном. *Журн. акуш. женск. болезней* 2010; 59 (5): 129–135.
21. Bohbot J-M, Sednaoui P, Verriere F. Nystatin-Neomycin-Polymyxin B combination: efficacy and tolerance as 1st-line local treatment of infectious vaginitis. *Open J. Obstet. Gynecol.* 2014; 4: 445–454.
22. Soong D, Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy. *Can. Fam. Physician.* 2009; 55 (3): 255–256.
23. Верижникова Е. В., Аккузина О. П. Адекватная демедикализация в акушерстве. Мониторинг вагинальных инфекций или Как выбрать антибиотик при репродуктивных неудачах. Тез. VII Общеросс. семина. «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» 2014; 11–12.
24. Акудович Н. В., Куперт А. Ф. Видовой состав грибов рода *Candida* при кандидозном вагините у беременных. Сб. тез. Всеросс. Конгр. «Амбулаторно-поликлиническая практика — новые горизонты» 2010: 7–8.
25. Iijima N, Thompson JM, Iwasaki A. Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract. *Mucosal Immunol.* 2008; 1: 451–459.
26. Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. *J. Assist. Reprod. Genetic.* 2012; 29 (2): 105–115.
27. Penna B, Libonati H, Director A, et al. Progesterin-impregnated intravaginal sponges for estrus induction and synchronization influences on goats vaginal flora and antimicrobial susceptibility. *Anim. Reprod. Sci.* 2013; 142 (1–2): 71–74.
28. Neut C, Nelis HJ, Coenye T. Treatment of Infectious Vaginitis: Antimicrobial Drugs Effects on *Lactobacillus* strains of the Normal Vaginal Flora. *Internal Study Report.* 2012.
29. Каткова Н. Ю., Качалина О. В., Кабатин Н. А. Состояние влагалищного биотопа у беременных с различными формами папилломавирусной инфекции. Тез. VII Общеросс. семина. «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» 2014; 37–38.



ПОЛИЖИНАКС

НЕОМИЦИН+НИСТАТИН+ПОЛИМИКСИН В

4 ДОКАЗАННЫХ ЭФФЕКТА В ЛЕЧЕНИИ ВАГИНИТА



- **МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

элиминация возбудителей аэробного и смешанного вагинитов¹

- **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ**

снижение выработки медиаторов воспаления²

- **КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

уменьшение симптомов вагинита с 1 дня лечения¹

- **ПРОТИВОРЕЦИДИВНЫЙ ЭФФЕКТ**

восстановление функциональной активности эпителия и микробиоценоза влагалища³

РУ П N011782/01. ЛСР-000023/09. Информация для специалистов здравоохранения.

1. Радзинский В.Е., Ординец И.М., Побединская О.С., Зыков Е.В. Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 1; 84–88. 2. Boisnic S., Branchet M. Оценка противовоспалительного эффекта препарата Полижинакс. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012; 56(4): 2–3. 3. Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Гайтукиева Р.А., Муслимова С.З. Биоценоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита Полижинаксом и Тержинаном. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (выпуск 5): 127–135.

INNOTECH
RUSSIA

ООО «ИННОТЕК».

Тел.: +7 (495) 640 04 58. www.innotech.ru

Эндокринология когнитивных расстройств: возможности менопаузальной гормональной терапии

Н. И. Тапильская, д.м.н., проф., проф. кафедры онкологии, проф. кафедры акушерства и гинекологии¹

Р. И. Глушаков, к.м.н., ст. помощник начальника отдела²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

Endocrinology of cognitive disorders: possibilities of menopausal hormonal therapy

N.I. Tapilskaya, R.I. Glushakov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov; Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В обзоре рассмотрены молекулярные, клеточные, тканевые и системные механизмы нейропротективного действия половых стероидов (эстрогенов, прогестагенов, андрогенов), недостаток которых в период пери- и постменопаузы приводит к дефициту нейропластичности и нейрогенеза. Длительный дефицит половых стероидов приводит к необратимым нейродегенеративным изменениям. Применение эстрогена в качестве средства МГТ снижает риски развития болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, сосудистой деменции. Прогестагены и андрогены также обладают нейропротективными эффектами и способны усиливать действие эстрогенов. В период перименопаузы, когда вследствие дефицита андрогенов возникают снижение физической активности, астения, сексуальная дисфункция, усиление стрессовой реакции, ухудшение коммуникативности, применение андрогенов или прогестагенов с проандрогенной активностью значительно улучшает качество жизни и усиливает нейропротективные эффекты эстрогенов.

Ключевые слова: нейрогенез, стероидогенез, левоноргестрел, климонорм, менопаузальная гормональная терапия.

Summary

In this paper we review molecular, cellular, tissue specific and systemic mechanisms of neuroprotective properties of sex steroids (oestrogens, progestagens, androgens). According to the findings obtained from animal and clinical studies, deficit of these sex steroids in the peri- and postmenopause period may lead to reduction of neuroplasticity and neurogenesis. Continuous deficiency of sex steroids causes irreversible neurodegenerative changes. Administration of oestrogen as a menopausal hormone therapy reduces risks of developing such neurodegenerative conditions as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and vascular dementia. Additionally, progestagens and androgens also possess stress and neuroprotective properties and can strengthen the effects of oestrogens. In the perimenopause period a decrease in physical activity, asthenia, sexual dysfunction, higher vulnerability to psychological stress are observed due to androgens deficiency. Therefore, androgens or progestagens with androgen characteristics treatment significantly enhances neuroprotective effects of oestrogens and increases quality of life of women in menopause period.

Key words: neurogenesis, steroidogenesis, levonorgestrel, climonorm, menopausal hormonal therapy.

Введение

Осознание того факта, что головной мозг и вся центральная нервная система являются мишенью для половых стероидов, расширяет наши представления о роли половых гормонов в патогенезе функциональных нарушений центральной нервной системы (ЦНС) и создает предпосылки для формирования эффективных профилактических стратегий.

Нейростероидогенез

Старение ассоциируется со снижением уровня гонадных гормонов у мужчин и женщин и уровнем стероидогенеза не только в гонадах, но и во всех функционально активных тканях. Период менопаузального

перехода характеризуется резким снижением интенсивности стероидогенеза в нейральных тканях [2]. Снижение выработки половых стероидов ассоциировано с снижением когнитивных способностей: нарушением процессов формирования долговременной декларативной памяти, ухудшением пространственной рабочей памяти (пространственного обучения) и выполнением исполнительных функций. Поэтому относительно непродолжительный дефицит стероидогенеза (3–6 месяцев) приводит к заметному возникновению задержек словесной памяти, ухудшению фонемной вербальной речи, задержке неравномерности в образце и задержке визуально-пространственной рабочей

памяти, что прогрессирует прямо пропорционально длительности дефицита эстрогенов [3].

Дефицит стероидогенеза приводит к снижению и последующему полному прекращению нейрогенеза в гиппокампе, последующему ремоделированию астроглии в СА1-области гиппокампа, зубчатой извилине. Степень ремоделирования глии и нейропила, снижение синаптической плотности нейронов и в целом степень завершенности и обратимости данных процессов являются морфологической основой «терапевтического окна» восполнения дефицита половых стероидов [19, 20].

Адаптационный в период менопаузального перехода стресс также влияет

на эпизодическую память, а также на базовые уровни тревожности, страха, депрессии и (или) других нарушений психоэмоциональной сферы в строгой зависимости от преморбидного фона и (или) свойств личности. Гормоны стресса (катехоламины и кортикостероиды) дополнительно препятствуют извлечению и усиливают консолидацию в эпизодической памяти, особенно для эмоционально возбуждающей информации [26, 39].

Нейропротективное действие эстрогенов, прогестерона и, возможно, андрогенов как промежуточных метаболитов эстрогена как независимо друг от друга, так и кумулятивно в присутствии друг друга или последовательно, влияя на метаболизм и выживаемость нейронов и глиальных клеток, тем самым положительно влияет на процессы обучения, памяти и нейропластичности [11, 12]. При этом у женщин андрогены отвечают за эмоциональную сферу, и их нормальные уровни также обеспечивают пластичность синаптической передачи [25].

Эффекты эстрогенов в ЦНС

Функциональная роль. Половые гормоны, помимо регуляции поведенческих реакций и влияния на гипоталамическую ось нейроэндокринных связей, принимают участие в регуляции функционального состояния моторных нейронов, захвата и секреции моноаминов, восприятия болевых импульсов, а также регуляции настроения, когнитивных функций и нейропротекции. Эффект эстрогенов опосредуется непосредственно через цитоплазматический и ядерный пул эстрогеновых рецепторов (estrogen receptor, ER), которые принадлежат к суперсемейству нуклеарных рецепторов, включающему, кроме β - и α -изоформы, также ассоциированный с G-белком рецептор (G protein-coupled estrogen receptor 1, GPER 1) и другие рецепторы стероидных гормонов (андрогеновые, прогестинные, глюко- и минералокортикоидные рецепторы — рецепторы I типа), а также рецепторы витамина D и ретиноевой кислоты (рецепторы II типа) [1]. Негеномные механизмы действия гормонов, в настоящее время открыты для стероидных гормо-

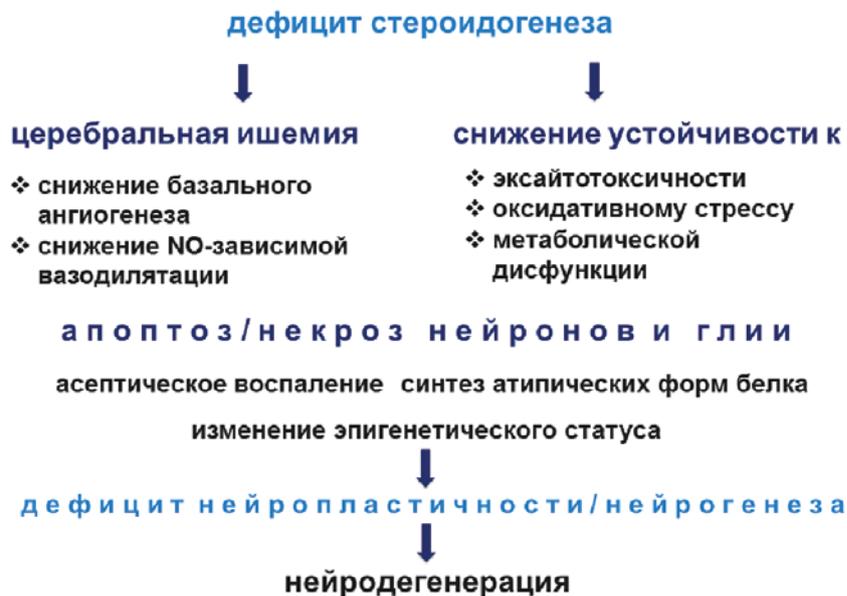


Рисунок 1. Каскад патогенетических реакций при дефиците стероидогенеза.

Таблица 1
Экспрессия эстрогеновых рецепторов в различных структурах центральной нервной системы

Зона головного мозга	Типы эстрогеновых рецепторов		
	РЭ α	РЭ β	GPER 1
Кора головного мозга	+	++	+++
Таламус	+	+	++
Гипоталамус	+++	+++	++
Гиппокамп	++	+++	+++
Параоптическая область	+	+	+
Зубчатая извилина	+	+/-	++

нов и йодотиронинов, обеспечивая быстрые эффекты, практически не влияя на профиль экспрессии генов гормон-зависимых генов и эпигенетический статус, и определяют тканеспецифичное многообразие функций каждого гормона. Для эстрогенов негеномные эффекты характеризуются их способностью к быстрой стимуляции сигнального каскада через активацию цАМФ/протеин киназы A/протеин киназы C, что приводит к относительно стремительному изменению уровня внутриклеточного кальция и повышению активности эндотелиальной NO-синтазы, что обеспечивает перевод L-аргинина в L-цитруллин с высвобождением оксида азота (NO). Способность эстрогенов стимулировать синтез NO обеспечивает антигипертензивные, кардио- и нейропротективные эффекты. В основе потенциального антидепрессивного и нейропротективного в отношении

болезни Паркинсона эффектов эстрадиола лежит его способность через активацию α - и β -изоформы ER ингибировать обратный захват некоторых моноаминов (серотонина, дофамина соответственно) [3, 33, 37].

Регуляторные эффекты. Эстрогены крайне необходимы для запуска программы морфогенеза нейральных тканей в критические периоды эмбрионального развития, а также в ответ на экстремальное воздействие (механическая травма, токсическое воздействие) [1]. Они регулируют экспрессию тканевых факторов роста и их рецепторов, активируя соответствующую дифференцировку клонов стволовых тканеспецифичных клеток и обеспечивая коммуникации между специализированными клетками, фибробластами и клетками иммунной системы, что необходимо для полноценного органа и тканегенеза [19, 36, 39].

Таблица 2
Протективные эффекты эстрогенов в отношении заболеваний центральной нервной системы

Болезни, в отношении которых эффективна профилактика эстрогенами	Механизм протективного действия эстрогенов	Источник
Болезнь Паркинсона	Снижение обратного захвата дофамина; увеличение секреции дофамина Изменение активности дофаминовых D2-рецепторов и транспортеров дофамина в коре, стриатуме и гиппокампе	4, 5, 7
Болезнь Альцгеймера	Защита нейронов от эйкозатоксического воздействия глутамата	15, 24, 31
Сосудистая энцефалопатия	Повышение активности NO-синтазы эндотелия церебральных сосудов, что усиливает высвобождение оксида азота (NO) и оксигенацию тканей	33, 37

Сосудистые эффекты эстрогенов, воздействуя в основном на клетки эндотелия, миоциты сосудистой стенки и клетки иммунной системы, обеспечивают vasoактивное, антиатерогенное и иммуномодулирующее действие, что приводит к NO-зависимой вазодилатации, поддержанию уровня базального ангиогенеза, снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), противовоспалительному ответу за счет снижения хемотаксиса [7, 37].

Нейропротективные эффекты. Эстрогены опосредуют нейропротективные эффекты напрямую, поддерживая синтез эстрогензависимых генов в нейронах и глиальных клетках, и косвенно за счет своих сосудистых и иммуномодулирующих эффектов, при этом vasoактивные эффекты эстрогенов за счет снижения апоптоза и некроза нейронов в условиях

ишемии приводят в итоге к снижению эксайтотоксичности [17, 31]. В условиях локальной ишемии происходит высвобождение продуктов клеточной гибели нейронов в межклеточное пространство, что вызывает воспалительный ответ в окружающей ткани, высвобождение значительного количества глутамата как основного возбуждающего нейромедиатора. Однако в результате чрезмерной или продолжительной активации рецепторов глутамата приводят к нейротоксическим процессам, включающим разобщение митохондриальной транспортной цепи, активацию повреждающих нейроны ферментов. Эксайтотоксичность является общим компонентом в механизмах ишемии и многих нейродегенеративных заболеваний [12].

Фетальный метаболит эстрогенов — эстетрол (Е4) обладает мощным антиоксидантным, нейрогенным

и проангиогенным действием в нервной системе, что приводит к ослаблению гипоксическо-ишемических процессов при гипоксии новорожденных, а также обеспечивает уровень необходимой миелинизации периферических нервов [36]. Имеются данные, что незначительное количество эстетрола может синтезироваться в организме взрослых. Дефицит стероидогенеза, приводящий к снижению синтеза всех метаболитов эстрогенов, лишает нейральные ткани базовой протекции и делает клетки более чувствительными к факторам оксидативного стресса и метаболической дисфункции. Часть митохондриальных белков экспрессируются в эстрогензависимых генах, потому усиление митохондриального дыхания под влияние эстрогенов повышает митохондриальную жизнеспособность и в целом выживаемость нейронов [20].

Таблица 3
Данные эпидемиологических исследований по влиянию терапии эстрогенами на риск развития болезни Альцгеймера

Автор (-ы), год публикации	Дизайн исследования	Количество пациенток	Выводы исследования	ОР (95% ДИ)
Paganini-Hill A., Henderson V. W., 1994 [28]	«Случай – контроль» из проспективного когортного исследования (Южная Калифорния, США)	2529 здоровых vs 138 БА, отобранных из когорты в 8877 женщин	Прием эстрогенов снижает риск развития БА и деменции	0,69 (0,46–1,03)
Paganini-Hill A., Henderson V. W., 1996 [29]		3760 здоровых vs 248 БА, отобранных из когорты в 8877 женщин	Прием эстрогенов снижает риск развития БА и деменции	0,65 (0,49–0,88)
Kawas C. et al., 1997 [21]	Проспективное (лонгитудинальное) наблюдательное (Балтимор, США)	16-летнее наблюдение за 472 пациентками в перименопаузе в момент включения в исследование, из которых у 34 диагностирована БА	Прием эстрогенов незначительно снижает риск развития БА	0,46 (0,209–0,997)
Tang M. X. et al., 1996 [34]	«Случай – контроль» из когорты женщин, включенных в лонгитудинальное исследование Ageing and Health in a New York City Community (Манхэттен, Нью-Йорк, США)	1 282 пациентки в постменопаузе, из которых 156 принимали эстрогены	Прием эстрогенов достоверно снижает риск развития БА	0,40 (0,22–0,85)
Zandi P. P., et al., 2002 [40]	Проспективное исследование распространенности деменции (Юта, США)	1 889 женщин, из которых у 88 за период наблюдения (медиана 3 года) развилась БА		0,40 (0,22–0,85)
Hodis H. N., et al., 2015 [16]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	643 пациентки в постменопаузе, получающие эстрогены или плацебо	Результаты не получены	

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера, ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск.

Дефицит эстрогенов любой этиологии значимо ассоциирован с повышенным риском развития деменции и (или) болезни Альцгеймера, при этом ятрогенная недостаточность яичников является наиболее значимым фактором риска в сравнении с возрастным дефицитом [8, 30]. Эстрогены, полученные извне в условиях формирующегося эстрогенного дефицита, повышают синтез обладающего ноотропными свойствами ацетилхолина [14], а также обладают цитопротективным эффектом в отношении холинергических нейронов, которые, в свою очередь, отвечают за память, эмоции и познавательную деятельность [13].

В ряде исследований показано, что дефицит эстрогенов в перименопаузе приводит к ухудшению когнитивных функций ЦНС, которое является преморбидным фоном для формирования тревожно-депрессивных расстройств [27]. По данным мета-анализа, терапия эстрогенами в перименопаузе обладает дополнительным антидепрессантным эффектом [32]. Минимальная эффективная доза эстрогенного компонента препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) как при преждевременной недостаточности функции яичников, так и в период менопаузального перехода, составляет 2 мг эстрадиола [22].

Эффекты прогестагенов в ЦНС

Недавние работы, выполненные на трансгенных и обычных лабораторных животных, доказывают, что степень выраженности протективного эффекта эстрогенов может зависеть от сопутствующей терапии прогестагенами [9, 17], при этом эффективность терапии снижается пропорционально длительности интервала дефицита эстрогенов [39], что укладывается в теорию окна терапевтических возможностей и соответствует нарастающим при дефиците стероидогенеза нейродегенеративным изменениям ЦНС до определенной «точки невозврата» — такого уровня морфо-функциональных изменений, при которых ответ на терапию препаратами стероидных гормонов не имеет клинических проявлений [26]. Экспериментальные данные, полученные на самках грызунов, убе-

дительно демонстрируют, что оптималы нейропротективные эффекты достигаются при введении эстрадиола и прогестагенов в различных режимах введения (циклическом, прерывистом, одновременном) [9, 14, 17].

В целом основные нейропротективные эффекты прогестагенов при сочетании с эстрогенами заключаются в их антагонистических (восстанавливают ГАМК-эргическую активность, защищают нейроны от NMDA-индуцированной нейротоксичности) и кумулятивных (прямое мембраностабилизирующее и антиапоптотическое действие) свойствах по отношению к эстрогенам [21, 31]. Также прогестагены напрямую или через систему промежуточных метаболитов увеличивают выживаемость нейронов и восстанавливают экспрессию сигма-1-рецепторов, способствуя нормализации синтеза моноаминов и обеспечивая антидепрессантное действие [26, 39].

Эффекты андрогенов

Основными проявлениями синдрома дефицита андрогенов у женщин являются сексуальная дисфункция, снижение физической активности, астения, усиление стрессовой реакции, ухудшение коммуникативности [6]. Характерные жалобы: снижение настроения, постоянная усталость и вялость, подавленность, снижение работоспособности и когнитивных функций [2]. К тому же особого внимания заслуживают женщины, предъявляющие жалобы на нарушение сексуальной функции, пациентки с диагнозами ранней менопаузы и преждевременной недостаточности функции яичников. Безусловно, у таких пациенток сексуальная дисфункция значительно ухудшает качество жизни [3].

Тревожно-депрессивное расстройство, ассоциированное со снижением либидо, классифицируется как гипоактивное расстройство сексуальной функции / сексуального влечения (hypoactive sexual desire disorder, HSDD). Данное нарушение, как одно из основных проявлений сексуальной дисфункции, становится одним из ведущих симптомов у пациенток с дефицитом половых гормонов в целом и андрогенов, в частности, и проявляется в период менопаузального перехода [2].

Назначение индивидуально подобранной МГТ, в том числе содержащей препараты андрогенов и (или) прогестагены с проандроной активностью, может улучшить как сексуальность, так и общее качество жизни. Несмотря на известную взаимосвязь между дефицитом андрогенов и снижением либидо у женщин, до настоящего времени андрогены не зарегистрированы как лекарственные средства для лечения симптомов менопаузального перехода. Например, по данным анкетирования на XVI Ежегодном конгрессе Европейского общества сексуальной медицины (Стамбул, 2014 год), только 43 и 53 % врачей назначают андрогены для повышения либидо женщинам в пери- и постменопаузе соответственно [23]. Назначение лекарственных средств, содержащих прогестагены с проандроной активностью, позволяет добиться коррекции, в том числе и сексуальной дисфункции [2].

Левоноргестрел, обладая остаточной андроной активностью, является прогестагеном выбора при климактерическом синдроме с выраженной астенодепрессивной симптоматикой [22].

Заключение

На сегодняшний день менопаузальная гормональная терапия является частью общей стратегии сохранения здоровья женщины в зрелом возрасте, повышения качества жизни и сохранения полноценных когнитивных функций [10]. Последнее актуально в сфере сложности создания эффективных как нейропротекторов, так и ноотропов, что обусловлено разветвленностью и перекрещиванием влияющих друг на друга патогенетических путей нейродегенеративных процессов.

