

Серии научно-практических рецензируемых журналов



# Медицинский Алфавит

23 (320) 2017



Modern  
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET  
Russian Professional Medical Journal

## Современная ГИНЕКОЛОГИЯ

том № 3

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



# Вагиллак®

**ИСТОЧНИК ПРОБИОТИЧЕСКИХ  
ЛАКТОБАКТЕРИЙ ДЛЯ ЖЕНЩИН<sup>1</sup>**



1. Инструкция по применению Вагиллак капсулы

Свидетельство о государственной регистрации:  
№PKZ.16.01.78.003.E.001538.08.14 от 06.08.2014.

[www.vagilac.ru](http://www.vagilac.ru)

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

## Современная гинекология Том №3

Медицинский алфавит №23 (320) 2017

Серии журналов для специалистов

[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

**Издатель:** издательство медицинской литературы ООО «Альфомед»  
Тел.: (495) 616-48-00  
E-mail: [medalfavit@mail.ru](mailto: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](mailto: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. Сеницын, д.м.н., проф.  
С.К. Терновой, д.м.н., проф.  
Н.В. Шестопапов, д.м.н., проф.  
С.Н. Щербо, д.м.н., проф.

Руководитель проекта  
«Современная гинекология»  
И.В. Климова  
[klimova.medalfavit@mail.ru](mailto:klimova.medalfavit@mail.ru)

Руководитель отдела продвижения,  
распространения и выставочной деятельности  
Б.Б. Будович  
[medalfavit\\_pr@bk.ru](mailto: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 25 августа 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.

Для подписки в каталоге РОСПЕНАТЬ  
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

## Содержание

- 6 **Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микробиоты**  
*К.Р. Бондаренко, Ю.Э. Доброхотова, М.Ю. Новик*
- 15 **Памяти Веры Петровны Сметник**
- 16 **Современные способы восстановления репродуктивной функции у девушек с ожирением**  
*Л.В. Ткаченко, Н.П. Хамад, Л.Н. Богатырева*
- 21 **О доказательной медицине применения витаминно-минеральных комплексов во время беременности: читаем с подстрочником**  
*О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.В. Авдеева*
- 31 **Артериальная гипертензия и беременность**  
*С.Р. Мравян*
- 37 **Новые возможности терапии хронического эндометрита**  
*В.Е. Балан, В.В. Овчинникова, Е.В. Тихомирова, А.В. Лапина, Е.М. Панина*
- 42 **Дополнительные возможности терапии климактерического синдрома**  
*Л.А. Ковалева*
- 46 **Миома матки: в пользу оперативного лечения при бесплодии**  
*А.А. Попов, А.А. Федоров, Е.А. Логинова, Т.Н. Мананникова, А.А. Коваль*
- 50 **Некоторые аспекты проблемы рака шейки матки в мире и в Республике Армения**  
*Л.С. Куджоян, С.И. Роговская*
- 54 **Подписка**

## Contents

- 6 **Approaches in prevention of late pregnancy complications by correction of endogenous microbiota**  
*K. R. Bondarenko, Y. E. Dobrokhotova, M. U. Novik*
- 16 **Modern ways to restore reproductive function in girls with obesity**  
*L. V. Tkachenko, N. P. Khamad, L. N. Bogatyryova*
- 21 **About evidence-based medicine for vitamin-mineral complexes use during pregnancy: reading with substring**  
*O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, N. V. Avdeeva*
- 31 **Hypertension and pregnancy**  
*S. R. Mravyan*
- 37 **New possibilities of chronic endometritis therapy**  
*V. E. Balan, V. V. Ovchinnikova, E. V. Tikhomirova, A. V. Lapina, E. M. Panina*
- 42 **Additional options for climacteric syndrome treatment**  
*L. A. Kovalyova*
- 46 **Better option for fibroids related infertility: in favor of surgery**  
*A. A. Popov, A. A. Fyodorov, E. A. Loginova*
- 50 **Some aspects of cervical cancer problems in world and Republic of Armenia**  
*L. S. Kujoyan, S. I. Rogovskaya*
- 54 **Subscription**

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

## 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»

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

**Громова Ольга Алексеевна** (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «ИВГМА», зам. директора по научной работе Российского сотрудничающего центра Института микрорезонанса 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., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «ВолгГМУ»

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

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

## Editorial Board

Editor-in-chief

**Balan V. E.**, MD, DMSci, professor

**Apolikhina I. A.**, MD, DMSci, professor

**Buyanova S. N.**, MD, DMSci, professor

**Gromova O. A.**, MD, DMSci, professor

**Zaydieva Ya. Z.**, MD, DMSci, professor

**Kovalyova L. A.**, MD, PhD

**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

**Shchukina N. A.**, MD, DMSci, professor

## ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

### О цитировании и правилах оформления списка литературы

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

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

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

Например: Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические со- стояния. // *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](mailto:medalfavit@mail.ru).



HARTMANN

Создавая здоровое будущее



Tensoval<sup>®</sup>  
duo control

Vollautomatisches Blutdruckmessgerät mit doppelter Messtechnologie.  
Tensométre électronique à double technologie de mesure.  
Volautomatische bloeddrukmeter met een combinatie van twee meettechnologieën.  
Sfigmomanometro automatico con doppia tecnologia di misurazione.