Среди препаратов МГТ, зарегистрированных на территории Российской Федерации, левоноргестрел имеет высокую гестагенную активность и 100-процентную биодоступность. Левоноргестрел в культуре нейронов усиливает экспрессию эстрогеновых рецепторов и нейротропного фактора, тем самым снижая интенсивность апоптоза и увеличивая выживаемость нейронов [18].

Левоноргестрел демонстрирует положительное влияние на метаболический профиль [22]. По данным трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, добавление левоноргестрела к монотерапии эстрогенами у женщин в постменопаузе достоверно приводит к улучшению липидного профиля и не оказывает значительного влияния на параметры коагулограммы и активность фибринолиза [35]. Немаловажно, что при стратификации рисков осложнений стероидных гормонов левоноргестрел в сравнении с другими прогестагенами демонстрирует наименьший риск тромбозов как артериального, так и венозного происхождения [38].

Препарат Климонорм®, содержащий левоноргестрел и эстрадиола валерат [15], рекомендуется в период менопаузального перехода, а также при:

- преждевременной менопаузе;
- состояниях, связанных с искусственно вызванной менопаузой;
- синдроме после искусственной менопаузы (N95.3 по МКБ-10);
- гипогонадизме.

Список литературы

- Карева Е. Н., Олейникова О. М., Панов В. О., Шимановский Н. Л., Скворцова В. И. Эстрогены и головной мозг. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; 2: 48–59.
- Тапильская Н. И., Хамошина М. Б., Шестакова И. Г. Персонализированный подход к гормональной терапии при преждевременной недостаточности яичников и в период менопаузального перехода. Доктор.Ру. 2016; 8 (125) — 9 (126): 47–51.
- Alexander A., Irving A. J., Harvey J. Emerging roles for the novel estrogen-sensing receptor GPER1 in the CNS. *Neuropharmacology*. 2017; 113: 652–660.
- Almey A, Milner TA, Brake WG. Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females. *Horm. Behav.* 2015; 74: 125–138.
- Alyea R. A., Watson C. S. Nongenomic mechanisms of physiological estrogen-mediated dopamine efflux. *BMC Neurosci*. 2009; 10: 59.
- Baber R. J. et al. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19: 109–150.
- Bourque M, Dluzen DE, Di Paolo T. Signaling pathways mediating the neuroprotective effects of sex steroids and SERMs in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2012; 33 (2): 169–178.
- Bove R., Secor E., Chibnik L. B. et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014; 82: 222–229.
- Carroll J. C., Rosario E. R., Villamagna A., Pike C. J. Continuous and cyclic progesterone differentially interact with estradiol in the regulation of Alzheimer-like pathology in female 3x Transgenic-Alzheimer's disease mice. *Endocrinology*. 2010; 151: 2713–2722.
- de Villiers T. J., Pines A., Panay N. et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013; 16 (3): 316–37.
- Duarte-Guterman P., Yagi S., Chow C., Galea L. A. Hippocampal learning, memory, and neurogenesis: effects of sex and estrogens across the lifespan in adults. *Horm. Behav.* 2015; 74: 37–52.
- Engler-Chiurazzi E. B., Brown C. M., Povroznik J. M., Simpkins J. W. Estrogens as neuroprotectants: estrogenic actions in the context of cognitive aging and brain injury. *Prog Neurobiol*. 2016.
- Engler-Chiurazzi E. B., Singhc M., Simpkins J. W. From the 90-s to now: A brief historical perspective on more than two decades of estrogen neuroprotection // *Brain Research*. 2016; 1645: 79–82.
- Gibbs R. B. Effects of gonadal hormone replacement on measures of basal forebrain cholinergic function. *Neuroscience* 2000; 101: 931–938.
- Hara Y., Waters E. M., McEwen B. S., Morrison J. H. Estrogen Effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse. *Physiol. Rev.* 2015; 95 (3): 785–807.
- Hodis H. N., Mack W. J., Shoupe D. et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause*. 2015; 22: 391–401.
- Jayaraman A., Carroll J. C., Morgan T. E. et al. 17 β -Estradiol and progesterone regulate expression of b-amyloid clearance factors in primary neuron cultures and female rat brain. *Endocrinology*. 2012; 153: 5467–5479.
- Jayaraman A., Pike C. J. Differential effects of synthetic progestagens on neuron survival and estrogen neuroprotection in cultured neurons. *Mol. Cell Endocrinol*. 2014; 84 (1–2): 52–60.
- Johnson M. L., Redmer, D. A., Reynolds, L. P., Grazul-Bilska A. T. Gap junctional connexin messenger RNA expression in the ovine uterus and placenta: effects of estradiol-17 β -treatment, early pregnancy stages, and embryo origin. *Domestic Animal Endocrinology*. 2017; 58: 104–112.
- Irwin R. W., Yao J., Hamilton R. T. et al. Progesterone and Estrogen Regulate Oxidative Metabolism in Brain Mitochondria. *Endocrinology*. 2008; 149 (6): 3167–3175.
- Kawas C., Resnick S., Morrison A. et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*. 1997; 48: 1517–1521.
- Lello S., Cavani A. Ethynilestradiol 20 mcg plus Levonorgestrel 100 mcg: *Clinical Pharmacology*. *Int. J. Endocrinol*. 2014; 2014: 102184.
- Lowenstein L., Shechter A., Porst H. et al. Physicians' attitudes towards androgen replacement therapy for male and female sexual dysfunction. *Int. J. Impot. Res*. 2016; 28 (2): 57–60.
- McCullough LD, Blizzard K, Simpson ER, Oz OK, Hurn PD. Aromatase cytochrome P450 and extragonadal estrogen play a role in ischemic neuroprotection. *J. Neurosci*. 2003; 23 (25): 8701–8705.
- MacLusky N. J., Hajszan T., Prange-Kiel J., Leranath C. Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience* 2006; 138: 957–965.
- Marrocco J., McEwen B. S., Sex in the brain: hormones and sex differences. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2016; 18: 373–383.
- Newhouse P., Albert K. Estrogen, Stress, and Depression: A Neurocognitive Model. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72 (7): 727–9.
- Paganini-Hill A., Henderson V. W. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am. J. Epidemiol*. 1994; 140: 256–261.
- Paganini-Hill A., Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch. Intern. Med*. 1996; 156: 2213–2217.
- Phung T. K., Waltoft B. L., Laursen T. M. Hysterectomy, oophorectomy, and risk of dementia: a nationwide historical cohort study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2010; 30: 43–50.
- Pike C. J. Sex and the development of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*. 2017; 95: 671–680.
- Rubinow D. R., Johnson S. L., Schmidt P. J. et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress. Anxiety*. 2015; 32 (8): 539–49.
- Sobrinho A., Vallejo S., Novella S. et al. Mas receptor is involved in the estrogen-receptor induced nitric oxide-dependent vasorelaxation. *Biochemical Pharmacology* (2017).
- Tang M. X., Jacobs D., Stern Y. et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996; 348: 429–432.
- Terauchi M., Honjo H., Mizunuma H., Aso T. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women // *Arch. Gynecol. Obstet*. 2012; 285 (6): 1647–1656.
- Tskitshvili E., Pequeux C., Munaut C. et al. Estrogen receptors and estrogen-dependent neuroprotective actions: a pilot study. *Journal of Endocrinology*. 2017; 232 (1): 85–95.
- Usselman, Charlotte W., Nina S. Stachenfeld, and Jeffrey R. Bender. The molecular actions of oestrogen in the regulation of vascular health. *Experimental physiology*. 2016; 101 (3): 356–361.
- Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015; 350: h2135.
- Walker D. M., Gore A. C. Epigenetic impacts of endocrine disruptors in the brain. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2017; 44: 1–26.
- Zandi P. P., Carlson M. C., Plassman B. L. et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County study. *JAMA*. 2002; 288: 2123–2129.



Расширение возможностей этиотропного лечения доброкачественных дисплазий молочных желез (обзор литературы)

Л. В. Покуль, д.м.н., врач-онколог, акушер-гинеколог^{1,2}

Н. А. Чугунова, врач акушер-гинеколог, директор³

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

²ООО «Современные диагностические технологии», г. Краснодар

³ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр» ФМБА России, г. Новороссийск

Expanding possibilities of etiotropic treatment of benign mammary dysplasia (literature review)

L. V. Pokul, N. A. Chugunova

Krasnodar Regional Clinical Oncology Centre, Krasnodar; Modern Diagnostic Technologies Co., Krasnodar; Novorossiysk Clinical Centre, Novorossiysk; Russia

Резюме

В статье приведен обзор литературы, посвященной основным этиопатогенетическим механизмам развития доброкачественных дисплазий молочных желез у женщин различных возрастных периодов. Описаны механизмы патологической пролиферации молочных желез. Приведена связь доброкачественных дисплазий молочных желез с соматической патологией.

Ключевые слова: доброкачественные дисплазии молочных желез, менопаузальная гормональная терапия, пролиферация, биологические активные растительные вещества, гомеопатия, мастопол.

Summary

The article contains a review of the literature devoted to the main etiopathogenetic mechanisms of development of benign dysplasia of mammary glands in women of different age periods. The mechanisms of pathological proliferation of mammary glands are described. The connection of benign dysplasia of mammary glands with a somatic pathology is resulted.

Key words: benign dysplasia of mammary glands, menopausal hormonal therapy, proliferation, bioactive plant substances, homeopathy, Mastopol.

На протяжении последних 20 лет, несмотря на произошедшую эволюцию взглядов на доброкачественные дисплазии молочных желез (ДДМЖ), продолжают активно обсуждаться причины и возможности терапии заболевания. Привычное понимание проблемы, связанное с прямым влиянием эстрогенов на ткань молочной железы, не всегда оправданно, так как возможна и их опосредованная стимуляция за счет индукции факторов роста (ауто- и паракринно); стимуляции клеточного роста, при которой эстрогены выступают блокаторами ингибирующих факторов роста и способствуют тем самым стимуляции клеточной пролиферации (индукция инсулиноподобных факторов роста I и II [ИФР]; эпидермального фактора роста [ЭФР]; α -трансформирующего фактора роста [ТФР α]) и протоонкогенов. Немаловажная роль отводится и влиянию на молочные железы и организм женщины в целом метаболитов эстрогенов, в частности, 16- α гидроксистерона (16- α ОН1); 4-гидроксистерона (4-ОН1) [2]. Патологическое влияние

на молочную железу реализуется через их способность прямого генотоксического воздействия на ядерную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК).

Интенсивное развитие иммунологии дало толчок к изучению влияния на пролиферативные процессы в ткани молочной железы про- и противовоспалительных цитокинов. В частности, отмечается, что из широкого спектра цитокинов интерлейкины -4 и -10 (ИЛ-4, ИЛ-10), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерферон гамма (ИФН-гамма) принимают участие в реализации механизмов «неправильной» пролиферации клеток, и их экспрессия коррелирует со стадией рака молочной железы [16, 20, 21].

Возвращаясь к вопросу гормонального влияния на молочные железы, необходимо отметить, что не только эстрогены ответственны за активацию процессов гормональной пролиферации, но и прогестерон, пролактин и соматотропный гормон (СТГ). Опосредованно на ткани молочной железы действуют тиреоидные гормоны и инсулин. Прогестерон снижает

экспрессию рецепторов эстрогенов, уменьшает локальную концентрацию активных эстрогенов, тем самым ограничивая пролиферацию ткани молочной железы. Его опосредованное влияние реализуется также через факторы роста: под влиянием прогестерона повышается экспрессия ТФР α и ЭФР, при этом снижается экспрессия ТФР β и ИФР-I. Актуальность данного феномена весьма важна, так как ЭФР, ТФР α и ИФР-I вызывают пролиферацию эпителия, в то время как ТФР β ингибирует ее. Молекулярно-генетические исследования показали неоднозначное влияние прогестерона на ткани молочной железы, связанное с его воздействием на различные типы рецепторов прогестерона: А и В. Несмотря на то что оба рецептора морфологически связаны с прогестероном, функциональная активность у них различна. Биологическая активность В-рецептора проявляется в эффектах прогестерона на клетку, тогда как А-тип супрессирует его активность.

Говоря о гормональной регуляции морфофункциональных изменений

молочных желез, следует подчеркнуть и значительную роль пролактина. Пролактин, вызывая активный рост клеток, повышает чувствительность к эстрогенам, что приводит к росту пролиферативных процессов в молочной железе. При этом под действием пролактина происходит гиперэкспрессия эстрогеновых рецепторов (ЭР), что приводит к развитию как ДДМЖ, так и рака молочной железы (РМЖ) [15].

Продолжает активно изучаться и влияние гормонов щитовидной железы (тироксин, трийодтирозин) на морфогенез и дифференцировку эпителиальных клеток молочной железы. Действие последних реализуется прямым и опосредованным путями. Состояние гипотиреоза сопровождается небольшим повышением пролактина у 49% больных и повышением пролактина более 1 000 МЕ у 10% больных [18].

Причиной ДДМЖ и канцерогенеза в молочных железах может стать избыточная активность надпочечников. В этой связи обсуждается повышенный уровень глюкокортикоидов. Длительно сохраняющийся избыток глюкокортикоидов приводит к гипергликемии, изменениям жирового обмена, что повышает риск ожирения, сахарного диабета, атеросклероза, гипертонической болезни [18].

Инсулинорезистентность при сахарном диабете второго типа и ожирении сопровождается хронической компенсаторной гиперинсулинемией, которая повышает риск возникновения рака молочной железы. Предполагают, что канцерогенез в молочных железах может инициироваться у женщин с ожирением в результате синергических влияний гиперинсулинемии и повышенных концентраций эстрогенов, образующихся в результате происходящей в жировой ткани реакции ароматизации андрогенов (источником которых в постменопаузе служат надпочечники) в эстрогены. Эти влияния могут стимулировать локальную молекулярную и биохимическую активность клеток, приводящую к возникновению инвазивной активности в пренеопластически измененных тканях молочной железы.

В целом отметим, что на сегодняшний день не сложилось единого мнения об этиопатогенетических механизмах

ДДМЖ и РМЖ. Мы привели наиболее исследуемые этиологические факторы развития ДДМЖ, однако их список пополняется. При этом основная роль отводится патологической, избыточной пролиферации, которая, в свою очередь, может идти как по гормональному, так и по опосредованному пути. Задача клинициста сводится к своевременному скринингу заболевания и рациональной высокоэффективной терапии, способствующей нивелированию избыточной пролиферации.

В настоящий момент в России зарегистрированы несколько препаратов с целевым показанием терапии ДДМЖ: трансдермальная форма микронизированного прогестерона, сочетанное применение которого в комплексной терапии позволяет повысить терапевтический эффект до 78–83% [5]. Однако, по мнению И. М. Ордянца, В. В. Кардановой (2013), применение оральных препаратов натурального прогестерона при лечении ДДМЖ у больных в сочетании с миомой матки способно провоцировать быстрый рост последней [9]. Экстракт плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) положительно влияет на гормональный фон, обеспечивая нормализацию содержания пролактина в крови на фоне умеренной гиперпролактинемии (не более 1 000 мМЕ/мл в двух раздельно взятых пробах). При использовании препаратов витекса священного нормализуется концентрация прогестерона при недостаточности лютеиновой фазы цикла, тем самым исправляется гормональный дисбаланс, связанный с относительной гиперэстрогенией [14]. Применяется также препарат на основе индолов, нормализующий дисбаланс метаболитов эстрогенов [1]. До сих пор сохраняются схемы лечения традиционными методами, такими как йодистый калий, бромкамфора, комплексы витаминов А, В₁, В₆, С. Однако эффективность представленных схем не превышает 47–54% [9].

При всем многообразии лекарственных препаратов, используемых при лечении ДДМЖ, несомненно главное: лечение должно быть комплексным, длительным, учитывающим соматический статус пациентки. Важным моментом является отсутствие у предлагаемого препарата неблагоприятных эффектов. Исходя

из тенденций сегодняшнего дня, самыми безопасными с точки зрения побочных реакций являются биологические активные растительные вещества и полученные на их основе лекарственные препараты, в том числе и гомеопатические.

Лечение растительными компонентами разнообразных заболеваний, в том числе и злокачественных новообразований, известно давно. В рукописях, датируемых периодом правления Ярослава Мудрого, обнаружены данные о лечебных свойствах болиголова, белены, аконита. В манускриптах Древнего Китая, Египта, Тибета, Индии описывается опыт врачевания на основе трав и их составляющих [13]. В современной цивилизации лекарственные травы и гомеопатические вещества также широко использовались в онкологической практике. К примеру, терапия рака груди основывалась на приеме дягиля лекарственного, ириса желтого и болиголова пятнистого. Из препаратов растительного происхождения в онкологической практике нашли широкое применение цитостатики растительного происхождения, прежде всего, алкалоиды. Целебные свойства лекарственных растений и гомеопатических препаратов обусловлены наличием в их составе биологически активных веществ (БАВ), вызывающих терапевтический эффект. В растениях эти вещества содержатся в небольшом количестве, но оказывают выраженное влияние на клеточно-гуморальном уровне [3].

Вторая половина XX века ознаменовалась ростом реестра фитопрепаратов: от 30% в 70-е годы до 55% в 2000 году. Как отметили В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец (2014), в этом «проявляется интересная тенденция новейшей фармакологии — обращение к резервам фармакогнозии, науке о лекарственных растениях. Данные доказательной медицины подтверждают эффективность растительных и гомеопатических препаратов в лечении мастопатии и других гипертрофических дисплазий у женщин; в зависимости от клинической формы заболевания фитотерапия обеспечивает значимое улучшение или выздоровление 40–87% пациенток» [14].

В этой связи отметим исследования, посвященные лекарственному гоме-

опатическому препарату Мастопол, созданному на основе биологических активных растительных компонентов *Thuja occidentalis* (туя), *Conium maculatum* (болиголов пятнистый) и *Hydrastis canadensis* (желтокорень канадский), а также *Calcium fluoratum* (флюорат кальция). Исходя из того, что основными составляющими препарата Мастопол являются эфирные масла (*Thuja occidentalis*), алкалоиды и флавоноиды (*Conium maculatum*, *Hydrastis canadensis*), логично предположить наличие широкого спектра положительных реакций при приеме данных биологически активных растительных компонентов. В частности, под действием алкалоидов происходит ингибирование деления клеток, что препятствует росту и развитию опухолей. Алкалоиды (от лат. *alkali* — щелочь) — это сложные азотсодержащие органические соединения основного характера растительного происхождения, играющие роль регуляторов и катализаторов физиологических процессов в живом организме. Алкалоиды проявляют спазмолитический, болеутоляющий, антигипертензивный эффект. Эфирные масла (смесь альдегидов, дитерпенов, катенов, лактонов, сульфидов, фенолов и др.) оказывают противовоспалительное, антисептическое действие; флавоноиды, имея широкий спектр влияния на организм, способствуют противовоспалительному процессу, изменению проницаемости и укреплению капилляров. Растительные компоненты, входящие в состав Мастопола, обладают и антиоксидантными свойствами, необходимыми для восстановления клеток путем изменения апоптоза, рецессии канцерогенного влияния экзо- и эндогенных факторов на молочную железу [10, 11]. С 2012 года были проведены ряд проспективных исследований, определивших положительное влияние Мастопола на состояние молочных желез у больных с диффузными и узловыми формами ДДМЖ, показаны возможности биологических активных растительных компонентов, входящих в препарат, в снижении риска РМЖ у женщин с высоким уровнем метаболитов эстрогенов [10]. В частности, в исследовании, проведенном В. Н. Прилепской и А. В. Лединой (2012) на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перенатологии име-

ни В. И. Кулакова (ФГБУ «НЦАГиП» Минздрава России), показано, что у 70% женщин, получающих Мастопол (30 женщин, средний возраст включенных $39,1 \pm 0,1$ года), наблюдалось ослабление признаков фиброзно-кистозной болезни ко второму месяцу лечения. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) после двух месяцев лечения у 60% женщин обнаружено уменьшение размеров кистозных образований (исходные размеры кист были не более 1,2 см в диаметре), наблюдался выраженный лечебный эффект в виде исчезновения масталгии [12]. Схожие данные имеются и в исследовании О. В. Чечулиной (2012). В частности, автором показано, что у 80% женщин, получающих Мастопол (30 женщин, средний возраст от 25 до 38 лет), наблюдалось ослабление признаков фиброзно-кистозной болезни к концу второго месяца лечения, которое проявлялось уменьшением плотности и напряжения ткани молочных желез. При приеме препарата у всех женщин отмечено снижение тревожности и беспокойства. По данным УЗИ после двух месяцев лечения у 60% и четырех месяцев у 80% женщин получено объективное подтверждение положительной динамики, выражающееся в уменьшении размеров кистозных образований [19]. Положительное влияние Мастопола на симметрию и плотность молочных желез, подтвержденное результатами УЗИ и радиотермометрии (РТМ), уменьшение масталгии были отмечены и в работе Ч. К. Мустафина (2013). Исследование проведено на базе Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования (ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России). Автором показан положительный эффект у больных от 66,7 до 90,0% на фоне терапии ДДМЖ Мастополом [8].

Интересные результаты, с точки зрения сонографических критериев, отмечены в работе Э. В. Матвеевой (2016). Исследователем впервые показано выраженное уменьшение толщины и общей плотности железистого слоя по данным эластометрии, уменьшение выраженности дуктэктазии, нормализация индекса сосудистого сопротивления молочных желез у больных на фоне приема биологических активных растительных составляющих, входящих

в состав Мастопола. Более того, у пациенток с очаговой формой заболевания на фоне приема Мастопола получено снижение интенсивности кровотока в патологических локусах [7].

Безусловно инновационным прорывом в решении проблемы ДДМЖ явились исследования Л. С. Сотниковой и Е. В. Голубятниковой (2016), посвященные иммунологическим аспектам патологической пролиферации на основе оценки секреции лимфокинов. Авторами получены достоверные ($p < 0,05$) положительные результаты применения препарата Мастопол, нормализовавшего соотношения основных цитокинов, участвующих в молекулярной регуляции патологической клеточной пролиферации гормонозависимой ткани молочных желез. При этом также отмечено снижение плотности молочных желез на фоне приема препарата на основании показателей лучевой диагностики [16].

Патогенез процессов пролиферации и канцерогенеза в молочных железах при всем многообразии проводимых исследований до конца не ясен, однако все механизмы этих процессов многогранны и, безусловно, являются отдельными звеньями одной цепи. В этой связи полученные показатели повышенной секреции метаболитов эстрогенов как у больных с ДДМЖ, так и у больных с гинекологическим раком в сочетании с ДДМЖ, говорят о возможности коррекции генотоксичных фракций метаболитов на фоне приема Мастопола и вселяют надежду на возможное расширение арсенала лекарственной коррекции заболеваний молочных желез доброкачественного характера.

Анализ эффективности использования препарата Мастопол выявил стабилизацию «защитного» 2-ОНЕ1 гидроксиметаболита на фоне достоверного снижения митогенного 16 α -ОНЕ1. Обращают на себя внимание и высокодостоверные различия в концентрации метаболитов 2 α -ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ в показателях по обследуемым группам ($p < 0,0001$). Уровень снижения экскреции 16 α -ОНЕ1 гидроксиметаболита от 1,6 до 2,2 раза отмечен во всех исследованных группах [10].

Представления о молекулярных механизмах развития ДДМЖ в последнее время существенно дополнены

данными исследований, посвященных оценке роли перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиокислительной активности (АОА). Определена, в частности, роль растительных веществ в патогенетически обоснованной коррекции ПОЛ [17]. ПОЛ — непрерывный физиологический процесс, поддерживаемый на стационарном уровне благодаря сложной системе нейтрализации. Появление в клеточных мембранах высоких концентраций ПОЛ меняет их структуру, проницаемость и устойчивость липид-белковых комплексов, вызывает инактивацию ферментов, разрушение белков, а главное, изменение функциональной активности мембран [4]. Накопление продуктов перекисидации липидов и белков на фоне дисфункции АОС является важным патофизиологическим механизмом развития эндогенной интоксикации. Представленные результаты показателей ПОЛ у больных ДДМЖ обнаружили достоверные их превышения референтных значений. Показано, у больных ДДМЖ усилены процессы свободнорадикального окисления биомолекул, что косвенно свидетельствует об интенсивности пролиферативных процессов в ткани молочной железы. Однако после курсового лечения Мастополом констатируется выраженный рост антиоксидантной системы ($p < 0,001$) со снижением в 2,0–2,5 раза секреции ПОЛ [11].

Важным аспектом улучшения качества жизни женщин менопаузального возраста и больных после тотальной гистероэктомики является возможность проведения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [6]. Однако часто одним из сдерживающих факторов является канцерофобия, опасения пациента и врача относительно риска рака молочной железы. Масталгия, появляющаяся на фоне МГТ, доставляет дискомфорт и повышает тревожность пациентов. В этой связи безусловным решением проблемы является назначение антипролиферативного и антиоксидантного препарата Мастопол у женщин, принимающих МГТ. Назначение по одной таблетке три раза в сутки в течение двух месяцев достоверно нивелирует болезненность в молочных железах, снижает уровень генотоксических фракций метаболитов эстрогенов [10].

Таким образом, перекрестные исследования свидетельствуют о многообразии патогенетических механизмов ДДМЖ и РМЖ. При этом, несмотря на то, что дисгормональная природа заболеваний молочных желез не вызывает сомнений, данные литературы о патогенезе различны. Учитывая неоднозначность факторов, ведущих к развитию заболеваний молочных желез, необходимы более глубокие исследования, раскрывающие причину их возникновения, позволяющие создать единую модель патогенетической терапии, позволяющей дать рекомендации практическому врачу по выбору рациональных медикаментозных комплексов. В этой связи проведение основанной на доказательной базе, эффективной, с минимальными побочными эффектами лекарственной терапии БАВ является одним из вариантов выбора, который можно предложить практическому врачу. К числу таких средств относится гомеопатический лекарственный препарат Мастопол. Приведенный обзор литературных источников демонстрирует возможность длительного как самостоятельного, так и комбинированного (в сочетании с другими этиопатогенетическими средствами) лечения ДДМЖ Мастополом. При этом для поиска оптимальных, прогностически благоприятных методов коррекции ДДМЖ целесообразно продолжить исследования в данном направлении в виде совместной работы гинекологов, онкологов, клинических фармакологов с созданием клинических протоколов терапии ДДМЖ.

Список литературы

1. Андреева Е. Н., Рожкова Н. И., Соколова Д. А. Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. М.: Редакция журнала *Status Praesens* (клинические лекции). — 2016.
2. Бурчаков Д. И., Стенько А. Г., Талыбова А. М., Гилельс А. В. Гормональное здоровье кожи // *Эффективная фармакотерапия*. — 2016. — № 30. — С. 28–32.
3. Голдберг Е. Д. Растения в комплексной терапии опухолей. — Москва: Издательство РАМН. — 2008. — 232 с.
4. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С. и др. Интенсивность хемилюминесценции, состояние антиоксидантной системы и окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рецидива рака яичников // *Сиб. онкол. журн.* — 2013. — № 4, [58]. — С. 45–49.
5. Коновалова В. Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез /

- В. Н. Коновалова // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. — 2009. — № 6. — С. 6–12.
6. Кузнецова И. В. Сохранение костной ткани у женщин в пери- и постменопаузе: роль гормональной терапии // *Эффективная фармакотерапия*. Спецвыпуск. — 2016. — № 2, [27]. — С. 30–36.
7. Матвеева Э. В. Ассиметрия, кровоток и флюорид кальция — взгляд диагноста на репродуктивную сферу // *Эффективная фармакотерапия*. — 2016. — № 5 (43). — С. 14–21.
8. Мустафин Ч. К. Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии // *Лечащий врач*. — 2013. — № 3. — С. 97–100.
9. Ордиянц И. М., Карданова В. В., Павлова Е. А., Масленникова М. Н. К проблеме лечения доброкачественных дисплазий молочных желез в сочетании с миомой матки // *Ульяновский медико-биологический журнал*. — 2013. — № 3. — С. 94–100.
10. Покуль Л. В. Природные и растительные биологические компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомики // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 16–22.
11. Покуль Л. В., Чугунова Н. А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции // *Доктор.ру*. — 2016. — № 3 (120). — С. 17–24.
12. Прилепская В. Н., Ледина А. В. Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии // *Лечащий врач*. — 2012. — № 11. — С. 31–34.
13. Радзинский В. Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. — Москва: Эксмо. — 2008. — 320 с.
14. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Масленникова М. Н., Павлова Е. А. Молочные железы и гинекологические заболевания: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям // *Репродуктивная эндокринология*. — 2014. — № 2 (16). — С. 72–80.
15. Рожкова Н. И., Подзолкова Н. М., Овсянникова Т. В. О роли пролактина в генезе заболеваний молочных желез // *Status praesens*. — 2016. — № 4 (33). — С. 1–9.
16. Сотникова Л. С., Голубятникова Е. В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез // *Эффективная фармакотерапия*. — 2016. — № 4 (31). — С. 12–21.
17. Сутурин А. В., Попова Л. Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании растительного препарата мастодинон // *Акушерство и гинекология*. 2012. № 8/1. С. 56–59.
18. Филиппова О. С. Доброкачественные заболевания молочных желез. — Москва: МЕДпресс-информ. — 2008. — 112 с.
19. Чечулина О. В. Заболевание молочных желез, как фактор нарушения репродуктивной функции женщин // *Практическая медицина*. — 2012. — № 9 (65). — С. 289–291.
20. Kundu J. K., Surh Y. J. Emerging avenues linking inflammation and cancer // *Free Radic. Biol. Med.* — 2012. — Vol. 52. № 9. P. 2013–2037.
21. Macciò A., Madeddu C., Gramignano G. et al. Correlation of body mass index and leptin with tumor size and stage of disease in hormone-dependent postmenopausal breast cancer: preliminary results and therapeutic implications // *J. Mol. Med. (Berl.)*. — 2010. — Vol. 88, № 7. — P. 677–686.



Мастопол®

Негормональный
лекарственный препарат
для лечения мастопатии
и мастодинии

- ✓ Быстро устраняет симптомы масталгии
- ✓ Уменьшает размеры кистозных образований
- ✓ Нормализует гормональный фон

www.mastopol.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

Управление менструальным циклом — новая концепция применения комбинированных оральных контрацептивов

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф., гл. научный сотрудник НИО
Д. И. Бурчаков, научный сотрудник НИО

Научно-исследовательский отдел женского здоровья научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Menstrual cycle management: new concept for use of combined oral contraceptives

I. V. Kuznetsova, D. I. Burchakov

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

Резюме

Комбинированные оральные контрацептивы — это безопасный метод планирования семьи, демонстрирующий высокую эффективность в клинических испытаниях. Однако их клиническая эффективность в повседневной практике ограничена трудностями с приверженностью к терапии со стороны женщин. Эти проблемы проистекают в основном из ограниченных представлений самих женщин о механизмах действия контрацептивов и возможностях, которые они предоставляют. В данном обзоре представлены данные практически четырех десятилетий исследований отношения женщин к гормональным контрацептивам, а также интерпретации этих данных. Также предоставляются данные, доказывающие безопасность и эффективность продленного режима контрацепции, особенно с использованием электронного дозатора с функцией напоминания. Этот метод контрацепции улучшает приверженность и позволяет женщине управлять своим менструальным циклом, тем самым расширяя ее возможности саморегуляции.

Ключевые слова: контрацепция, менструальный цикл, продленный режим, приверженность к терапии.

Summary

Combined oral contraception is a safe and efficacious method of family planning. However, its clinical effectiveness is limited by problems with treatment adherence. These problems stem mainly from women's limited awareness about contraception mechanisms and possibilities it provides. This review outlines almost 4 decades of research on women's attitudes toward hormonal contraception, as well as interpretations of these data. It also provides evidence for the safety and effectiveness of extended oral contraception regimens, especially the ones utilizing electronic dispenser with alarm function. This method of contraception improves adherence and lets a woman to control her menstrual cycle, thus enhancing her self-regulation repertoire.

Key words: contraception, menstrual cycle, extended regimen, patient compliance.

Осуществление программы охраны здоровья женщин и репродуктивного потенциала нации невозможно без разумного планирования семьи, снижения доли аборт и эффективного предохранения от нежеланной беременности.

Комбинированная оральная контрацепция по праву считается надежным и безопасным противозачаточным методом, обладающим рядом дополнительных терапевтических преимуществ. Распространение гормональной контрацепции способно реализовать ресурс гормональных лекарственных средств не только в снижении частоты аборта, но и в улучшении качества жизни и, вероятно, в увеличении ее продолжительности. К сожалению, этот ресурс используется далеко не в полную меру, что особенно заметно на примере Российской Федерации, отстающей

по показателю частоты применения гормональных контрацептивов (12%) не только от стран Западной Европы и Америки, но и от стран, близких по демографическим, социальным и культурным параметрам — Беларуси (20%) и Украины (19%) [1]. Во всем мире, но в России в первую очередь, существует потребность в разработке новой концепции использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК), позволяющей привлечь к ней большее число женщин фертильного возраста. Одной из таких инновационных концепций стала идея применения КОК в гибком пролонгированном режиме.

Имеющиеся у современной науки данные относительно жизни наших предков во времена эпохи охотников-собирателей позволяют предположить, что у женщин тех лет было значительно меньше менструаций,

чем у наших современниц. В результате акселерации и снижения возраста менархе, увеличения продолжительности жизни, более позднего наступления менопаузы и меньшего числа беременностей современные женщины переживают за всю жизнь в три раза больше менструальных кровотечений, чем их предшественницы [2]. Подобные изменения привели к тому, что менструации стали ежемесячными, однако нет никаких доказательств, что ежемесячные кровотечения необходимы для женского здоровья, приносят пользу, или что изменение такой цикличности опасно [3, 4].

Естественный (спонтанный) менструальный цикл у взрослой здоровой женщины формируется гипоталамо-гипофизарно-овариальной активностью и поддерживается сложными взаимодействиями гормонов репродуктивной системы в цепочках обратных связей.

На протяжении фолликулярной фазы менструального цикла происходит отбор доминантного фолликула, его созревание и подготовка к овуляции; одновременно эстрогены, продуцируемые клетками гранулезы, обеспечивают пролиферацию эндометрия. При достижении доминантным фолликулом преовуляторной зрелости в репродуктивной системе запускается каскад событий с участием половых гормонов, гормонов гипофиза, нейропептидов гипоталамуса, провоспалительных цитокинов, факторов роста и др., приводящий в итоге к инициации второго мейотического деления яйцеклетки и овуляции. Лютеинизация клеток гранулезы, оставшихся после разрыва доминантного фолликула, образует желтое тело, которое вырабатывает эстрогены и прогестерон, завершая процесс пролиферации, обеспечивая секреторную трансформацию эндометрия и открытие окна имплантации. И все эти ежемесячные события призваны осуществить одну-единственную цель — подготовить организм к беременности. По-видимому, окно имплантации функционирует ограниченное время, и в конце лютеиновой фазы цикла вероятность зачатия снижается. Если беременность не наступает, желтое тело, не поддерживаемое хорионическим гонадотропином (ХГ), перестает вырабатывать гормоны, их уровень в крови падает, эндометрий отторгается в виде менструального кровотечения, и цикл подготовки начинается сначала. Встает законный вопрос: если беременности не будет, нужны ли репродуктивной системе и организму в целом эти ежемесячные стрессы?

Во время приема КОК характеристики менструального цикла существенно меняются. Прежде всего, это относится к секреции гонадотропинов, которая не создает их пиковых выбросов в преовуляторные дни. Торможение роста доминантного фолликула и синтеза эстрадиола при постоянном присутствии прогестагенов приводит к снижению пролиферативной активности эндометрия. В результате менструальноподобное кровотечение (кровотечение отмены) во время перерыва в приеме КОК, так называемого безгормонального интервала [3], становится чисто

символическим актом — оно не несет в себе нагрузки удалить из матки разросшийся, но уже непригодный для имплантации эндометрий.

Отношение женщин к менструации нельзя назвать простым. С одной стороны, наличие менструальных кровотечений является важнейшим признаком гендерной идентичности, более того, в пределах женской самоидентификации оно несет в себе еще более существенную психологическую нагрузку — позволяет удостовериться в способности к материнству. С другой стороны, менструальные кровотечения традиционно воспринимаются как ограничитель разных видов социальной и повседневной активности, что порой имеет реальную физическую подоплеку, но весьма часто обусловлено сформировавшимся в процессе развития большинства современных цивилизаций негативным отношением к менструации общества в целом, чему немало поспособствовали религиозные институты (сходную историю формирования негативной окраски имеет восприятие родового акта как чрезвычайно болезненного, мучительного процесса).

Какова бы ни была причина этого явления, но многие женщины считают менструации неприятными и неудобными, и многие отмечают, что ежемесячные кровотечения оказывают значительное влияние на их жизнь [5–7]. До 40% женщин считают менструации негативным опытом [8]. Почти 40% женщин испытывают боль во время менструации (дисменорея), и у 10% боль длится с первого по третий день менструации каждый месяц [9]. По результатам исследования с участием женщин, служащих в вооруженных силах, более чем у 60% были жалобы, ассоциированные с менструацией, которые мешали выполнять задачи, связанные с физической работой [10]. Приведенные данные демонстрируют, что негативное отношение к менструации может быть обусловлено не столько самим кровотечением, сколько симптомами, его сопровождающими, среди которых встречаются тазовая боль (дисменорея), головная боль (менструальная мигрень), избыточная кровопотеря (тяжелые / обильные менструальные

кровотечения) и ряд вегетативных расстройств. С приближающейся менструацией женщины ассоциируют также циклически возникающие физические и аффективные расстройства, обозначаемые термином «предменструальный синдром» (ПМС).

Само менструальное кровотечение, без патологического сопровождения, тоже ограничивает повседневную и социальную активность женщин. В итальянском исследовании с участием 270 женщин репродуктивного возраста более 76% отметили, что менструации мешают им вести половую жизнь, 48% сообщили, что менструации мешают им заниматься спортом, и 29% предпочли бы не работать во время менструаций [11]. Однако именно итальянки проявляют редкостный консерватизм (или особую привязанность к менструациям): только 4% из них готовы полностью отказаться от менструации, 2% предпочли бы иметь менструацию раз в 12 месяцев, а 54% не хотели бы ничего менять [12], то есть не готовы пожертвовать ежемесячными кровотечениями ради дополнительной возможности вести половую жизнь, заниматься спортом и полноценно выполнять рабочие обязанности. Противоречие кажется таковым только на первый взгляд: менструация предоставляет женщине прекрасный способ манипуляции как в личных, так и в социальных отношениях, и отказаться от подобного ресурса можно только вынужденно, когда физические страдания, приносимые менструацией, перевешивают ее психологические преимущества. Что же на самом деле хочет женщина, каким она видит свой оптимальный менструальный цикл?

Опросы мнения женщин на этот счет проводились достаточно регулярно, и хотя их интерпретация порой грешит тенденциозностью, результаты представляют несомненный интерес. В США 59% опрошенных женщин в возрасте от 18 до 40 лет сообщили, что предпочли бы не иметь менструальные кровотечения ежемесячно, около трети участниц опроса заявили, что предпочли бы полное отсутствие менструаций [13]. Согласно данным, полученным в ходе анкетирования 1 195 женщин в возрастных группах от 15 до 49 лет в Германии, от 37

Таблица 1
Желаемая частота менструальных кровотечений [14]

Какова желательная для вас частота менструальных кровотечений?	15–19 лет, n = 310	25–34, n = 295	45–49, n = 250	52–57, n = 340
Раз в месяц	26	35	26	12
Раз в 3 месяца	15	11	5	6
Раз в 6 месяцев	4	3	4	1
Раз в год	8	8	7	3
Никогда	41	37	46	66

до 46% участниц выбрали бы полное отсутствие кровотечений (табл. 1) [14]. Но из опроса были выборочно исключены женщины 20–24 и 35–44 лет, поэтому интерпретировать полученные результаты возможно только в контексте сравнения предпочтений подростков (15–19 лет), женщин оптимального репродуктивного возраста (25–34 года) и женщин в периоде менопаузального перехода, а никак не обобщая результаты и не экстраполируя их на всю популяцию женщин фертильного возраста.

В цитируемых исследованиях и в других работах, посвященных вопросам контролю частоты менструальных кровотечений, обращает на себя внимание тот факт, что юные и молодые женщины (15–24 лет) по сравнению с женщинами среднего возраста (40–49 лет) более восприимчивы к идеям о контроле кровотечения и возможности его отложить [15]. Это отчасти связано с более активным образом жизни молодых женщин. Кроме того, в молодости женщины, особенно в странах с развитой промышленностью и экономикой часто совмещают учебу и работу и на самом деле имеют очень мало возможностей распоряжаться своим временем. Нередко они проживают отдельно от родительских семей и должны сами заботиться о своих бытовых нуждах. Так, молодость оказывается временем чрезвычайно высокой нагрузки. Менструации, которые раз за разом сопровождаются различными неприятными симптомами, способны дополнительно осложнить жизнь молодой женщины, нарушить с трудом поддерживаемый баланс работы, учебы, социальной и личной жизни, спровоцировать эмоциональное выгорание и другие расстройства. Такие стрессовые ситуации закрепляют негативные ассоциации с менструациями и опосредованно нарушают взаимо-

отношения женщины с фемининными аспектами ее психики. Следовательно, предоставляя женщине контроль над ее циклом, врач тем самым оберегает ее от возникновения излишних негативных ассоциаций с женственностью и способствует нормальному психологическому взрослению. В современную эпоху, которую некоторые авторы обозначают как век цифрового инфантилизма, это может благотворно сказаться на самооценке женщины и становлении ее социальных ролей.

В возрасте после 40 лет наличие менструаций утрачивает свою актуальность инструмента манипуляции (к этому возрасту женщина обычно обретает достаточную психологическую зрелость) и поддержки женской идентичности (период фертильности близится к завершению, и вместе с ним утрачивается ценность менструации). Соответственно, старшая фертильная группа, как и молодежь, проявляет интерес к возможности сократить частоту менструальных кровотечений.

Причины, по которым участницы опросов возражали против менструаций, были избыточная менструальная кровопотеря, жалобы, ассоциированные с менструальным циклом, обременение дополнительными гигиеническими процедурами и снижение качества жизни [14]. Дополнительные причины включали желание женщин отсрочить кровотечение в профессиональных целях (например, профессиональные спортсмены, военнослужащие) и в особых случаях, таких как отпуск или медовый месяц [10].

Врачи в качестве основной причины для назначения непрерывного использования КОК указывали лечение таких заболеваний, как эндометриоз, патология системы гемостаза, синдром поликистозных яичников, дисменорея, менструальная мигрень [16].

Таким образом, существуют два очевидных основания для сокращения числа менструаций: заболевания, симптомы которых связаны с менструальным циклом, и достижение большей степени комфорта в повседневной и социальной жизни.

В США более 50% врачей рекомендуют прием КОК в фиксированном пролонгированном режиме [13]. Создание пролонгированного режима путем применения стандартных 21-дневных схем с исключением безгормонального интервала также является широко распространенной в медицинских кругах практикой [6, 14]. В Германии, например, 97% гинекологов заявили, что они рекомендовали непрерывное использование стандартных КОК, в инструкции к применению которых прописан 21-дневный прием с семидневным перерывом [14]. В России КОК в пролонгированном режиме применяются, главным образом, по дополнительным лечебным показаниям.

Второе направление использования пролонгированных режимов — достижение лучшего качества жизни — практически не разработано. Виной тому является, прежде всего, недостаточная информированность женщин о наличии такой возможности и предубеждения относительно потенциального вреда для здоровья непрерывного приема гормонов.

В ходе опроса 1 195 женщин из Германии, проведенного в 2000 году, об эпизодической отсрочке менструаций с помощью КОК сообщили 20–32%, о регулярном использовании пролонгированного приема с целью отмены менструаций 2–5% женщин [14]. Эти данные совпадают с результатами международного опроса 4 039 женщин в возрасте от 15 до 49 лет, применявших какой-либо препарат для гормональной контра-

цепции во время опроса или ранее или рассматривавших возможность ее использования. Среди опрошенных 51,1% женщин знали, что могут иногда снижать частоту кровотечений, но только 27,6% иногда этим пользовались; 30,7% знали, что могут регулярно снижать частоту кровотечений, и всего лишь 9,9% регулярно этим пользовались или сообщали, что намерены применять такую методику во время приема КОК [15]. Меньшее, но немалое число женщин (18,2%) до опроса вообще не знали о существовании подобной возможности, но даже если приписать этих участниц опроса к потенциальным приверженцам отложенной менструации, элементарный подсчет дает нам в остатке 44,3% женщин, которые знают о способности КОК отсрочить менструацию, но не собираются ее применять!

Итальянки, обвинявшие менструации в негативном влиянии на половую жизнь (76%), занятия спортом (48%) и трудовую деятельность (29%), также не спешили воспользоваться преимуществами КОК. В когорте участниц, принимавших гормональные контрацептивы, кровотечения отмены продолжали мешать перечисленным активностям 52, 47 и 25% женщин соответственно, но это обстоятельство не становилось поводом для изменения режима приема препарата [17].

Как соотносить эти цифры с результатами опросов об отношении женщин к менструациям? Объяснение очевидно. Вопрос о желательной частоте менструальных кровотечений участницы исследований воспринимали отвлеченно, вне связи с реальной возможностью регулировать цикл. Самый частый ответ «лучше бы их никогда не было» [14] следует интерпретировать не как готовность отказаться от менструальных кровотечений, а как некую недостижимую мечту, порожденную обидой на природу, которая наделила менструальными кровотечениями всего несколько видов живых существ. Именно как биологический феномен менструацию, даже неприятную и вынуждающую к ряду ограничений, женщины опасаются отменить.

Американки, большинство из которых высказались против ежемесячных менструальных кровотечений [13],

в 54% ответов не согласились с утверждением, что менструация может быть вредна для женского здоровья. Ожидать от них другого ответа было бы сложно, тем более что и врачи чаще всего разделяют именно такую точку зрения. Маточное кровотечение — естественное окончание менструального цикла, и если оно не сопровождается болью, выраженной кровопотерей, другими неприятными симптомами, как оно может нанести вред? Женщины не задумываются о том, что нормальным состоянием репродуктивного периода жизни является беременность и лактация, а менструация существует постольку, поскольку беременность не наступает. Намеренный отказ от беременности здоровой женщины репродуктивного возраста становится внешним вмешательством в заложенные природой биологические ритмы, и с этих позиций потенциально вредоносная роль не столько менструаций, сколько циклических процессов, впуская происходящих в репродуктивной системе, очевидна.

Женщины, напротив, обеспокоены тем, что подавление активности яичников и соответствующие изменения в менструальном цикле, связанные с более редкими кровотечениями отмены при использовании пролонгированных режимов КОК, могут привести к бесплодию [14, 18]. Никакого физиологического объяснения здесь нет, но есть психологическое обоснование этого страха. Наиболее часто сообщаемые женщинами причины, по которым они предпочитают иметь ежемесячные кровотечения, включают опасения, что они не узнают о бесплодии, точнее, не будут уверены в своей потенциальной фертильности [14, 19–21]. Действительно, и подсознательно, и вполне осознанно менструация ассоциируется со способностью к зачатию, а аменорея, будь то отсутствие менструаций по причине детского возраста, постменопаузы, беременности или болезни, связана с бесплодием. Но это относится только к менструации, а не к кровотечению отмены, которое возникает при стандартном режиме приема КОК. Подмена понятий здесь очевидна. Спонтанная ежемесячная менструация, бесспорно, свидетельствует о способности к зачатию, но кровотечение отмены означает только

изменение смоделированного гормонального фона. В этом смысле пролонгированные режимы приема КОК представляются более «честными»: если женщина хочет предохраняться от беременности, то моделирование аменореи гораздо более привлекательно и понятно центральному звену регуляции фертильности — гипоталамусу, чем ежемесячная игра «хочу — не хочу», являющаяся не более чем самообманом.

Женщины также опасаются неблагоприятных последствий отсутствия менструаций для организма и автоматически переносят это на отсутствие кровотечений отмены при пролонгированном использовании КОК. Так, 89% из 1 021 опрошенной женщины в США беспокоились насчет неблагоприятных долговременных последствий отложенных менструаций [12], а 46% из 274 женщин в Италии полагали, что кровотечение отмены во время приема КОК необходимо [17].

Отсутствие менструаций у небеременной женщины репродуктивного возраста действительно является тревожным знаком нездоровья, но врачи редко догадываются о том, насколько медицинские представления об аменорее далеки от тех, иногда весьма диковинных, представлений, питающих женские страхи в отношении отсутствия ежемесячных маточных кровотечений.

Частая причина выбора в пользу ежемесячных кровотечений кроется в представлении о некоем «накоплении», которое порождает «неестественное состояние». Решив уточнить, что именно «накапливается», врач может натолкнуться на удивительное для медика, но весьма распространенное обывательское суждение, что если кровотечение искусственно задержать, то вероятность беременности повышается! В частности, одна молодая женщина 28 лет, по образованию бухгалтер-счетовод, отвечая на подобный вопрос, сообщила, что в матке накапливается эндометрий. Согласно ее версии эндометрий необходим для начала беременности, и если кровотечение задержать или отменить, то зрелый эндометрий станет активно поглощать сперматозоиды и тем самым повысит вероятность зачатия. Если же эндометрий «перезреет», то он может переродиться в раковую ткань.

Описанный выше пример содержит в себе сразу два распространенных убеждения: «если нет кровотечения — выше риск беременности» и «необходимо очищение тела». Последний постулат не лишен рационального зерна: аменорея на фоне нормоэстрогенной ановуляции создает риск избыточной пролиферации, гиперплазии и рака эндометрия. Вероятно, необходимость регулярного отторжения «перезревшего», непригодного для имплантации эндометрия формирует бессознательное положительное отношение к регулярным месячным. Но это абсолютно неприменимо к циклу на фоне приема гормональных контрацептивов, когда роста эндометрия не происходит, и необходимость в его отторжении отпадает сама собой, делая кровотечения отмены ненужным обременением.

К сожалению, женщины зачастую просто не представляют, как функционирует их репродуктивная система. Сведения об этом они получают в школе задолго до формирования зрелой доминанты материнства, и потому у женщин без профильной подготовки по биологии эти знания забываются уже к 20 годам. Качество образовательной системы и доступность высшего образования слабо влияют на распространенность заблуждений относительно менструального цикла. Необходимые знания по биологии девушки приобретают в школе и, если не работают потом в медико-биологических отраслях, к 20–22 годам за ненадобностью уже не помнят подробностей процесса овуляции или имплантации точно так же, как не помнят отличий между семействами крестоцветных и сложноцветных растений. Кроме того, отсутствие привитого критического отношения к источникам информации побуждает женщин доверять самым невероятным идеям о контрацепции, зачатии и беременности, которые можно почерпнуть в интернете. Справедливости ради стоит отметить, что мужчины также подвержены ажиотажу вокруг этой темы. Например, на одном из сайтов типа «вопрос — ответ» опубликован вопрос мужчины, который уточняет, не повредит ли его мужскому здоровью то, что его партнерша принимает гормональные контрацептивы.

Следовательно, врачу во время консультации по контрацепции не следует рассчитывать на знания самой женщины, даже если она уверенно кивает на вопросы типа «знаете ли вы, что такое овуляция?» Необходимо объяснять материал на максимально простом языке и по возможности подробно. Наградой за вложенное время станет более высокая приверженность к терапии.

Часть женщин проявляют озабоченность вопросами безопасности долгосрочного непрерывного приема КОК, то есть вероятностью возникновения таких серьезных нежелательных явлений, как тромботические осложнения, и потенциального риска возникновения злокачественных заболеваний [7]. Эта озабоченность, с одной стороны, демонстрирует осведомленность женщин в вопросах применения гормональных препаратов, но, с другой стороны, указывает на недостаточное понимание влияния эффектов КОК на процессы, происходящие в организме и, как следствие, незаслуженную гиперболизацию смысла кровотечения отмены.

Отсутствие должной информированности приводит к тому, что женщина, даже зная о возможности регулировать свой менструальный ритм, опасается прибегать к подобной практике на постоянной основе. Яркий пример — опрос, проведенный в Австралии, где 43% из 158 женщин, использующих гормональную контрацепцию, отметили, что они изменяли время начала кровотечения в особых ситуациях или по случаю отпуска [19]. Казалось бы, цифры весьма оптимистичны с позиций внедрения пролонгированных режимов использования КОК. Однако 83% опрошенных были убеждены, что ежемесячные менструации при использовании КОК необходимы, а 69% считали пролонгированный режим приема КОК нежелательным.

Между тем утверждение клиницистов о большей пользе пролонгированного приема КОК отнюдь не является голословным. В Кохрановском обзоре [22], посвященном сравнению обычного и продленного режимов контрацепции, систематизированы 12 рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивали тяжесть симптомов, ассоциированных

с менструацией. Данные собирали при помощи дневников пациентов или опросников, заполняемых в фиксированные даты. Выяснилось, что на фоне продленного режима женщины реже предъявляют жалобы на головную боль [4], дискомфорт в области наружных половых органов, усталость [23], отечность и дисменорею [24, 25]. При этом противозачаточная эффективность и приверженность женщин к приему КОК были сравнимы. Никаких связанных со здоровьем негативных последствий, обусловленных отсрочкой кровотечения отмены, зафиксировано не было [2, 6], и никаких существенных различий в профилях нежелательных явлений при фиксированном пролонгированном режиме и обычном режиме, моделирующем 28-дневный цикл, также не было обнаружено [3, 23, 4, 5, 24–27]. Вопреки существовавшим ранее представлениям, кровотечения прорыва возникали с одинаковой частотой при использовании стандартного и пролонгированного режимов, но со временем контроль кровяных выделений улучшался у женщин, использующих продленный режим, по сравнению с 21-дневным режимом приема. Оценка состояния эндометрия по данным ультразвукового исследования и биопсии не выявила существенных отличий между группами.

Таким образом, пролонгированный режим приема КОК не только не уступает стандартному режиму, но и имеет ряд биологически обоснованных и клинически доказанных преимуществ. Тормозят его распространение сложившаяся традиция, недостаточные или превратные представления о физиологии женской репродуктивной системы, а также известный консерватизм врачей. Среди этих препятствий едва ли не самым труднопреодолимым является стереотип 21-дневного приема КОК с кровотечением отмены, которую женщины и, к сожалению, врачи продолжают называть менструацией.

Врачи легко мотивируют на применение пролонгированных режимов женщин, имеющих гинекологические проблемы. Но здоровая женщина может и должна принимать решение о продолжительности каждого цикла приема КОК самостоятельно. Единственно возможный подход к такому индивиду-

дуальному планированию кровото- чений отмены предоставляет гибкий пролонгированный режим, в рамках которого женщина может выбирать переменную длительность приема таблеток, моделируя кровотечения отмены в интервалах от 24 до 120 дней.

Однако существует опасение, что применение гибкого пролонгированного режима может снизить противозачаточную эффективность КОК ввиду увеличения частоты ошибок в приеме таблеток. Надо заметить, что эти ошибки являются также серьезной проблемой использования стандартного режима приема КОК.

Нарушение режима приема таблеток — распространенная проблема при приеме КОК. В испанском исследовании с участием 26 250 женщин, использующих комбинированную гормональную контрацепцию (в том числе 17 091 женщина, применяющая противозачаточные таблетки), о несоблюдении режима сообщили 71 % принимающих КОК женщин [28].

Частота несоблюдения режима различалась в зависимости от того, на каком этапе цикла находились женщины. По данным французского когортного исследования, 42 % случаев пропуска приема таблеток происходят в течение первой недели после перерыва в приеме контрацептива (после безгормонального промежутка) и 18 % в первый день [29]. Тем не менее значимость пропущенного приема гормональных контрацептивов, судя по всему, недооценивается, поскольку женщины не всегда точно знают, когда они пропустили прием таблетки [30, 31].

Наиболее серьезным последствием нарушения правил приема таблеток может стать незапланированная беременность. Незапланированные беременности часто встречаются во всем мире: из 213 млн беременностей, зарегистрированных в 2012 году, 40 % были незапланированными, что составляет приблизительно 85 млн беременностей [32]. По данным исследования, среди 6 676 европейских женщин в возрасте от 16 до 30 лет те женщины, которые пропустили одну таблетку в месяц, в 2,6 раза чаще сталкиваются с незапланированной беременностью, чем те, которые не пропустили ни одной [33]. Несмотря на то что несоблюдение ре-

жима приема таблеток не всегда приводит к незапланированной беременности, было доказано, что этот факт также негативно влияет и на эмоциональную сторону жизни женщины. Исследование, проведенное в Испании, показало, что более 50 % женщин были обеспокоены, и около 20 % напуганы возможностью забеременеть из-за неправильного использования избранного ими метода контрацепции [28].

Многие женщины считают, что соблюсти режим приема таблеток им могло бы помочь напоминающее устройство [2]. При этом обычные способы решения задачи напоминания могут быть неэффективными. Даже если женщина ставит себе ежедневное напоминание в календаре телефона, есть риск, что она отвлечется и забудет принять таблетку, поскольку напоминание никак не связано физически с самой блистерной упаковкой. Пропустив напоминание и не выпив таблетку, женщина оказывается перед необходимостью звонить врачу или с большим трудом разбираться в инструкции к препарату [34]. Чтобы максимально упростить соблюдение режима и сделать напоминания более эффективными, разработана инновационная упаковка в виде флекс-картриджа. Дозатор напоминает, когда пить таблетки, оповещает, если женщина запаздывает, советует что делать, если прием таблетки пропущен. Кроме того, дозатор информирует женщин, нужно ли будет использовать дополнительную контрацепцию, если по какой-то причине таблетка все же была пропущена.

Влияние дозатора «Клик» (Clyk) на приверженность к терапии оценили, сравнив два открытых рандомизированных исследования фазы III. В одном из них женщины принимали препарат этинилэстрадиола 20 мкг / дроспиренона 3 мг (Джес® во флекс-картридже), фасованный в блистеры, и фиксировали прием в дневниковых карточках. Во втором женщины принимали аналогичный препарат, фасованный в дозатор «Клик» (Clyk), и фиксировали прием помимо дневниковых карточек, еще и с помощью самого дозатора. По результатам исследований, женщины пропустили в среднем $4,30 \pm 4,24$ таблетки, используя дневник, и только $1,0 \pm 2,4$ таблетки, используя дозатор [35].

Стоит ли рекомендовать гибкий пролонгированный режим контрацепции с использованием дозатора абсолютно всем женщинам, желающим предохраняться от беременности? Разумеется, нет. Выбор контрацептивного средства должен быть сугубо индивидуален. Даже в рамках рекомендаций микродозированной контрацепции с дроспиреноном остается весьма актуальным назначение КОК с фолатам.

Известно, что фолаты играют ключевую роль в профилактике дефектов нервной трубки (ДНТ) у плода. Поскольку процесс нейруляции завершается через 24–28 дней после зачатия [36], дотация фолатов является задачей прегравидарной подготовки, которая, к сожалению, слишком часто игнорируется. Даже самые разумные пациентки, прекратившие прием КОК и планирующие зачатие, могут попасть на консультацию к врачу, будучи уже беременными, когда профилактику ДНТ проводить поздно. И довольно большое число женщин, несмотря на доступность противозачаточных средств и широкое распространение информации о необходимости подготовки к зачатию, беременеют «неожиданно».

Повышенный риск ДНТ и других пороков развития, ассоциированных с дефицитом фолатов, гестационные осложнения, связанные с гипергомоцистеинемией, повсеместная низкая обеспеченность фолатами — все это обуславливает необходимость дотации фолиевой кислоты до беременности [37]. КОК являются хорошим способом осуществления этой задачи. Женщины мало мотивированы на постоянный прием фолиевой кислоты, поскольку не видят от этого сиюминутной пользы. Напротив, ежедневный прием КОК, несмотря на периодические ошибки, они стараются соблюдать, понимая, что за пропуском таблеток стоит возможность нежеланной беременности и побочных эффектов в виде прорывных кровотечений. Поэтому включение левомефолата кальция в состав КОК признано одной из хороших стратегий оптимизации фолатного статуса.

Гормональные контрацептивы, содержащие дроспиренон, этинилэстрадиол и левомефолат кальция,

Джес® Плюс, Ярина®, Ярина® Плюс являются уникальными противозачаточными средствами, способными повысить уровень фолатов с целью редукции риска ДНТ и сосудистых осложнений беременности, наступившей в короткие сроки после отмены контрацепции. Помимо этого, Ярина® Плюс применяется при лечении акне, Джес® и Джес® Плюс при лечении акне и ПМС.

Более всего женщины нуждаются во внимании, а в контексте применения контрацепции — в подробном консультировании по вопросам приема гормональных средств [38]. Адекватное консультирование позволит избавить женщину от груза ложных убеждений относительно ее репродуктивной функции, и даст ей в руки новый инструмент контроля над собой и своей жизнью. Разумеется, этот контроль имеет ограниченные пределы, однако в мире с нарастающим фоном непредсказуемости и нестабильности он способен восстановить душевное равновесие и уверенность в завтрашнем дне, которые принесет с собой кровотечение отмены, только если женщина сама сочтет это необходимым.

Список литературы

- Denisov BP, Sakevich VI, Jasilioniene A. Divergent trends in abortion and birth control practices in Belarus, Russia and Ukraine. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e49986.
- Thomas SL, Ellerton C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? *Lancet* (London, England). 2000 Mar 11; 355 (9207): 922–4.
- Loudon NB, Foxwell M, Potts DM, Short R V, Guild AL, Short R V. Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen. *Br. Med. J.* 1977 Aug 20; 2 (August): 487–90.
- Cachrimanidou A, Hellberg D, Nilsson S, Waldenström U, Olsson S, Sikström B. Long-interval treatment regimen with a desogestrel-containing oral contraceptive. *Contraception*. 1993; 48 (3): 205–16.
- Archer DF, Jensen JT, Johnson J V, Borisute H, Grubb GS, Constantine GD. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. *Contraception*. 2006 Dec; 74 (6): 439–45.
- Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet. Gynecol.* 2000 Feb; 95 (2): 261–6.
- Read CM. New regimens with combined oral contraceptive pills — moving away from traditional 21/7 cycles. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2010 Dec; 15. Suppl 2 (December): S32–41.
- Benagiano G, Carrara S, Filippi V. Safety, efficacy and patient satisfaction with continuous daily administration of levonorgestrel/ethinylestradiol oral contraceptives. *Patient Prefer. Adherence*. 2009 Nov 3; 3: 131–43.
- Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol.* 2006 Aug; 108 (2): 428–41.
- Schneider MB, Fisher M, Friedman SB, Bijur PE, Toffler AP. Menstrual and premenstrual issues in female military cadets: a unique population with significant concerns. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 1999 Nov; 12 (4): 195–201.
- Lee K, Zaffke ME, Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J. Womens Health Gen. Based Med.* 2001; 10 (4): 335–41.
- Szarewski A, von Stenglin A, Rybowski S. Women's attitudes towards monthly bleeding: results of a global population-based survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012 Aug; 17 (4): 270–83.
- Andrist LC, Arias RD, Nucatola D, Kaunitz AM, Musselman BL, Reiter S, et al. Women's and providers' attitudes toward menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. *Contraception*. 2004 Nov; 70 (5): 359–63.
- Wiegratz I, Hommel HH, Zimmermann T, Kuhl H. Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives. *Contraception*. 2004 Jan; 69 (1): 37–42.
- Szarewski A, Moeller C. Women's perceptions about reducing the frequency of monthly bleeding results from a multinational survey. *Open Access J. Contracept.* 2013; 4: 29–37.
- Wiegratz I, Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs*. 2004; 64 (21): 2447–62.
- Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Alessandri F, Anserini P, Remorgida V, et al. What is the desired menstrual frequency of women without menstruation-related symptoms? *Contraception*. 2006 May; 73 (5): 537–41.
- Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM, Ho PC, Cheng L, Dada K, et al. Amenorrhea associated with contraception—an international study on acceptability. *Contraception*. 2003 Jan; 67 (1): 1–8.
- Rutter W, Knight C, Vizzard J, Mira M, Abraham S. Women's attitudes to withdrawal bleeding and their knowledge and beliefs about the oral contraceptive pill. *Med J Aust.* 1988 Oct 17; 149 (8): 417–9.
- den Tonkelaar I, Oddens BJ. Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use. *Contraception*. 1999 Jun; 59 (6): 357–62.
- Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2001 Nov; 98 (5 Pt 1): 771–8.
- Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane database Syst. Rev.* 2014; 7 (7).
- Cintron D, Lipford M, Spencer-bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo MR, Gunjal S, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. Springer US; 2016; 0–1. DOI: 10.1007/s12020-016-1072-9.
- Kwiecien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception*. 2003 Jan; 67 (1): 9–13.
- Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR, Meadows JW, Kesner JS, Zaino RJ, et al. Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 Feb; 93 (2): 420–9.
- Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006 Mar; 73 (3): 229–34.
- Kroll R, Reape KZ, Margolis M. The efficacy and safety of a low-dose, 91-day, extended-regimen oral contraceptive with continuous ethinyl estradiol. *Contraception*. 2010 Jan; 81 (1): 41–8.
- Lete I, Doval JL, Pérez-Campos E, Lertxundi R, Correa M, de la Viuda E, et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception*. 2008 Apr; 77 (4): 276–82.
- Aubeny E, Buhler M, Colau JC, Vicaut E, Zadikian M, Childs M. Oral contraception: patterns of non-compliance. The Coralliance study. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2002 Sep; 7 (3): 155–61.
- Potter L, Oakley D, de Leon-Wong E, Cañamar R. Measuring compliance among oral contraceptive users. *Fam. Plann. Perspect.* 1996; 28 (4): 154–8.
- Hou MY, Hurwitz S, Kavanagh E, Fortin J, Goldberg AB. Using daily text-message reminders to improve adherence with oral contraceptives: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2010 Sep; 116 (3): 633–40.
- Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud. Fam. Plann.* 2014 Sep; 45 (3): 301–14.
- Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception*. 1995 May; 51 (5): 283–8.
- Zapata LB, Steenland MW, Brahmī D, Marchbanks PA, Curtis KM. Effect of missed combined hormonal contraceptives on contraceptive effectiveness: a systematic review. *Contraception*. 2013 May; 87 (5): 685–700.
- Elliesen J, Trummer D. Adherence to a flexible extended regimen for oral hormonal contraception provided in blister packaging compared with an adherence-supporting digital tablet dispenser: historical comparison of data from two clinical studies. *Int. J. Womens Health*. 2016; 8: 351–6.
- Nappi RE, Kaunitz AM, Bitzer J. Extended regimen combined oral contraception: A review of evolving concepts and acceptance by women and clinicians. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2016; 21 (2): 106–15.



Мне бы
хотелось...



...быть уверенной в том,
что я правильно принимаю
гормональные контрацептивы

Инновация от БАЙЕР – дозатор Клик (Clyk), помогающий женщинам правильно принимать оральный контрацептив Джес® во флекс-картридже.

Исследование показывает, что 71% женщин нарушают режим приема комбинированных оральных контрацептивов¹.

Дозатор Клик (Clyk), разработанный специально для Джес® во флекс-картридже, **помогает соблюдать режим приема таблеток^{2,*}**.

Дозатор Клик (Clyk) дает женщине **простые, персональные рекомендации** в случае пропуска приема таблетки и **предупреждает о необходимости использования дополнительных методов контрацепции³**.

И это еще не все! Джес® во флекс-картридже и Клик (Clyk) дают женщине возможность **планировать время наступления менструации⁴**.



Джес®. Препарат Джес® – комбинированное гормональное контрацептивное средство с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, каждая активная таблетка содержит: дроспиренон 3,000 мг, этинилэстрадиол 0,020 мг. **Показания к применению:** контрацепция, контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris), контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания:** тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда), цереброваскулярные нарушения; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; тяжелая почечная недостаточность, острая почечная недостаточность; надпочечниковая недостаточность; наличие лактозы моногидрата. **Применение с осторожностью:** факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорей Сиденгама); послеродовой период. **Побочное действие:** к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза, эмоциональная лабильность, депрессия, снижение либидо, головная боль, мигрень, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Способ применения:** Для режима «2+4»: по одной таблетке в сутки последовательно в течение 28 дней, в порядке, указанном на упаковке. Каждую последующую упаковку следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки (без перерывов в приеме). Для «гибкого» режима: ежедневно в одно и то же время следует принимать по одной таблетке, непрерывно, в течение, как минимум, 24 дней. Между 25 и 120 днями применения может быть сделан перерыв в приеме таблеток, но не более 4 дней. 4-дневный перерыв должен быть сделан не позже 120 дней непрерывного приема. После каждого 4-дневного перерыва начинается новый цикл с минимальной продолжительностью 24 дня и максимальной продолжительностью – 120 дней. «Гибкий» режим приема препарата Джес® может применяться только при наличии дозатора Клик (Clyk) и флекс-картриджа. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер Фарма АГ, Берлин, Германия (флекс-картридж с 30 таблетками и флекс-картридж с 30 таблетками в комплекте с дозатором Клик (Clyk)). **Регистрационный номер:** ЛСР-008842/08. Актуальная версия инструкции от 05.12.2016. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. * Функция звукового напоминания в дозаторе Клик (Clyk) позволяет сократить случаи позднего приема таблеток и их пропуск. **Литература:** 1. Lete I. et al. Contraception. 2008; 77: 276–82. 2. Eliesen J. et al. Poster presented at the European Society of Gynaecology Congress, Brussels, Belgium, 18th-21st September 2013. 3. Инструкция по эксплуатации на медицинское изделие – устройство Клик (Clyk) для дозированной выдачи перорального контрацептивного препарата Джес®. 4. Инструкция к препарату Джес® от 05.12.2016. ЛСР-008842/08.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru. Телефон горячей линии: 8 800 200 48 48.

Лечение ожирения у больных с нарушениями менструальной функции

Э. Р. Ведзижева, аспирант кафедры
И. В. Кузнецова, проф. кафедры
Ю. Б. Успенская, доцент кафедры

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Treatment of obesity in patients with menstrual dysfunction

E. R. Vedzizheva, I. V. Kuznetsova, Yu. B. Uspenskaya
First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Ожирение является распространенным заболеванием и часто сопровождается нарушениями менструальной функции и фертильности. Патогенез нарушений менструальной функции у больных ожирением и возможности его коррекции недостаточно изучены. Целью настоящего исследования стало изучение влияния комбинации сибутрамина и метформина на метаболические параметры и эндокринную функцию репродуктивной системы женщин с ожирением. В результате проведенного исследования была установлена более высокая распространенность репродуктивных нарушений у больных ожирением с дислипидемиями. Сравнительный анализ антропометрических, метаболических и репродуктивных параметров на фоне лечения выявил преимущества комплекса сибутрамин + метформин по сравнению с методом коррекции образа жизни.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, лептин, грелин, нарушения менструального цикла, сибутрамин, метформин.

Summary

Obesity is a common disease and is often accompanied by impairment of menstrual function and fertility. The pathogenesis of menstrual dysfunction in obese patients and the possibility of its correction have not been sufficiently studied. The purpose of this study was to study the effect of the combination of sibutramine and metformin on the metabolic parameters and endocrine function of the reproductive system of obese women. As a result of the study, a higher prevalence of reproductive disorders in obese patients with dyslipidemia was established. Comparative analysis of anthropometric, metabolic and reproductive parameters against the background of treatment revealed the advantages of the sibutramine + metformin complex compared with the method of lifestyle correction.

Key words: obesity, insulin resistance, dyslipidemia, leptin, ghrelin, menstrual irregularities, sibutramine, metformin.

Ожирение признано новой эпидемией XXI века в связи с неуклонным ростом его заболеваемости во всем мире [1, 2]. В числе прочих нарушений здоровья ожирение, особенно абдоминальное, значительно ухудшает клинические показатели менструальной и репродуктивной функций, приводя к нерегулярному менструальному циклу, хронической ановуляции и снижая частоту наступления беременности. Бесплодие у женщин с ожирением в первую очередь связано с нарушением овуляции. Относительный риск ановуляции коррелирует со степенью выраженности ожирения, увеличиваясь с 1,3 (95% ДИ 1,2–1,6) у женщин с индексом массы тела (ИМТ) от 24 до 31 кг/м² до 2,7 раза (95% ДИ 2,0–3,7) у женщин с ИМТ более 32 кг/м² [3].

Но объяснить ассоциацию бесплодия с ожирением только дисфункцией яичников не удастся, поскольку снижение фертильности наблюдается и у пациенток с сохраненной овуляцией [4, 5]. Вероятно, дополнительными факторами бесплодия могут становиться нарушения развития ооцитов и эмбриона, а также эндометрия в период окна имплантации [6]. Считается, что вклад в нарушение репродуктивной функции при ожирении вносят также аномалии синтеза и секреции адипокинов, включая лептин, адипонектин, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и другие, непосредственно зависящие от объема висцеральной жировой ткани.

Снижение массы тела считается обязательным компонентом прегравидарной подготовки у пациенток с ожирением и нарушенной фертильностью [4]. В рамках программ по снижению массы тела, помимо диетических ограничений и изменения образа жизни, с целью повышения эффективности терапии применяются фармакологические препараты. В России как лекарственное средство для лечения ожирения зарегистрирован сибутрамин — ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина [7]. Действие сибутрамина преимущественно связывают со стимуляцией насыщения, что приводит к уменьшению потребления калорий. В отличие от других анорексигенных лекарственных средств, основное влияние сибутрамина на потребление пищи, по-видимому, обусловлено стимуляцией сытости, а не подавлением чувства голода. В исследованиях эффективности сибутрамина продолжительностью от 16 до 52 недель снижение массы тела превышало результат использования плацебо на 3,4 и 6,0 кг соответственно. В российском исследовании ПримаВера за 6 месяцев терапии препаратом Редуксин® удалось добиться уменьшения веса в среднем на 14,8 кг, а за 12 месяцев — на 8,7 кг [8].

Поскольку ожирение ассоциировано с инсулинорезистентностью, а инсулинорезистентность является одним из посредников между ожирением и репродуктивными нарушениями, препараты, повышающие чув-

ствительность тканей к инсулину, главным образом метформин, также используются в клинической практике. Способность метформина снижать инсулинорезистентность, лежащую в основе сахарного диабета второго типа (СД-2), синдрома поликистозных яичников и часто наблюдаемую у пациентов с ожирением, рассматривается как механизм редукции массы тела [9, 10].

Цель исследования

Изучения влияния комбинации сибутрамина+МКЦ и метформина на метаболические параметры и эндокринную функцию репродуктивной системы женщин с ожирением.

Пациенты и методы

Данное проспективное исследование было выполнено в период с 2013-го по 2016 год на базе поликлинического отделения клиники акушерства и гинекологии имени В. Ф. Снегирева Первого МГМУ имени И. М. Сеченова. Проведение исследования одобрено этическим комитетом Первого МГМУ.

В исследовании участвовали 96 женщин в возрасте от 18 до 37 лет (средний возраст $29,8 \pm 4,7$ года), обратившихся к гинекологу по различным причинам.

Для включения в исследование использовались следующие критерии:

1. возраст от 18 до 37 лет;
2. избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²) или ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²);
3. информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения (исключения) явились:

1. заболевания женских половых органов, связанные со структурными причинами нарушений менструального цикла (субмукозная миома матки, аденомиоз, синдром Ашермана и т. п.);
2. заболевания, связанные с нарушением половой дифференцировки и необратимыми врожденными формами гипогонадизма;
3. вторичное ожирение при эндокринопатиях (синдром Кушинга, акромегалия);
4. применение гормональной, сахаропонижающей и гиполипидемической терапии, а также других лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, способных повлиять на метаболические параметры;
5. отказ от участия в исследовании.

Все больные проходили стандартное клиническое обследование (сбор жалоб, анамнеза, общий осмотр, гинекологическое исследование) с оценкой основных параметров жизнедеятельности и антропометрических показателей: массы тела, роста, окружности талии (ОТ), ИМТ (индекс Кетле = масса тела [кг] / рост [м²]). Интерпретация величины ИМТ: 18,5–24,9 кг/м² — нормальная масса тела; 25,0–29,9 кг/м² — избыточная масса тела; 30,0–34,9 кг/м² — ожирение I степени; 35,0–39,9 кг/м² — ожирение II степени; 40 кг/м² и более — ожирение III степени (морбидное). Пациентки с повышением артериального

давления (АД) при первичном осмотре были проконсультированы терапевтом и находились под его наблюдением.

Всем пациенткам проводилось стандартное лабораторное обследование, включающее биохимический анализ крови. В рамках исследования оценивались следующие биохимические показатели: уровни содержания общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови (ферментативный метод, биохимический анализатор Konelab 60/60i, Финляндия); уровни содержания глюкозы натощак и через два часа после стандартной нагрузки (биохимический анализатор Konelab 60/60i, Финляндия). Среди гормональных показателей крови оценивались уровни иммунореактивного инсулина (иммунохемилюминесцентный метод, автоматическая система IMMULITE® 2000 фирмы DPC, США), лептина (иммуноферментный метод при помощи тест-систем Leptin ELISA фирмы Diagnostics Biochem, Канада) и грелина (иммуноферментный метод при помощи тест-систем RayBio-Human/Mouse/Rat Chrelin Enzyme Immunoassay kit фирмы RayBiotech, США).

Для вычисления индекса инсулинорезистентности НОМА-IR использовали формулу, предложенную D. R. Matthews с соавт. (1985):

$$\text{НОМА-IR} = (\text{гликемия натощак [ммоль/л]} \times \text{инсулин [мкЕд/мл]}) / 22,5$$

Нормальным считали показатель индекса НОМА-IR менее 2,77.

Индекс атерогенности рассчитывали по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$$

Нормальным считали показатель индекса атерогенности менее 3.

На втором этапе исследования проводилось лечение ожирения с использованием комбинации сибутрамина и метформина (Редуксин®Мет). Пятьдесят две пациентки с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) и нарушениями менструальной функции рандомизированы в две группы: 27 пациенткам (средний возраст $31,7 \pm 4,8$ года) был назначен сибутрамин в дозе 10 мг (при снижении массы тела менее 2 кг за первый месяц дозировку увеличивали до 15 мг в сутки) и метформин в дозе 850 мг на фоне расширения физической активности. 25 пациенткам группы сравнения (средний возраст $30,8 \pm 5,0$ года) было рекомендовано соблюдать гипокалорийную диету и расширение физической активности без использования лекарственных методов воздействия. Все пациентки прошли обучение правильному питанию и мотивации по изменению пищевого поведения, образа жизни и долговременному поддержанию достигнутого результата. Общая продолжительность терапии составила шесть месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения «Биостат» (издательский дом «Практика», 2006), SPSS 15.0 и Statistica 8.0

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика обследуемых групп

	I группа, n = 50	II группа, n = 46
ИМТ, кг/м ²	31,7 ± 4,9	32,5 ± 5,0
Возраст, лет	33,9 ± 2,7	26,8 ± 3,4
Нарушения менструального цикла		
Олигоменорея / аменорея	23 (46,0%)*	6 (13,0%)*
Аномальные маточные кровотечения	12 (24,0%)*	7 (15,2%)*
Экстрагенитальные заболевания		
Артериальная гипертензия (впервые выявленная)	9 (18,0%)*	2 (4,3%)*
Сахарный диабет 2 типа (впервые выявленный)	3 (6,0%)	1 (2,2%)
Гипотиреоз	7 (14,0%)	4 (8,7%)
Неалкогольная жировая болезнь печени	38 (76,0)	32 (69,5%)
Желчнокаменная болезнь	15 (30%)*	11 (23,9%)*
Заболевания с наследственной предрасположенностью у родственников обследуемых пациенток по I и II степеням родства (материнская + отцовская линии)		
Артериальная гипертензия	36 (72,0%)*	16 (34,8%)*
Сахарный диабет 2 типа	16 (39,0%)	11 (26,8%)
Нарушение репродуктивной функции, n = 59		
	n = 32	n = 27
Бесплодие	25 (78,1%)*	11 (40,7%)*
Невынашивание беременности	6 (18,8%)*	2 (7,4%)*
Биохимические показатели		
Общий холестерин (3,2–5,6 ммоль/л)	5,92 ± 0,22*	4,69 ± 0,50*
ХС ЛПВП (1,3–1,7 ммоль/л)	1,18 ± 0,22*	1,64 ± 0,25*
ХС ЛВНП (1,71–3,50 ммоль/л)	3,85 ± 0,14*	2,79 ± 0,45*
ТГ (0,41–1,80 ммоль/л)	1,90 ± 0,31	1,03 ± 0,56
ИА (менее 3)	4,23 ± 1,10*	1,92 ± 0,51*
Глюкоза (менее 6,6 ммоль/л)	5,70 ± 0,58	5,61 ± 0,85
НОМА (менее 2,77)	3,75 ± 1,21	3,62 ± 1,35
Уровни инсулина, лептина, грелина		
Инсулин натощак (2,7–10,4 мкЕд/мл)	14,78 ± 4,33	14,82 ± 4,14
Лептин, нг/мл	27,14 ± 12,93	28,38 ± 16,64
Грелин, нг/мл	765,26 ± 25,30	885,7 ± 115,8

Примечание: * — $p < 0,05$ — различия между группами I и II.

for Windows (StatSoft, США) с вычислением средних значений, стандартного отклонения от среднего, критерия Вилкоксона, критерия Манна-Уитни, критерия χ^2 . Корреляционный анализ проведен с использованием методов Пирсона и Спирмана. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования

При анализе исходных показателей жирового обмена нами были выделены две группы пациенток, отличающихся по характеристикам лабораторных параметров жирового обмена. При сопоставимом среднем ИМТ у 50 женщин с избыточной массой тела (ожирением) были обнаружены отклонения биохимических показателей

в виде гиперхолестеринемии и (или) снижения уровней ХС ЛПВП, сопряженного с повышением индекса атерогенности, и (или) повышения уровней ТГ. Эти пациентки были объединены в группу I: «ожирение + дислипидемия». У 46 пациенток избыток массы тела не сопровождался нарушениями жирового обмена

Клинико-лабораторная характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Анализ характеристик менструальной функции показал, что нарушения ритма менструаций встречались у 35 (70%) пациенток I группы и 13 (28,3%) II группы ($p < 0,05$). В структуре нарушений менструального цикла у пациенток с ожирением и дислипидемией преобладали олигоменорея и аменорея, у пациенток с нормальной липидограммой олигоменорея и аномальные маточные кровотечения встречались с одинаковой частотой.

Фертильность была оценена у 59 женщин, живущих регулярной половой жизнью без применения контрацепции не менее одного года (участницы с мужским или трубным факторами бесплодия исключались из анализа). Среди этих женщин 36 (81,8%) жаловались на бесплодие (у 8 [32,0%] пациенток беременность в анамнезе наступила в результате стимуляции яичников), у 8 (18,2%) самопроизвольные выкидыши в I триместре беременности. Таким образом, нарушения фертильности были выявлены у 44 (74,6%) женщин и достоверно чаще обнаруживались у больных ожирением с дислипидемией по сравнению с участницами, имевшими ожирение без дислипидемии.

Выявлены ряд различий в распространенности экстрагенитальных заболеваний обследованных пациенток. Так, артериальная гипертензия (АГ) у женщин с лабораторными признаками дислипидемии и повышенным ИМТ встречалась в 4,2 раза чаще, чем у женщин с ИМТ и нормальной липидограммой ($p < 0,05$). Следует отметить, что при анализе наследственности указания на АГ у близких родственников встречались в 2,07 раза чаще у женщин с дислипидемиями по сравнению с представительницами II группы ($p < 0,05$). Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) также достоверно чаще встречалась среди пациенток с дислипидемией в отличие от неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), обнаруженной в обеих группах с одинаковой частотой. Не было выявлено достоверных различий в группах по частоте выявления сахарного диабета и гипотиреоза.

Распространенность нарушений углеводного обмена была сопоставимой в двух группах. При оценке уровней инсулина, лептина, грелина различий между группами выявлено не было. При проведении корреляционного анализа в обеих группах выявлена высокая положительная корреляция лептина с ИМТ ($r = 0,757$; $p < 0,01$); средняя положительная корреляция лептина с уровнем инсулина ($r = 0,557$; $p < 0,01$) и индексом НОМА ($r = 0,565$; $p < 0,01$). Уровень грелина отрицательно коррелировал с уровнем лептина ($r = -0,285$; $p < 0,05$). Кроме того выявлена слабая отрицательная корреляционная связь данного гормона с ИМТ ($r = -0,329$; $p < 0,05$), инсулином ($r = -0,360$; $p < 0,05$) и индексом НОМА ($r = -0,354$; $p < 0,05$).

Для выполнения второго этапа исследования мы отобрали 52 пациентки с ожирением и нарушенной менструальной функцией и рандомизировали их в две группы (табл. 2).

Редуксин® Мет

НОВАЯ КОМБИНАЦИЯ РЕДУКСИНА и МЕТФОРМИНА в одной упаковке
для снижения веса у пациентов с избыточной массой тела¹
или ожирением в сочетании с СД 2 типа²



В упаковке содержатся

таблетки
метформин 850 мг

капсулы Редуксин®,
в состав которых входят 2 активных компонента:
сIBUTРАМИН 10 мг или 15 мг и
МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА²

Редуксин® Мет повышает эффективность терапии и улучшает приверженность
к лечению пациентов с ожирением и СД 2 типа^{2,3}

Метформин

- Снижает инсулинорезистентность²
- Снижает гипергликемию²
- Положительно влияет на липидный обмен²

Редуксин®

- Достоверно снижает вес и уменьшает окружность талии⁴⁻⁷
- Способствует формированию правильного пищевого поведения и поддержанию сниженной массы тела⁴⁻⁷
- Способствует нормализации уровня ЛПНП, ЛПВП, и снижению* ЧСС, САД, ДАД⁴⁻⁶
- Не вызывает привыкания и синдрома отмены⁶
- Обладает самой широкой собственной доказательной базой** по безопасности применения^{7,8}

Краткая инструкция по препарату Редуксин® Мет

Группировочное название. Метформин + (сIBUTРАМИН + целлюлоза микрокристаллическая). **Форма выпуска:** набор по 20 таблеток метформина + 10 капсул сIBUTРАМИН + МКЦ; набор по 60 таблеток метформина + 30 капсул сIBUTРАМИН + МКЦ. **Состав.** Метформин – таблетки: 850 мг, сIBUTРАМИН + МКЦ; капсулы 10 + 158,5 мг и 15 + 158,5 мг. **Показания к применению.** Снижение массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией. **Способ применения и дозы*.** Рекомендуемая начальная доза составляет 1 таблетку, содержащую 850 мг метформина, и 1 капсулу, содержащую 10 мг сIBUTРАМИНА. Таблетки и капсулы следует принимать утром одновременно, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (1 стакан воды) в сочетании с приемом пищи. Если через одну-две недели не достигнуты оптимальные значения концентрации глюкозы в крови, следует увеличить дозу метформина до 2 таблеток. Обычная поддерживающая доза метформина составляет 1700 мг в сутки. Максимальная суточная доза метформина составляет 2550 мг. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 2 кг, то доза сIBUTРАМИНА увеличивается до 15 мг/сут, лечение препаратом Редуксин® Мет не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которые недостаточно хорошо реагируют на терапию, т.е. которым в течение 3-х месяцев лечения не удается достичь снижения массы тела на 5% от исходного показателя. Длительность лечения не должна превышать 1 год. **Фармакологическое действие.** Метформин: пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов, снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии; повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками; тормозит глюконеогенез в печени; оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. СIBUTРАМИН селективно тормозит обратный захват серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах ЦНС, усиливает и пролонгирует чувство насыщения, что снижает количество потребляемой пищи; активируя β₁- и β₂-адренорецепторы адипоцитов, стимулирует процессы термогенеза и увеличивает расход энергии организмом; действуя на обе стороны энергетического обмена, сIBUTРАМИН способствует снижению массы тела и длительному поддержанию достигнутых результатов. Микрокристаллическая целлюлоза обладает сорбционными свойствами и неспецифическим детоксикационным действием. **Противопоказания*.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек и/или печени, беременность и период кормления грудью, возраст до 18 лет и старше 65 лет, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома, сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время) ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт.ст.). **Побочные действия*.** Метформин: лактоацидоз*, желудочно-кишечные расстройства, кожные высыпания, нарушение показателей функции печени. СIBUTРАМИН: сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение АД, запор, повышенное потоотделение. **Взаимодействие*.** Метформин: лечение метформинном необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч после; при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной, во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол. СIBUTРАМИН: ингибиторы обратного захвата серотонина, трипаны, производные алкалоидов спорыньи, опиоидные анальгетики, противосудорожные средства центрального действия повышают риск развития серотонинового синдрома; рифампицин, антибиотики из группы макролидов, фенитоин, карбамазепин, фенотарбитал и дексаметазон могут ускорять метаболизм сIBUTРАМИНА; совместное применение сIBUTРАМИНА с препаратами для лечения психических расстройств противопоказано. **Условия хранения.** В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. **Срок годности.** 3 года (таблетки – 3 года, капсулы – 3 года). **Регистрационный номер:** ЛП-002403 от 18.03.2014. Отпускается по рецепту врача. **Производитель:** ООО «Озон», 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песчаная, 11. Тел.: (495) 640-25-28.

*Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Индекс массы тела 27 кг/м² и более в сочетании с алиментарным ожирением.

2. Инструкция по медицинскому применению РУ №ЛП-002403 от 18.03.2014.

3. Никушова Т.В. Этиология, патогенез, лечение ожирения. Практическая медицина. 2015;1(86).

4. Журавлева М.В., Черных Т.М. Рациональная фармакотерапия ожирения: особенности применения препарата Редуксин®. Вестник семейной медицины. 2013;4.

5. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Журавлева М.В. Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера». Итоги первого года проведения. Ожирение и метаболизм. 2014;1(38).

6. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetes mellipidus. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013;5.

7. Романцова Т.И. Основные принципы регуляции энергетического обмена. Consilium Medicum. 2014;4.

8. Ершова Е.В., Комчилова Т.А., Галиева М.О. СIBUTРАМИН: мифы и реальность. Ожирение и метаболизм. 2014;4.

*Снижение массы тела способствует снижению АД и ЧСС у пациентов с ожирением и контролируемой артериальной гипертензией.

** Среди всех зарегистрированных в РФ препаратов, содержащих сIBUTРАМИН

ПРОМОМЕД

Таблица 2
Результаты лечения пациенток

	Основная группа, n = 27		Группа сравнения, n = 25	
	До начала лечения	Через 6 месяцев после начала лечения	До начала лечения	Через 6 месяцев после начала лечения
ИМТ, кг/м ²	35,5 ± 4,8	31,9 ± 3,2*	34,9 ± 3,8	33,8 ± 2,6#
ОТ, см	109,5 ± 11,6	98,4 ± 9,7*	107,4 ± 10,3	103,2 ± 10,0#
Глюкоза, ммоль/л	5,90 ± 0,77	4,20 ± 0,28*	5,80 ± 0,63	4,90 ± 0,46
Инсулин, мкЕд/мл	16,3 ± 2,8	8,1 ± 2,3*	17,2 ± 3,0	16,3 ± 2,5
Нарушение менструальной функции	27 (100%)	8 (29,6%)*	25 (100%)	17 (68,0%)
Лептин, нг/мл	32,5 ± 14,9	25,8 ± 11,7*	29,6 ± 13,5	26,4 ± 12,2
Грелин, нг/мл	666,2 ± 133,2	871,4 ± 105,3*	658,1 ± 168,3	715,4 ± 113,8

Примечание: * — $p < 0,05$ — различия в группе до и после лечения; # — $p < 0,05$ — различия между группами.

Исходно группы были сопоставимы по оцениваемым показателям. Через шесть месяцев после лечения наблюдалось значимое снижение ИМТ на 3,6 кг/м² и ОТ на 11,1 см в основной группе ($p < 0,05$); в контрольной группе данные показатели уменьшились на 1,1 кг/м² и 4,2 см соответственно ($p > 0,05$). Разница в снижении ИМТ и ОТ между группами была достоверной. Комплексная терапия сибутрамином и метформинном оказывала положительное влияние на показатели углеводного обмена: выявлено значимое снижение среднего уровня глюкозы крови через шесть месяцев лечения ($p < 0,05$), чего не наблюдалось у пациенток контрольной группы ($p > 0,05$). Кроме того, на фоне терапии значительно снизился уровень базального инсулина в 2,0 раза в основной группе ($p < 0,05$) и лишь в 1,1 раза в контрольной ($p > 0,05$). После проведенной коррекции веса в основной группе уровень лептина достоверно снизился, а грелина увеличился ($p < 0,05$), чего не было выявлено в контрольной группе ($p > 0,05$).

При оценке характера менструального цикла были выявлены положительные изменения у женщин основной группы: у 19 (70,4%) женщин, имевших исходную олигоменорею, продолжительность менструального цикла к концу курса терапии сократилась до 31–38 дней ($p < 0,05$), что соответствует параметрам нормальной длительности менструального цикла. В группе контроля нормализация длительности менструального цикла произошла у 8 (32,0%) женщин; распространенность олигоменореи до и после завершения исследования в группе контроля достоверно не отличалась. Следует отметить, что сокращение продолжительности менструального цикла у пациенток, включенных в исследование, происходило в прямой зависимости от снижения массы тела и начинало реализовываться на 4-м месяце терапии, что обосновывает применение Редуксин®Мет у женщин с ожирением и нарушениями менструального цикла в течение 6-ти месяцев.

Обсуждение полученных результатов

Ожирение вносит существенный вклад в нарушения репродуктивного здоровья [3, 4, 5, 6], но механизмы этих нарушений недостаточно изучены. Полученные в ходе

нашего исследования предварительные результаты свидетельствуют о том, что наличие дислипидемии является серьезным отягчающим фактором неблагоприятного прогноза по нарушениям менструальной функции и фертильности. При этом уровни гормонов — участников метаболизма (инсулин, лептин, грелин) — не демонстрируют существенной связи с нарушениями обмена липидов, но коррелируют с ИМТ, индексом НОМА и между собой. По-видимому, перечисленные гормоны следует рассматривать в качестве важных участников патогенеза нарушений углеводного обмена, а для корректной оценки их роли в формировании репродуктивных нарушений исключать возможный дополнительный вклад дислипидемий.

Существуют множество препаратов, снижающих или способствующих снижению веса, к которым относятся сибутрамин и метформин [3]. Сибутрамин обеспечивает уменьшение потребления пищи, что связывают со стимуляцией чувства насыщения и снижением аппетита [7]. Кроме того, сибутрамин предотвращает снижение потребления энергии и скорости базального метаболизма, возникающих после снижения массы тела [11]. Метформин, широко применяемый сахароснижающий препарат [12], в последнее десятилетие стал активно применяться в качестве эффективного средства для лечения СПЯ [9]. Было продемонстрировано, что у пациентов с СД-2 метформин также способствует некоторому снижению массы тела [13], в связи с чем препарат стали применять и у пациентов с ожирением, не страдающих СД [10, 14]. Метформин повышает чувствительность тканей к инсулину, что может являться причиной редукции веса, хотя точный патофизиологический механизм этого феномена еще не выяснен [15].

Уменьшение инсулинорезистентности способствует снижению массы тела с помощью нескольких механизмов [16], которые приводят к уменьшению пула свободной глюкозы, доступной для запасания энергии в жировой ткани. В отличие от снижения веса на низкокалорийной диете, метформин уменьшает количество жировой ткани, не влияя на безжировую массу тела. Восстановление периферической чувствительности к инсулину снижает гиперсекрецию инсулина в под-

желудочной железе. В результате инсулиновые рецепторы абдоминальной жировой ткани связываются с меньшим количеством инсулина, что ведет к уменьшению запаса энергии этими тканями и уменьшению объема жира в области живота.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность применения комплексной терапии с помощью сибутрамина и метформина у женщин с ожирением и нарушениями менструальной функции по сравнению с методом коррекции образа жизни. Сходные данные публикуют и другие исследователи. Включение сибутрамина и метформина в курс программы снижения веса пациенток с ожирением и нарушением менструальной функции способствует не только более выраженной редукции массы тела, но и нормализации менструального цикла, следовательно, лекарственное средство Редуксин®Мет может использоваться в гинекологической практике с целью оптимизации лечения данной категории больных.

Список литературы

1. Apovian C. M. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am. J. Manag. Care.* 2016; 22: 176–185.
2. Румянцева С. А., Оганов П. Г., Ступин В. А., и др. Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 9 (3): 316–322.
3. Coutinho W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009; 53 (2): 262–270.
4. Gesink Law DC, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 414–420.
5. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 324–328.
6. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* 2010; 140: 347–364.
7. Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol. Rev.* 2007; 59 (2): 151–184.
8. Выдрын А. Н. Ожирение в практике врача-гинеколога: клинический случай. *Consilium medicum.* 2015; 6: 17: 54-60.
9. Ou HT, Chen PC, Wu MH. Effect of metformin by employing 2-hour postload insulin for measuring insulin resistance in Taiwanese women with polycystic ovary syndrome. *J. Formos. Med. Assoc.* 2017; 116 (2): 80–89.
10. Wang M, Tong JH, Zhu G et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: A randomized, placebo-controlled study. *Schizophr. Res.* 2012; 138: 54–57.
11. Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, Delemarre-van de Waal HA, Gerver WJ, Saris WH. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (4): 1409–1414.
12. Bennett WL, Odelola OA, Wilson LM et al. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156: 27–36.
13. Firouzjaei A, Li GC, Wang N et al. Comparative evaluation of the therapeutic effect of metformin monotherapy with metformin and acupuncture combined therapy on weight loss and insulin sensitivity in diabetic patients. *Nutr. Diabetes.* 2016; 6: e209.
14. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr. Opin. Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21 (5): 323–329.
15. Nawrocka-Rutkowska J, Ciećwież S, Marciniak A et al. Insulin resistance assessment in patients with polycystic ovary syndrome using different diagnostic criteria — impact of metformin treatment. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2013; 20 (3): 528–532.
16. Le T, Flatt SW, Natarajan L et al. Effects of Diet Composition and Insulin Resistance Status on Plasma Lipid Levels in a Weight Loss Intervention in Women. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (1).



22-24 МАЯ 2017

ФГБУ «НЦАГиП имени В.И. Кулакова» МЗ РФ

I ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ

▶ Причины материнской смертности:

- Кровотечения
- Преэклампсия/эклампсия
- Эмболические осложнения
- Сепсис
- Тяжелая сопутствующая патология

▶ УЗИ навигация в акушерстве, анестезиологии и интенсивной терапии

▶ Осложнения анестезии

▶ Оценка рисков и фатальные ошибки в акушерстве:

- Проблемы организации командной работы и взаимодействия медицинского персонала
- Разбор клинических случаев: Кровотечение
Эклампсия
Эмболия околоплодными водами
Септический шок
Остановка кровообращения.

Организатор



Контакты:

Обухова Лилия

тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 140,

моб.тел.: +7 (926) 918-96-80,

E-mail: nsa@ctogroup.ru

www.emergency-ncagip.ru

Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.
М. Н. Бурчакова, аспирант кафедры
Д. И. Бурчаков, научный сотрудник
Н. Х. Хаджиева, врач акушер-гинеколог
Г. Г. Филиппова, д.п.н., проф.

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва
АНО ВО «Московский гуманитарный университет», г. Москва

Psychogenic stress-dependent disorders of menstrual cycle: role of non-hormonal correction

I. V. Kuznetsova, M. N. Burchakova, D. I. Burchakov, N. Kh. Khadzhieva, G. G. Filippova

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

Резюме

Менструальные нарушения широко распространены в популяции, значительная их часть связана со стрессом. Однако стресс не тождественен просто нервному напряжению, это неспецифическая реакция на изменения условий, которые требуют адаптации. Стрессорные факторы следует разделять на физические, метаболические и психологические. Особое значение имеют нарушения биологических ритмов организма, а также психологические особенности отношений пациенток с матерью. В целом при выраженном стрессе репродуктивная функция угнетается. Этот эффект реализуется несколькими путями, в частности, через транзиторную гиперпролактинемию. Лечение функциональной стресс-зависимой гиперпролактинемии осуществляется растительными дофаминомиметиками. Применение препаратов витекса священного у таких пациенток нормализует секрецию пролактина и регулирует менструальный цикл.

Ключевые слова: стресс, адаптация, нарушения менструального цикла, олигоменорея, транзиторная гиперпролактинемия, витекс священный.

Summary

Menstrual disorders are widespread in the population, a significant part of them is associated with stress. However, stress is not identical simply to nervous tension, it is a nonspecific reaction to changes in conditions that require adaptation. Stress factors should be divided into physical, metabolic and psychological factors. Of particular importance are violations of the biological rhythms of the body, as well as psychological features of the relationship of patients with the mother. In general, with expressed stress, the reproductive function is inhibited. This effect is realized in several ways, in particular through transient hyperprolactinemia. Treatment of functional, stress-dependent hyperprolactinemia is carried out by plant dopaminomimetics. The use of Vitex agnus-castus drugs in such patients normalizes the secretion of prolactin and regulates the menstrual cycle.

Key words: stress, adaptation, menstrual cycle disorders, oligomenorrhea, transient hyperprolactinemia, Vitex agnus-castus.

Существуют две полярные точки зрения относительно тактики ведения пациенток с жалобами на нарушение ритма менструаций. Одна из них признает нерегулярный менструальный цикл вариантом нормы, если при обследовании не обнаруживается данных, свидетельствующих о каком-либо заболевании, и предпочитает выжидательную тактику. Другая расценивает любые отклонения от принятой нормы как признак болезни и повод для терапии. Истина, как всегда, находится посередине, вот только найти эту золотую середину бывает довольно сложно.

Статистика менструальных нарушений, не ассоциированных с естественным процессом становления

или угасания овариальной функции, эндокринными расстройствами и гинекологическими заболеваниями, свидетельствует об их высокой распространенности, особенно среди подростков и молодых женщин [1]. Мы привычно связываем этот факт с высокой стрессовой нагрузкой в период гормональной перестройки, которая сама по себе является стрессовым фактором, но далеко не всегда понимаем механизм реализации стрессовых нарушений и не в состоянии разделить нормальные и аномальные реакции репродуктивной системы на стресс.

Понятие «стресс» давно вошло в обиход и едва не утратило свое меконико-биологическое значение. В ши-

роком смысле его можно определить как неспецифическую реакцию организма на ситуацию, которая требует большей или меньшей функциональной перестройки организма, соответствующей адаптации к данной ситуации. Не важно, как изменились условия, в лучшую или худшую сторону для человека. Уровень стресса определяется тем, сколько ресурсов потребуется, чтобы адаптироваться к новой ситуации. Также существует понятие дистресса, то есть такого стресса, который вызывает истощение сил, нарушение адаптации, препятствует развитию и актуализации личности. Дистресс подрывает здоровье человека, провоцируя иммунные и обменные нарушения.

Важно понимать, что стресс — это не просто нервное напряжение человека, а именно психологическая и соматическая реакция на необходимость адаптироваться. В ответ на любой стресс срабатывает нейроэндокринная система. Основную нагрузку по выполнению нейроэндокринного стрессового ответа несет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. Реакция центральной нервной системы запускает выработку кортиколиберина и адренокортикотропного гормона (АКТГ), вслед за этим в надпочечниках вырабатывается кортизол. Одновременно в кровь выбрасывается адреналин, потенцирующий АКТГ и готовящий сердечно-сосудистую систему к борьбе за выживание. В условиях соответствия стрессового воздействия адаптивным возможностям весь каскад реакций происходит последовательно до своего конечного разрешения. Этот нормальный стрессовый ответ наряду с воспалением и иммунным ответом является одной из базовых физиологических реакций организма на внешнее воздействие, а стрессоры — тренировкой его адаптивных возможностей. Как сказал в 1979 году Г. Селье: «Стресс — это вкус жизни».

Если стресс — норма жизни, то применительно к патологии мы можем говорить либо о дистрессе (чрезмерное стрессовое воздействие), либо о повышенной чувствительности к стрессу. Превышение порога интенсивности или длительности стрессового воздействия нарушает нормальный ход событий: истощение адаптационных резервов мешает завершению стресс-реакции и влечет за собой функциональные нарушения, и прежде всего в репродуктивной системе. Таков весьма рациональный природный механизм, препятствующий наступлению беременности в невыгодных внешних условиях: транзитное бесплодие переносит деторождение на более благоприятный период.

Нарушения менструального цикла, боль, разнообразные вегетососудистые симптомы, желудочно-кишечные расстройства и другие признаки, не имеющие под собой органической основы, по сути представляют сиг-

налы о неблагополучии, о том, что стрессовая нагрузка оказалась запретельной для конкретного организма. Парадоксально, но аменорея в отсутствие соматических симптомов свидетельствует о хорошем здоровье, потому что репродуктивной функцией организм может пожертвовать без ущерба для себя, и такая изолированная реакция на сильный стрессовый фактор демонстрирует высокие адаптивные возможности и пластичность гипоталамуса. Широко известное отражение подобных реакций на дистресс — массовая аменорея, зарегистрированная во время Второй мировой войны.

Напротив, сохранение регулярных менструаций и фертильности у больных с тяжелыми системными заболеваниями свидетельствует о неспособности гипоталамуса контролировать ситуацию. Интересно, что в дебюте некоторых соматических, эндокринных, психических и других системных хронических заболеваний (сахарный диабет, системная красная волчанка, прогрессирующие заболевания печени, шизофрения и др.) нередко случаются нарушения менструального цикла. Гипоталамус пытается перенаправить ресурсы, необходимые для реализации менструального цикла, и с их помощью предотвратить развитие заболевания. Если это ему не удастся, и в процессе адаптации формируется устойчивое патологическое состояние, то менструальный цикл восстанавливается. Недаром аменорея рассматривается как первый симптом шизофрении, цирроза печени и т.д. Таким образом, нарушения менструального цикла могут быть сигналом любого неблагополучия в организме [2].

Стрессоры, влияющие на репродуктивную систему, многообразны, вид патологического ответа на стрессовое воздействие от предменструального синдрома до аменореи зависит как от вида стрессора, так и от индивидуальных особенностей реагирования организма. Условно стрессовые факторы делятся на три группы.

Физические стрессоры: занятия спортом, чрезмерные мышечные нагрузки, соматические болезни,

операции, травмы, смена часовых и климатических поясов, другие факторы внешней среды, оказывающие прямое воздействие на человека.

Метаболические стрессоры: переедание и недоедание, качественный дефицит питания, употребление алкоголя или наркотиков, применение лекарственных препаратов или других средств, способных нарушить внутреннюю среду организма.

Психологические стрессоры: эмоциональный стресс, чрезмерные умственные нагрузки, изменения семейного или социального статуса и другие психологически значимые события в жизни, отражающиеся на деятельности центральной нервной системы.

К сожалению, роль перечисленных факторов в нарушениях менструальной функции недооценивают. Они сопровождают любого человека, а подсчитать силу стрессового воздействия очень сложно. Точно так же трудно учесть эффект «накопления стресса», который правильнее было бы называть эффектом истощения резервов. Типичной в практике гинеколога является ситуация, когда молодая девушка сдает вступительные экзамены в вуз (психологический стресс), потом едет отдыхать (резкая смена часовых поясов и образа жизни — физический стресс), а ближе к осени решает снизить вес и садится на диету (метаболический стресс). Ее гипоталамус реагирует так же, как гипоталамус ее далеких предков реагировал на голод, сезонную миграцию и физическую нагрузку, то есть угнетением ритма гонадолиберина. Особенно опасны стрессоры, вынужденно меняющие привычный режим жизни человека, тесно связанный с основными биоритмами организма, точнее, не режим, а режимы бодрствования и сна, приема пищи, труда и отдыха, соответствующие внутренним ритмам выработки гормонов и, соответственно, ритму фертильности обоих полов и менструальному ритму женщин.

Еще один недооцененный источник стресса — проблемы и конфликты в семье. Для женской репродуктивной системы особое значение

имеют отношения в так называемой диаде «мать — дочь». Ее содержание определяет развитие женской идентичности, формирует сценарии поведения в отношениях с мужчинами, задает способы совладания со стрессом. Отношения матери со взрослой дочерью можно изучить с помощью современных психометрических методик, например, опросника MAD (Mother Adult Daughter questionnaire). Согласно данным, полученным на клинической базе Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, у молодых женщин с нарушениями менструального цикла отмечаются необычайно высокие уровни привязанности к матери (34 ± 6 ; разброс значений шкалы 0–45) и взаимозависимости (12 ± 3 ; разброс значений шкалы 0–15). Такая близость не позволяет молодой женщине сформировать целостную и зрелую женскую идентичность. Кроме того, в ситуации стресса ее психика прибегает к инфантильной регрессии: пациентка демонстрирует детские паттерны поведения, нуждается в материнской заботе и опеке. Для гипоталамуса эти события означают временный возврат в детство или период пубертата, и ритм гонадолиберина подстраивается к новой ситуации. Менструальный цикл теряет регулярность, как в первые месяцы после менархе, или вовсе прекращается. Очень часто приходится видеть молодых девушек и женщин с нарушениями цикла на приеме у врача вместе с мамой. У них необычайно близкие и теплые отношения, которые, собственно, и не дают дочери научиться самой справляться со стрессом и психологически вырасти. Другим полюсом являются ситуации, когда отношения с матерью, наоборот, чрезвычайно конфликтны, или присутствует разрыв. В этом случае уже непреодолимая дистанция между матерью и дочерью мешает последней нормально развиваться, а опекающей фигурой, потакающей ее детскому поведению, становится муж или кто-либо еще из близких людей. Инфантилизм этих женщин не всегда очевиден, но в рамках консультации психолога обычно удается разглядеть незрелость их суждений,

признаки «магического» или «героического» мышления. Порой случается так, что молодая женщина необычайно успешна в карьере или бизнесе, находится в браке, но когда речь заходит о ее матери, превращается в ребенка, порой излишне балованного, а порой отвергнутого и одинокого. Все это лишь один из примеров взаимосвязи нарушений функции репродуктивной системы и так называемой материнской сферы [3].

Длительное нарушение внешних режимов, длительное или запредельно сильное напряжение (дистресс) формирует и поддерживает постоянную асинхронную активность гипоталамуса и лимбико-ретикулярной системы мозга, а патологические, ввиду своей асинхронности, нисходящие нервные и гуморальные сигналы периферическим тканям составляют информационную стадию репродуктивной дисфункции. Если цепочку вовремя не прервать, заблокировав действие провоцирующего фактора до момента восстановления резервов, запускается процесс эпигенетической регуляции, развиваются локальные патологические процессы, сопровождающиеся дистрофией органа и гибелью части клеток — наступает метаболическая стадия. Так стрессовые нагрузки формируют то, что называют соматизацией (заболевание физического тела вследствие триггеров, исходящих из центральной нервной системы) [4].

Спектр возможных реакций репродуктивной системы на стресс весьма широк, но он всегда представляет собой последовательный процесс, зависящий от силы стрессового воздействия и стрессовой чувствительности центральной нервной системы. Адаптивные реакции репродуктивной системы на сильный стресс могут выражаться даже в аменорее (еще раз вспомним об аменорее военного времени), но менструальная функция всегда восстанавливается спонтанно после прекращения действия стрессора. В случаях дезадаптивной реакции ответ репродуктивной системы или неадекватен стрессовому воздействию (женщина иногда даже затрудняется вспомнить, что именно привело к нарушениям

цикла), или сохраняется уже после разрешения стрессовой ситуации, как в упомянутых нередких случаях аменореи у студенток первого курса института, успешно преодолевших вступительные экзамены.

Сложные нейрогормональные взаимодействия в ходе адаптации к стрессу неизбежно вовлекают дофаминергические нейроны, и у части пациенток возникают изменения секреции пролактина, которые, по-видимому, имеют адаптивный характер. Метаболическое действие пролактина не ограничивается индукцией лактации и регуляцией секреции гонадолиберина, эффекты гормона затрагивают практически все ткани в организме — предполагается, что пролактин и родственные ему молекулы выполняют около 300 биологических функций. Наряду с кортизолом и адреналином пролактин секретируется в ответ на эпизоды напряжения (стресса) любого рода. Клинически значимая гиперпролактинемия может быть связана с избыточной реакцией на стресс приемлемой интенсивности. Не исключено, что существует генетически детерминированная или приобретенная особенность стрессовой реакции, включающая повышение выброса пролактина, и у таких лиц даже малозначимое перевозбуждение провоцирует гормональный дисбаланс. На современном этапе развития лабораторной диагностики оценить все отклонения в секреции пролактина невозможно: максимальная секреция гормона наблюдается во сне с пиковыми выбросами в фазу быстрого сна. Мы же делаем свои заключения, основываясь только на определении базального уровня пролактина в утренние часы после пробуждения, и от нашего внимания ускользают функциональные нарушения выработки гормона. При этом следует помнить, что вне зависимости от этиологии, любая форма гиперпролактинемии, от опухолевой до транзиторной, может сопровождаться нарушениями менструального цикла.

Стойкое повышение уровня биоактивного пролактина в крови обычно рассматривается в контексте

синдрома гиперпролактинемии, опухолевого или неопухолевого (идиопатическая гиперпролактинемия) происхождения. В центральной нервной системе избыток пролактина ингибирует активность кисс-нейронов, что приводит к супрессии выбросов гонадолиберина. В таких условиях тормозится овуляция, и нарушается фолликулогенез. Само по себе длительное ановуляторное состояние чревато пагубными последствиями для репродуктивной системы, но ановуляция в сочетании с умеренной гиперпролактинемией, когда синтез эстрогенов созревающими фолликулами сохраняется на уровне ранней фолликулярной фазы, особенно вредна для молочных желез, где синергичное действие эстрадиола и пролактина повышает риск патологической пролиферации.

Сегодня можно уверенно говорить о том, что гиперпролактинемия является независимым фактором риска рака молочной железы (РМЖ). При этом у пациентов с макроаденомами гипофиза при запредельных концентрациях пролактина в крови и глубоком подавлении фолликулогенеза молочные железы подвергаются инволюции и риск РМЖ низок. Но в условиях умеренной гиперпролактинемии и сохраненного эстрогенного биосинтеза вероятность развития эстрогензависимых опухолей увеличивается. Причем не только гиперпролактинемия, но и высокие нормальные цифры секреции пролактина определяют повышенный риск РМЖ. В клиническом исследовании, включившем 8 781 участницу, был подтвержден рост риска РМЖ при гиперпролактинемии, обнаруженной менее чем за 10 лет до контрольного обследования груди: относительный риск (ОР) составил 1,20 при сравнении концентраций пролактина в плазме крови $> 15,7$ нг/мл против $< 8,1$ нг/мл. Корреляцию факта обнаружения опухоли с уровнем пролактина наблюдали, начиная с 11 нг/мл гормона в сыворотке крови. Положительная связь была сильнее в отношении эстрогензависимого рака: ОР 1,28 (для женщин в постменопаузе — ОР 1,37) [5].

Так многосторонность физиологического действия пролактина оборачивается другой стороной, и гормон вовлекается в патологические процессы, включая канцерогенез. Проканцерогенный потенциал пролактина опосредован несколькими факторами. Гормон не только повышает клеточную пролиферацию, но и усиливает неоангиогенез. Кроме этого, он влияет на способность клеток к миграции, ослабляя межклеточные контакты в рецептивных тканях. Среди многочисленных эффектов пролактин-индуцируемого белка (prolactin-induced protein, его синтез контролирует ген, находящийся под прямым управлением пролактина) — способность стимулировать пролиферацию и повышать инвазивный потенциал клеток [6]. Избыточное содержание пролактина в крови связано с высокой агрессивностью опухолей, высоким риском метастазирования и малыми шансами на долгосрочную выживаемость больных. Но интерпретировать эти данные как однозначное свидетельство вредоносного действия пролактина нельзя. Не будем забывать, что пролактин относится к гормонам-адаптогенам, и возможно, что повышение его секреции у онкологических больных обуславливается отчаянными попытками организма наладить поврежденные межклеточные коммуникации.

Функциональная транзиторная гиперпролактинемия сопровождается не только ановуляторными, но и овуляторными расстройствами менструального цикла. Нарушения пикового преовуляторного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) по причине недостаточной секреции кисспептина в гипоталамусе может приводить к гиполютеинизму и соответствующим клиническим симптомам. При сохраненном овуляторном цикле функциональная гиперпролактинемия часто обнаруживается при предменструальном синдроме и болевых синдромах, ассоциированных с менструальным циклом (масталгия, дисменорея, менструальная мигрень). Масталгия, неожиданно появившаяся после стрессового воздействия, это первый трево-

жный звонок, сигнализирующий о вероятной избыточной секреции пролактина, далеко не всегда выявляемой при исследовании крови. Участвует пролактин и в развитии других нарушений, называемых обобщенным термином «вегетативная дистония». При регулярном овуляторном менструальном цикле вегетативная дистония часто приобретает циклический характер, проявляя зависимость от колебаний уровней половых стероидов — так разворачивается симптомокомплекс предменструального синдрома.

Любые аномалии менструального цикла ассоциированы с высоким, в том числе отсроченным риском нарушений фертильности и заболеваний репродуктивной системы, поэтому нормализация ритма менструаций — необходимая мера по сохранению здоровья женщины и залог сохранения ее способности к деторождению. Но терапия нарушений менструального цикла, особенно у молодых пациенток, далеко не проста. Незрелость эндокринной регуляции и механизмов обратной связи требует бережного, щадящего вмешательства. При функциональных стресс-зависимых расстройствах менструального цикла, в отсутствие соматизированных нарушений или диагностированных эндокринных заболеваний предпочтение можно отдать негормональным средствам коррекции.

Подходы к терапии нарушений менструального цикла никогда не будут однозначными, поскольку требуют персонализации, учета особенностей конкретной пациентки, ее текущих целей и предпочтений. Например, при планировании беременности у женщины с расстройствами овуляции приоритетным в схеме терапии станет назначение прогестагенов во вторую фазу менструального цикла — это позволит компенсировать недостаточность лютеиновой фазы, наладить регулярный цикл и обеспечить хорошие условия для будущей имплантации плодного яйца. Потребность в предохранении от беременности является дополнительным основанием для назначения комбинированных

оральных контрацептивов (КОК), выбор которых производится в зависимости от характера нарушений (заболевания): КОК с производным нортестостерона II–III поколений рекомендуются пациенткам с аномальными маточными кровотечениями дисфункционального происхождения, КОК с диеногестом — женщинам, испытывающим тазовую боль, КОК с дроспиреноном — больным предменструальным синдромом [7].

Спорными остаются вопросы о целесообразности назначения КОК пациенткам с гипоталамической аменореей, поскольку дополнительное подавление и без того низкой секреции ЛГ может привести к гиперторможению деятельности гипоталамо-гипофизарного звена репродуктивной системы, а также подросткам с гипоменструальным синдромом [8]. В свою очередь, гиперпролактинемия, хотя и не является противопоказанием к назначению КОК, может усугубиться в ответ на стимулирующее действие эстрогенного компонента. Появление масталгии на фоне приема КОК отчасти объясняется именно этим механизмом взаимодействия эстрогенов и пролактина.

У пациенток с функциональными стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла, не нуждающихся ни в подготовке к беременности, ни в контрацепции или имеющих относительные / абсолютные противопоказания к использованию гормонов, перспективным методом терапии является использование современных фитотерапевтических средств, разработанных в соответствии с концепцией фитониринга [9]. Технология фитониринга, применяемая в производстве, обеспечивает исключительную для фитосредств точность дозирования и стандартизацию концентраций действующих веществ в препарате. Стабильность концентраций означает безопасность терапии для пациентки — нет вероятности случайной передозировки при избыточной концентрации активного вещества в исходном сырье — и ее эффективность. Сегодня накоплена значительная

доказательная база эффективности препаратов, созданных по технологии фитониринга, в разных областях гинекологии [10, 11]. Клиническая эффективность витекса священного (*Vitex agnus-castus*, прутняк) подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), изучавших возможности коррекции нарушений менструального цикла. Экстракт витекса священного, снижающий синтез пролактина путем стимуляции дофаминовых рецепторов гипоталамуса, включен в состав нескольких препаратов для коррекции гиперпролактинемии, в том числе лекарственного средства Циклодинон®.

Препараты витекса священного можно применять в лечении ПМС, овуляторной дисфункции яичников, функциональной гиперпролактинемии, масталгии, фиброзно-кистозной болезни и некоторых эндокринопатий, например, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), как в виде монотерапии, так и в качестве вспомогательного средства [12–17].

Активные вещества прутняка — бициклические терпены, именно они, оказывая дофаминергический эффект, нормализуют секрецию пролактина (в том числе при «стрессовой» гиперпролактинемии, транзиторных формах расстройства секреции и латентных нарушениях). Нормализация концентраций пролактина в крови до физиологических значений обеспечивает нормальную выработку гонадотропных гормонов — восстанавливает овуляторную функцию яичников и полноценный двухфазный менструальный цикл.

В опытах на животных, в том числе приматах, была подтверждена безопасность экстракта *Vitex agnus-castus*: токсическую дозу так и не удалось смоделировать [15], что, впрочем, совершенно ожидаемо, поскольку данные об использовании этого вещества в пище и с медицинскими целями культура Аравийского полуострова накапливает уже несколько тысячелетий.

Мета-анализ 12 РКИ, выполненный в 2013 году, подтвердил эффективность экстракта витекса

священного в коррекции латентной гиперпролактинемии и ассоциированных нарушений (недостаточности лютеиновой фазы и ПМС). При этом влияние прутняка превосходило не только эффект плацебо, пиридоксина, сульфата магния и флуоксетина, но было сопоставимо с действием бромокриптина, синтетического агониста дофаминовых рецепторов [18].

По-видимому, фитотерапия заслуживает более широкого распространения, чем назначение исключительно женщинам с функциональными преходящими расстройствами менструального цикла. В недавнем обзоре (2014) была предпринята попытка оценить возможности растительных лекарственных средств в лечении СПКЯ. Авторы обзора смогли продемонстрировать эффективность, как минимум трех фитопрепаратов: витекс священный имел сравнимое с бромокриптином нормализующее действие на характеристики менструального цикла у пациенток с нарушенной секрецией пролактина (30% больных СПКЯ), цимицифуга кистевидная оказалась полезной добавкой к стимуляции овуляции с помощью кломифена цитрата, а солодка была сравнима со спиронолактоном в лечении гиперандрогенных симптомов [19–21].

Интерес к препаратам витекса священного растет, позволяя обнаружить все большее число разносторонних положительных эффектов экстракта этого растения. В 2015 году было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование, посвященное анализу эффективности лекарственного препарата, содержащего витекс священный, у подростков и молодых женщин с нарушениями менструального цикла [22]. В выборку вошли 80 пациенток 16–26 лет без органических заболеваний репродуктивной системы, сформировавшихся эндокринопатий и серьезных соматических проблем, но имеющие нарушения менструального цикла, предположительно вызванные стрессовым фактором. В исследование включались пациентки с содержанием пролактина в крови выше 250



Bionorica®

Растительный негормональный препарат

Циклодинон®

Лечение нарушений менструального цикла,
ПМС и мастодинии

Рег. уд. П. № 013429/01; П. № 013429/02



- Эффективен при нарушениях менструального цикла, связанных с гиперпролактинемией и недостаточностью лютеиновой фазы
- Применяется при масталгии и ПМС
- Удобен однократным суточным приемом

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

РЕКЛАМА

Циклодинон® – растительный лекарственный препарат компании «Бионорика СЕ» (Германия). СОСТАВ И ФОРМЫ ВЫПУСКА: капли для приема внутрь по 50 мл во флаконе, таблетки, покрытые оболочкой, по 30 шт. в упаковке. 100 г раствора содержат прутняка обыкновенного (*Agnus castus*) плодов экстракт сухой 0,192-0,288 г, соответствующего 2,4 г лекарственного растительного сырья (ЛРС). 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит прутняка обыкновенного (*Agnus castus*) плодов экстракт сухой 3,2-4,8 мг, соответствующего 40 мг ЛРС. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ: дофаминергические эффекты препарата, вызывая снижение продукции пролактина, устраняют гиперпролактинемия. Повышенная концентрация пролактина нарушает секрецию гонадотропинов, в результате чего могут возникнуть нарушения созревания фолликулов, овуляции и образования желтого тела, что в дальнейшем ведет к дисбалансу между эстрадиолом и прогестероном и может вызвать нарушения менструального цикла, а также мастодинию. Снижение содержания пролактина приводит к обратному развитию патологических процессов в молочных железах и купирует болевой синдром. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации второй фазы менструального цикла. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: нарушение менструального цикла, предменструальный синдром, мастодиния. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата, препарат не следует применять во время беременности, а также в период грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: капли перед употреблением необходимо взбалтывать! Внутрь по 40 капель или 1 таблетке 1 раз в день утром, не разжевывая, с небольшим количеством воды. Лечение проводится в течение 3 месяцев без перерыва во время менструации. Если после отмены препарата жалобы появляются вновь, необходимо проконсультироваться с врачом. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: редко встречаются аллергические кожные реакции. Имеются данные о редких случаях переходящего психомоторного возбуждения, спутанности сознания и галлюцинаций. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: у пациентов, принимающих антагонисты дофаминовых рецепторов, возможно взаимное ослабление действия ЛС. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: в случае возникновения при приеме препарата болей в молочных железах и/или слабости, депрессии, а также в случае менструальных нарушений рекомендуется проконсультироваться с врачом. Капли не следует применять после успешного антиалкогольного лечения. Таблетки содержат молочный сахар (лактозу). Непереносимость лактозы может рассматриваться в качестве возможной причины болей в эпигастральной области и диареи. Препарат не влияет на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами. ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: люди, страдающие сахарным диабетом, могут принимать капли и таблетки Циклодинон®, т.к. разовая доза этого ЛС содержит менее 0,03 засчитываемых хлебных единиц.

мМЕ/л и (или) транзиторными его повышениями более 550 мМЕ/л, зафиксированными на этапе скрининга или постоянным повышением уровня пролактина не более 1 000 мМЕ/л (при условии исключения опухоли гипофиза). Пациентки основной группы ежедневно получали по 40 мг препарата Циклодинон® на протяжении полугода, а участницы из контрольной группы весь этот срок принимали мультивитаминный комплекс.

До начала лечения у участниц исследования имелись разнообразные нарушения менструального цикла: аменорея (отсутствие менструаций в течение трех и более месяцев при предшествующем регулярном цикле), олигоменорея (увеличение продолжительности цикла более 37 дней), полименорея (межменструальные интервалы менее 24 дней), межменструальные кровотечения / кровомазанье. Максимальный уровень пролактина был зафиксирован на отметке 922 мМЕ/л (44 нг/мл).

В результате терапии средняя длительность менструального цикла сократилась на 13 дней до нормальных значений (31 день). У пациенток, принимавших витамины, продолжительность цикла сократилась только на четыре дня, достигнув 42 дней. На фоне приема Циклодинона® улучшался контроль менструального цикла — сокращалось число дней с межменструальными и предменструальными кровяными выделениями, но этот феномен наблюдался только у пациенток с олигоменореей. У женщин с регулярными менструациями и полименореей использование препарата витекса священного улучшало контроль аномальных кровяных выделений с той же частотой, что и в группе сравнения. Ановуляция, наблюдавшаяся до включения в исследование у 82,5–85,0% участниц, после лечения была зафиксирована у 30% получавших Циклодинон® и у 65% принимавших витамины.

Экстракт витекса священного избавил от галактореи две трети участниц, в группе сравнения симптом сохранился у 4 из 6 пациенток; сочетание «продолжающаяся галакторея плюс аномальный мен-

струальный цикл» подтверждало ассоциированный патогенез нарушений. Полное исчезновение или значительное облегчение боли в молочных железах по визуально-аналоговой шкале отметили более чем две трети лечившихся фитопрепаратом Циклодинон® — 73,68%, в группе сравнения подобный эффект наблюдали лишь 2,5% участниц.

Основой полученных результатов явилась полная нормализация секреции пролактина у женщин, принимавших экстракт витекса священного. В группе сравнения доля пациенток с гиперпролактинемией сократилась с 15 до 10%, транзиторное повышение концентраций пролактина с 32,5 до 15,0%. Дополнительным бонусом от витекса священного стало позитивное влияние на вегетативную функцию и расстройства сна, в целом вызвавшееся в 10-кратном снижении числа жалоб и устранении синдрома вегетативной дистонии [22]. И, конечно, главным результатом следует признать повышение качества жизни пациенток и субъективную положительную оценку результатов терапии.

В исследовании не удалось установить какой-либо взаимосвязи между клиническими симптомами и особенностями секреции пролактина, интерпретация результатов гормональных анализов, как всегда, натолкнулась на невозможность оценить пиковые выбросы гормона во время сна. В рутинной клинической практике врач к тому же не имеет права «ловить» транзиторную гиперпролактинемия. Функциональные расстройства секреции пролактина остаются труднодиагностируемыми. Но назначение препаратов витекса священного безвредно, поэтому даже ошибочное подозрение на транзиторную или латентную гиперпролактинемия не станет роковым. С другой стороны, при наличии только косвенных клинических признаков (масталгия, расстройства ритма менструаций и др.) и высоком и нормальном уровне пролактина вероятность угадать транзиторную гиперпролактинемия достаточно велика и назначение ци-

клодинона как монотерапии либо в комбинации с другими средствами вполне оправдано.

Уязвимость и нестабильность эндокринных взаимоотношений внутри репродуктивной системы молодых женщин снижают их устойчивость к стрессу, что необходимо учитывать, назначая терапию по поводу нарушений менструального цикла. Оставить без внимания такую ситуацию тоже нельзя — слишком высоки риски формирования в будущем субфертильности и других нарушений в репродуктивной системе. Предположение о стрессовой обусловленности имеющихся нарушений должно помочь врачу в выделении группы пациенток для щадящего лечения с применением фитопрепаратов.

Индивидуализированный подход должен учитывать модель взаимодействия «врач — пациентка». Патерналистский формат больше подходит для юных и не вполне информированных пациенток, он предусматривает максимальный учет потребностей и жизненных приоритетов с определением алгоритма терапии самим врачом (акцент на негормональном лечении уместен). Партнерская схема предполагается в тех случаях, когда пациентка хорошо сориентирована в обсуждаемых вопросах — ей достаточно предоставить необходимую информацию и дать возможность принять осознанное решение самостоятельно. Однако полные разъяснения касательно диагноза и планируемого лечения абсолютно необходимы в каждом случае.

Список литературы

1. Адильханова А. Х. Медико-социальные предпосылки становления репродуктивной системы у девочек-подростков из неблагополучных семей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 2011.
2. Горелышев А., Кузнецова И. Менструальный цикл и энергетическая («политика») гипоталамуса. Эффективная фармакотерапия 2015; 5: 4–12.
3. Филипова Г. Нарушения репродуктивной функции и ее связь с нарушениями в формировании материнской сферы. Журнал практического психолога 2003; 4–5: 83–109.

4. Кубасов Р. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. *Фундаментальные исследования* 2014; 10: 1010–4.
5. Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang X, Qian J, Sluss PM, Rosner BA, et al. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. *Cancer Res.* 2013; 73: 4810–9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-0665.
6. McHale K, Tomaszewski JE, Puthiyaveetil R, LiVolsi VA, Clevenger C V. Altered expression of prolactin receptor-associated signaling proteins in human breast carcinoma. *Mod. Pathol.* 2008; 21: 565–71. doi:10.1038/modpathol.2008.7.
7. Freeman EW. Therapeutic management of premenstrual syndrome. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010; 11: 2879–89. doi:10.1517/14656566.2010.509344.
8. Biason TP, Goldberg TBL, Kurokawa CS, Moretto MR, Teixeira AS, Nunes HR de C. Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period. *BMC Endocr. Disord.* 2015; 15: 15. doi:10.1186/s12902-015-0012-7.
9. Симоновская Х. Фитотерапия: зеленые перспективы. Интервью с председателем совета директоров компании «Бионорика» проф. Михаэлем Поппом. *Status Praesens* 2012; 5: 39–45.
10. Вуттке В., Зайдлова-Вуттке Д., Ярри Г., Артымук Н. Роль Витекса священного (*Vitex agnus castus*) в гинекологической эндокринологии. *Гинекология* 2014; 1: 4–7.
11. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Arty-muk N. Der Stelenwert des Monchspfeffer (*Vitex agnus-castus*). *Zeitschrift Fur Phyther.* 2010; 31: 294–8.
12. Артымук Н., Устинова Т., Власова В. Опыт применения *Vitex Agnus Castus* в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2011; 2: 65–8.
13. Цой Л. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС. *Онкология, гематология и радиология* 2010; 3: 2–7.
14. Elsayed M. Agnucaston and Clomiphene Citrate in Infertile Patients with Polycystic Ovaries. *J. Fertil. Vit. IVF-Worldwide, Reprod. Med. Genetics Stem Cell Biol.* 2013; 2: 33–40. doi:10.4172/2375-4508.1000108.
15. Khalilzadeh E, Vafaei Saiah G, Hasannejad H, Ghaderi A, Ghaderi S, Hamidian G, et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of *Vitex agnus-castus* essential oil. *Avicenna J. Phytomedicine* n.d.; 5: 218–30.
16. Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Aust New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.* 2010; 50: 189–93. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01137.x.
17. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med. Iran* 2012; 50: 101–6.
18. van Die M, Burger H, Teede H, Bone K. *Vitex agnus-castus* Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. *Planta Med.* 2012; 79: 562–75. doi:10.1055/s-0032-1327831.
19. Arentz S, Abbott JA, Smith CA, Bensoussan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014; 14: 511. doi:10.1186/1472-6882-14-511.
20. Shahin AY, Mohammed SA. Adding the phytoestrogen *Cimicifugae Racemosae* to clomiphene induction cycles with timed intercourse in polycystic ovary syndrome improves cycle outcomes and pregnancy rates — a randomized trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30: 505–10. doi:10.3109/09513590.2014.895983.
21. Kamel HH. Role of phyto-oestrogens in ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 168: 60–3. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.12.025.
22. Кузнецова И., Успенская Ю., Диль В., Гринева А. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом. *Акушерство и гинекология* 2015; 10: 1–8.



План научно-практических и научно-образовательных мероприятий

ГБУЗ МО «Московского областного НИИ акушерства и гинекологии»
совместно с Министерством здравоохранения Московской области на 2017 год

Апрель	
10–14	Сертификационный курс. «Хирургия тазового дна»
20	Семинар для врачей амбулаторного звена. «Бесплодный брак»
Май	
4	Постоянно действующий семинар для врачей- неонатологов МО. «Актуальные вопросы неонатологии»
18	Научно-практическая конференция. Разбор историй болезни, демонстрация операций. «Недержание мочи у женщин. Комбинированные и сложные формы».
24	Научно-практическая конференция. «Сердечно-сосудистые заболевания и беременность».
25	Научно-практическая Конференция. «Охрана репродуктивного здоровья девочек-подростков».
26	Школа по ИППП, включая ПВИ. «Проблемы ИППП и ПВИ в акушерстве и гинекологии».

Место проведения: ГБУЗ МО «МОНИИАГ», г. Москва, ул. Покровка, д. 22а



Частота и факторы риска мастопатии в подростковом периоде

А. Б. Хурасева, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии¹

Е. А. Сырковаша, врач акушер-гинеколог²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

²ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2» Департамента здравоохранения г. Москвы

Frequency and risk factors of mastopathy in adolescence

A. B. Khuraseva, E. A. Syrokvasha

Kursk State Medical University, Kursk; Advisory Diagnostic Centre No. 2, Moscow; Russia

Резюме

В статье представлены данные о частоте и риске развития дисгормональной гиперплазии молочных желез у девочек в пубертатном периоде. Согласно результатам исследования сочетанное использование пероральных гестагенов в циклическом режиме с трансдермальным нативным прогестероном является более эффективным по сравнению с монотерапией.

Ключевые слова: пубертат, дисгормональные заболевания молочных желез, прогестагены, прогестерон, нарушения менструального цикла.

Summary

The article presents data on the incidence and risk of development of dyshormonal hyperplasia of mammary glands in girls in puberty. According to the study, the combined use of oral progestogens in a cyclic mode with transdermal natural progesterone is more effective than monotherapy.

Key words: puberty, dishormonal diseases of mammary glands, progestogens, progesterone, menstrual irregularities.

Пубертатный период является критическим периодом в становлении репродуктивной системы. Основным отличием эндокринного статуса подростков является незрелость гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и органов-мишеней, к которым относится молочная железа. Патологические изменения в молочных железах в детском и юношеском возрасте встречаются редко, однако практическое значение этой проблемы связано с тем, что некоторые формы гиперпластических процессов у детей имеют тенденцию к быстрому росту. Согласно обобщенным данным литературы частота заболеваний молочных желез в юношеском возрасте достигает 5–12 % случаев, часто сочетается с преждевременным половым созреванием и, что особенно важно, у детей имеет место тенденция к быстрому росту очагов фибroadеноматоза и фибroadеном [Ю. А. Гуркин, 2000; М. Л. Травина, Л. Б. Голов, 2009].

Целью исследования явилось изучение частоты и факторов риска дисгормональных гиперплазий молочных желез у девочек в пубертатном периоде.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 530 школьников в возрасте от 13 до 18 лет, из которых у 185 (34,9 %) пальпаторное обследование молочных желез выявило гиперпластические изменения, подтвержденные далее ультразвуковым исследованием — группа девочек с дисгормональными заболеваниями молочных желез (ДЗМЖ). Состояние железистой ткани молочных желез оценивали с помощью ультразвукового аппарата Aloka SSD-1700 с использованием конвексных датчиков частотой 7,5 МГц.

Все 530 девочек, включенных в исследование, были рандомизированы на три группы в зависимости от веса при рождении. Первую группу составили 170 девочек, родившихся с малой массой тела (2 000–2 800 г), вторую группу — 182 девочки, имевших при рождении нормальную массу тела (3 200–3 600 г), и третью группу — 178 девочек, родившихся с массой тела 4 000–4 800 г. В каждой группе выделялись три возрастные подгруппы: 13–14 лет ($n_1 = 59$, $n_2 = 54$, $n_3 = 52$), 15–16 ($n_1 = 61$, $n_2 = 71$, $n_3 = 67$) и 17–18 лет ($n_1 = 50$, $n_2 = 57$, $n_3 = 59$).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента на персональном компьютере с использованием программ Statgrafics и Microsoft Excel. За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Девочки с ДЗМЖ были распределены в зависимости от возраста на шесть подгрупп (табл. 1).

Как видно из данных таблицы, обращает на себя внимание постепенный рост частоты ДЗМЖ по мере увеличения возраста, причем к концу пубертатного периода она увеличивается более чем в три раза с 5,9 % в возрасте 13 лет до 20,0 % к 18 годам.

В зависимости от массы тела при рождении при сплошном обследовании у 48 девочек ($28,2 \pm 3,5$ %) первой группы и 114 ($64,0 \pm 3,6$ %) третьей группы при пальпации молочных желез были выявлены гиперпластические изменения, подтвержденные ультразвуковым исследованием, в то время как

Таблица 1

Распределение девочек по возрастным группам и частота дисгормональных заболеваний молочных желез

Девочки с ДЗМЖ	Возраст девочек, лет					
	13	14	15	16	17	18
n = 185	n = 11	n = 19	n = 40	n = 42	n = 36	n = 37
Частота гиперплазии молочных желез, М ± m %	5,9 ± 1,7	13,6 ± 2,9	21,6 ± 3,0	22,7 ± 3,1	19,5 ± 2,9	20,0 ± 2,9

во второй группе данная патология была выявлена только у 23 человек (12,6 ± 2,5 %).

Данные о частоте ДЗМЖ в зависимости от массы тела при рождении приведены на рис. 1.

Дисгормональные изменения молочных желез выявлены в третьей группе в 64,0 ± 3,6 % случаев, что в пять раз чаще, чем во второй группе (12,6 ± 2,5%; $p_{2-3} < 0,001$), и в два раза чаще, чем в первой группе (28,2 ± 3,5%; $p_{1-3} < 0,001$).

Данные о частоте ДЗМЖ в зависимости от возраста и массы тела при рождении представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание постепенный рост частоты дисгормональных изменений в молочных железах по мере увеличения возраста. Частота изменений молочных желез в первой группе в 13–14 лет была минимальной и составляла 3,4 ±

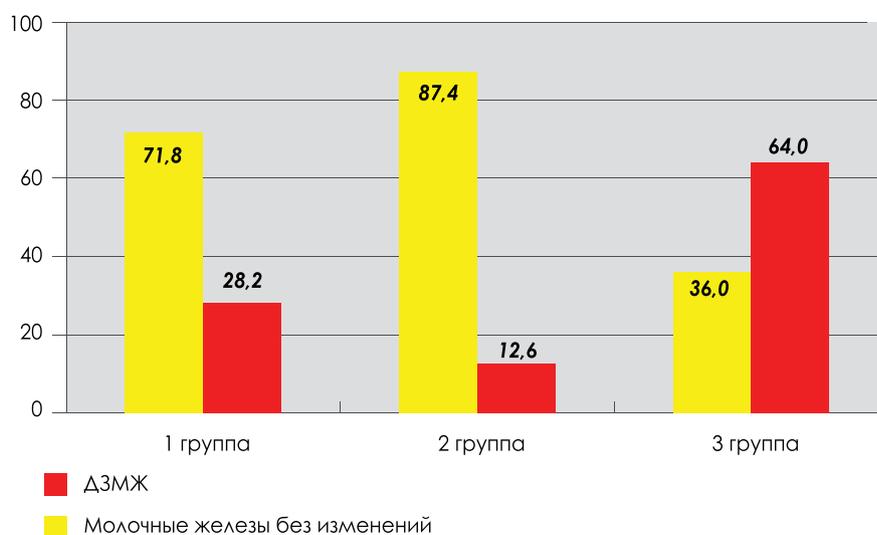


Рисунок 1. Частота дисгормональных заболеваний молочных желез у девочек в зависимости от массы тела при рождении.

2,4 %, однако к 15–16 годам этот показатель достигал 50,8 ± 6,4 %, хотя в дальнейшем снижался до 24,6 ± 5,5 %. Во второй группе в 13–14 лет

доля изменений в молочных железах составляла 3,7 ± 2,6 %, увеличивалась до 16,9 ± 4,5 % в 15–16 лет и 15,8 ± 4,8 % в 17–18 лет.

Таблица 2

Распределение девочек по возрастным группам и частота дисгормональных заболеваний молочных желез

Группы	Возраст девочек, лет					
	13–14		15–16		17–18	
1-я группа	Абс.	М ± m	Абс.	М ± m	Абс.	М ± m
n = 170	59	34,7%	61	35,9%	50	29,4%
Средний возраст, лет		13,8 ± 0,2		15,6 ± 0,2		17,5 ± 0,3
Частота гиперплазии молочных желез, %	2	3,4 ± 2,4%	31	50,8 ± 6,4%	15	24,6 ± 5,5%
2-я группа	13–14		15–16		17–18	
	Абс.	М ± m	Абс.	М ± m	Абс.	М ± m
n = 182	54	29,7%	71	39,0%	57	31,3%
Средний возраст, лет		13,9 ± 0,3		15,8 ± 0,2		17,8 ± 0,2
Частота гиперплазии молочных желез, %	2	3,7 ± 2,6%	12	16,9 ± 4,5%	9	15,8 ± 4,8%
3-я группа	13–14		15–16		17–18	
	Абс.	М ± m	Абс.	М ± m	Абс.	М ± m
n = 178	52	30,4%	67	41,3%	59	28,3%
Средний возраст, лет		13,5 ± 0,2		15,8 ± 0,2		17,6 ± 0,3
Частота гиперплазии молочных желез, %	26	50,0 ± 6,9%	39	58,2 ± 6,0%	49	83,1 ± 4,9%
p	$p_{1-2} -$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$		$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} -$ $p_{2-3} < 0,01$		$p_{1-2} -$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$	



Рисунок 2. Изменения в верхнем наружном квадранте левой молочной железы размерами 27 × 25 и 20 × 20 мм.



Рисунок 3. Мелкокистозные единичные жидкостные образования диаметром 3–4 мм на фоне изменений железистой ткани молочной железы.

Наиболее выраженные структурные изменения в молочной железе диагностированы в третьей группе. В 13–14 лет каждая вторая (50,0 ± 6,9%) девочка этой группы имела дисгормональные изменения в молочных железах, а частота данной патологии к концу пубертатного периода увеличивалась до 83,1 ± 4,9%.

У девушек с мастопатией в возрасте 17–18 лет (n = 73) нами были проанализированы особенности менструальной функции. Заслуживает внимание тот факт, что практически все девочки с ДЗМЖ имели те или иные нарушения менструального цикла. Так, ановуляторные менструальные циклы диагностированы у 43,8 ± 5,8%, отклонение от нормы продолжительности менструального цикла по типу олигоменореи (цикл более 38 дней) было у 19,2 ± 4,6% и по типу полименореи (цикл менее 23 дней) у 13,7 ± 4,0%, даже при нормальной продолжительности цикла у 30,1 ± 5,4% было констатировано удлинение первой фазы и смещение лютеинового пика на 20–24-й день менструального цикла, то есть имела место недостаточность лютеиновой фазы. Каждая вторая (52,1 ± 5,8%) девушка страдала дисменореей.

В результате проведенного гормонального обследования девушек с ДЗМЖ был выявлен гормональ-

ный дисбаланс, проявляющийся относительной гиперэстрогенией и гипопрогестеронемией.

В свете знаний о том, что как ановуляция, так и несвоевременная овуляция сопровождаются дефицитом прогестерона, в качестве терапии мы использовали во второй фазе менструального цикла прогестагены местно — трансдермально в виде микронизированного 1-процентного геля прогестерона и системно — перорально в виде аналогов натурального прогестерона дидрогестерона в дозе 10 мг в сутки или микронизированного прогестерона в дозе 100 мг. Первую группу составили девушки (n = 36), которые получали только пероральные прогестагены с 16-го по 25-й дни менструального цикла в течение шести циклов. Во второй группе (n = 37) прием пероральных гестагенов во вторую фазу цикла сочетали с трансдермальным использованием 1-процентного натурального прогестерона. Препарат назначали по 2,5 г геля на каждую молочную железу 1–2 раза в сутки. Курс терапии составил шесть месяцев. На фоне лечения через три месяца и в конце курса через шесть месяцев проводились клиническая оценка и УЗИ молочных желез (рис. 2 и 3).

Согласно результатам исследования сочетанное использование пероральных прогестагенов в циклическом режиме с трансдермальным нативным прогестероном является более эффективным по сравнению с монотерапией (табл. 3).

Таким образом, девушки, родившиеся с полярными значениями массы тела, относятся к группе риска по развитию мастопатии. В пубертатном периоде мастопатия представлена преимущественно диффузной формой. Для девушек, родившихся с малой массой тела, характерно преобладание частоты ДЗМЖ в возрасте 15–16 лет. У девушек, родившихся с большой массой тела, ДЗМЖ чаще диагностируются в 17–18 лет, что объясняется более выраженным гормональным дисбалансом к моменту завершения пубертатного периода. Полученные нами данные о динамике частоты гиперпластических изменений в молочных железах у девочек, которые оказались существенно выше литературных, подчеркивают значимость данной проблемы. Это еще раз подтверждает то, что молочная железа является «зеркалом» гормонального статуса у девушек в период полового созревания и отражает нейроэндокринные нарушения. Применение препаратов прогестерона, регулирующих менструальный цикл и созревание молочной железы, оказывает позитивный эффект при ДЗМЖ.

Список литературы

1. Гуркин Ю. А. Современный взгляд на лечение девочек и девушек, страдающих патологией молочных желез / Ю. А. Гуркин // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — Т. XLIX, № 3. — С. 55–57.
2. Травина М. Л. Маммология в педиатрической практике. Проблемы молочной железы у детей и подростков / М. Л. Травина, Л. Б. Голов // Вопр. диагностики в педиатрии. — 2009. — № 2. — С. 73–78.

Таблица 3
Эффективность проводимой терапии у девушек с дисгормональными заболеваниями молочных желез

Симптомы	Монотерапия пероральными прогестагенами, n = 36		Сочетанная терапия оральными прогестагенами и трансдермальным натуральным прогестероном, n = 37	
	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Клинические, %	16,7 ± 6,2	11,1 ± 5,2	8,1 ± 4,5	2,7 ± 2,7
Пальпаторные, %	25,0 ± 7,2	19,4 ± 6,6	13,5 ± 5,6	8,1 ± 4,5
Ультразвуковые, %	38,9 ± 8,1	22,2 ± 6,9	18,9 ± 6,4	8,1 ± 4,5





XVIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

27–29
СЕНТЯБРЯ
2017

В РАМКАХ ФОРУМА:

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА
В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ**
Всероссийский научно-образовательный конгресс

**НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:
СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ**
VII Научно-практическая конференция

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2017
XIX Международная специализированная выставка
оборудования, лекарственных препаратов
по акушерству, гинекологии и неонатологии

+ ПРЕКУРСЫ (Подробнее на сайте: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru)



ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ

- Модернизация здравоохранения: основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности:
 - › роль перинатальных центров в повышении доступности, эффективности и качества помощи женщинам и детям;
 - › перинатальные потери – профилактика и аудит;
 - › управление качеством организации медицинской помощи.
- Непрерывное профессиональное медицинское образование: время перемен.
- Демография и репродуктивное здоровье женщин:
 - › планирование семьи;
 - › репродуктивное поведение молодежи;
 - › контрацепция в современных условиях.
- Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии на основе достижений молекулярной и клеточной биологии:
 - › современные молекулярно-генетические предикторы основных заболеваний новорожденных.
- Неотложные состояния в акушерстве:
 - › тромбозэмболические осложнения, диагностика и лечение;
 - › лечебная тактика при вращении плаценты.
- Инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии:
 - › инфекции, передаваемые половым путем;
 - › акушерский сепсис – актуальность, особенности диагностики и клиники;
 - › профилактика преждевременных родов у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями;
 - › антибиотики и антибиотикорезистентность основных бактериальных возбудителей в акушерстве, гинекологии и неонатологии.
- Невынашивание беременности и преждевременные роды:
 - › инфекция как причина невынашивания беременности;
 - › аутоиммунные причины невынашивания беременности;
 - › синдром задержки развития плода.
- Преэклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема:
 - › новые данные о патогенезе преэклампсии;
 - › полиорганная недостаточность при преэклампсии и эклампсии;
 - › лечение преэклампсии.
- Дискуссионные и нерешенные вопросы в неонатологии и педиатрии:
 - › инфекции, питание, диагностика основных заболеваний;
 - › орфанные заболевания новорожденных, современные принципы лечения;
 - › обменные заболевания новорожденных;
 - › иммунотерапия основных патологических состояний у новорожденных;
 - › клинический аудит в неонатологии.
- Неонатальная хирургия:
 - › современные подходы к эндоскопическому оперативному лечению;
 - › неонатальная анестезиология, новые подходы и современная тактика.
- Перинатальный консилиум.
- Выхаживание детей с экстремальной, очень низкой и запредельной массой тела при рождении.
- Детская гинекология: нерешенные вопросы.
- Оперативная гинекология:
 - › новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы;
 - › альтернативные методы лечения трубной беременности.
- Гинекологическая эндокринология:
 - › гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы;
 - › профилактика синдрома поликистозных яичников;
 - › возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.
- Онкогинекология.
- Патология молочных желез.
- Бесплодие в браке:
 - › новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий;
 - › сохранение мужского репродуктивного здоровья.

Реклама

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»



**Заявки на доклады в научной программе принимаются
до 1 июля**

Контактная информация:

Участие в научной программе
Игорь Иванович Баранов
Тел.: +7 (495) 438-94-92
Тел.: +7 (495) 438-77-44
i_baranov@oparina4.ru

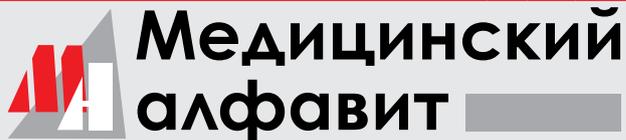
Регистрация делегатов
Мария Сизова
Тел. +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб. +7 (929) 646-51-66
E-mail: reg@mediexpo.ru

Менеджер проекта
Ранская Светлана
e-mail: svetlana@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

**Бронирование гостиниц,
авиа и ж/д билетов**
Тел. +7 (495) 721-88-66 (105)
Моб. +7 (926) 095-29-02
E-mail: hotel@mediexpo.ru

Регистрация и подача тезисов осуществляется через личный кабинет на сайте www.mediexpo.ru

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2017 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- «Медицинский алфавит. **Стоматология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Современная лаборатория**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Эпидемиология и гигиена**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Больница — все для ЛПУ**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Неотложная медицина**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Современная поликлиника**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Кардиология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Артериальная гипертензия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа)
Кассир	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа)
Кассир	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____	

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru

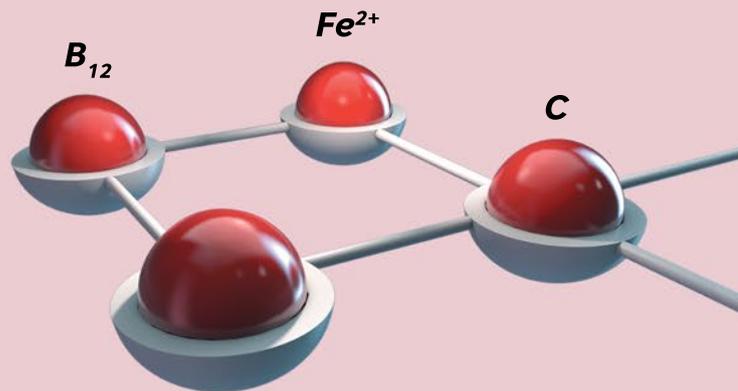


Краснопесенная набережная, д.12, ЦМТ, подъезд 6-й, офис 1347
Mail: inforussia@alvogen.com, тел.: +7(499) 350-13-48.



ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ¹



- Уникальная комбинация активных компонентов обладает синергизмом действия^{1,2}
- Высокий профиль безопасности³
- Доступная стоимость курса лечения⁴
- 1 капсула 1 раз в сутки¹



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ферро-Фольгамма П N012666/01
2. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
3. А. Л. Вёрткин, О. В. Годулян, В. В. Городецкий, А. С. Скотников «Железодefицитная РУ П№012666/01 от 19.08.2011 анемия и выбор препарата для её коррекции», РМЖ, Гематология, Том 18, №4, 2010.
4. IMS database 1h/2016

Представительство фирмы «Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ» 117587, Москва, Варшавское ш., 125Ж, корп. 6
Тел: (495) 382-85-56, Факс: (495) 382-28-01
www.woerwagpharma.ru



РУ П№ 012666/01 от 19.08.2011

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