NEW

Tensoval<sup>®</sup>\*  
duo control



## ВОЗЬМИ ДАВЛЕНИЕ ПОД КОНТРОЛЬ



Duo Sensor  
Technology

Технология «Двойной сенсор» сочетает в себе две технологии измерения артериального давления: звуковой (аускультативный) метод, при котором тонометр «слышит» и анализирует тоны Короткова, и цифровой (осцилометрический) метод



Full  
automatic  
A

Полностью автоматический с манжетой на плечо



COMFORT AIR  
TECHNOLOGY

Технология Comfort Air. Индивидуальный подход к накачиванию манжеты в каждом случае



2 x 60  
Memory

Объем памяти позволяет сохранять данные для 2 пользователей (60 измеренных значений для каждого, автоматическое сохранение результатов утром и вечером)



Irregular  
Heartbeat  
Detection

Датчик для обнаружения различных видов аритмии



Удобный чехол для хранения



Домашняя  
диагностика

Бесплатная горячая линия по РФ:  
8 800 505 12 12  
[www.paulhartmann.ru](http://www.paulhartmann.ru)

HARTMANN  
20 ЛЕТ  
В РОССИИ

\* Тенсовал дуо контрол  
Информация предназначена для специалистов

# Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микробиоты

К. Р. Бондаренко, к.м.н., ассистент кафедры<sup>1</sup>  
Ю. Э. Доброхотова, д.м.н., проф., зав. кафедрой<sup>1</sup>  
М. Ю. Новик, врач акушер-гинеколог<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Акушерское отделение ГБУЗ МО «Дмитровская городская больница», г. Дмитров

## *Approaches in prevention of late pregnancy complications by correction of endogenous microbiota*

K. R. Bondarenko, Y. E. Dobrokhotova, M. U. Novik

Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow; Dmitrov City Hospital, Dmitrov, Moscow Region; Russia

### Резюме

В обзоре представлены данные современной литературы, касающиеся особенностей количественных и качественных изменений эндогенной микробиоты при нормальной и осложненной беременности. Обсуждается роль микрофлоры кишечного и вагинального биотопов в развитии преждевременных родов, гестационного диабета, преэклампсии. В статье приводится обоснование патогенетической коррекции дисбиоза влагалища и кишечника посредством применения пробиотиков. В обзоре содержится информация о безопасности и эффективности перорального использования пробиотика, включающего штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14, в различные сроки гестационного периода.

Ключевые слова: влагалищная микробиота, кишечная микробиота, поздние акушерские осложнения, пробиотики.

### Summary

Contemporary literature data related changes in endogenous microbiota during normal and complicated pregnancy are presented. The role of microflora of the both gut and vaginal biotopes for preterm labor, gestational diabetes, pre-eclampsia are discussed. Substantiation of pathogenetic correction of vaginal and gut dysbiosis by probiotic is provided in the article. The review contains information about safety and efficacy of oral use of probiotic including strains of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 in different periods of pregnancy.

Key words: vaginal microbiota, gut microbiota, late pregnancy complications, probiotics.

Стабильно высокая частота «больших акушерских синдромов», приводящих к перинатальным потерям и материнской заболеваемости и смертности в условиях относительно неблагоприятной демографической ситуации в Российской Федерации [1, 2, 3], на протяжении многих лет определяет актуальность изучения проблемы гестационных осложнений. Показано, что 5–18% беременностей завершаются преждевременными родами, в 2–8% случаев гестационный период осложняется преэклампсией, а у 3–5% беременных вследствие плацентарных нарушений развивается синдром задержки роста плода [1, 3, 4, 5]. В последние годы благодаря ряду научных открытий в молекулярной биологии установлено, что инфекционная составляющая присутствует в этиологии и патогенезе отдельных акушерских осложнений, развитие

которых до недавнего времени не связывали с негативным воздействием каких-либо инфекционных патогенов. Принимая во внимание тот факт, что общее число микроорганизмов, контаминирующих различные отделы женского организма, более чем на порядок превышает численность собственных клеток, сложно недооценивать роль микробиоты в поддержании репродуктивного здоровья женщины, с одной стороны, и участие в формировании осложнений гестации, с другой [6, 7]. В соответствии с традиционными представлениями считают, что в процессе онтогенеза женщина сталкивается со всеми вариантами взаимодействий с собственной (или индигенной) микробиотой, которые включают в себя мутуализм или взаимовыгодный симбиоз, комменсализм, при котором колонизация бактериями не приносит ни вреда,

ни пользы макроорганизму, и паразитизм, форму сосуществования с нанесением ущерба здоровью хозяина [6, 7]. Во время беременности в случае возникновения неблагоприятных условий нарушается баланс в системе «женщина — микробиота», что в конечном итоге может привести к проявлению «агрессии» со стороны индигенных микроорганизмов по отношению к материнскому организму. Установлено, что самыми частыми триггерами в развитии поздних акушерских осложнений являются бактериальные патогены, наиболее вероятным источником которых в женском организме считают желудочно-кишечный тракт, включая ротовую полость [8, 9, 10], и влагалище [11].

Безусловно, наибольшее количество микроорганизмов приходится на дистальные отделы кишечника, ротоглотку, что составляет

в среднем 1,5% от массы тела человека или до 70% от всей биомассы микробиоты [6, 7, 12, 14]. Кишечная микробиота благодаря ферментативной активности обладает мощным метаболическим потенциалом, участвуя в синтезе витаминов, антибактериальных соединений, иммунных факторов [13]. Исходя из эволюционно сложившегося определения органа как части организма с общим происхождением, определенной структурой и функциями, микробиота кишечника в настоящее время многими исследователями признается самостоятельным «виртуальным органом» [14].

Считают, что основной формой сосуществования бактерий в кишечнике является микробная биопленка, образование которой связано с необходимостью выживания микроорганизмов в естественных условиях обитания. Надо отметить, что биопленкообразование характерно как для симбионтных бактерий (в том числе *Lactobacillus spp.*), так и для патогенов и условно патогенных микроорганизмов. Биополимерный матрикс, в который заключены бактерии одного сообщества, представлен гликопротеинами, протеогликанами и функционирует подобно молекулярному фильтру, обеспечивая поступление питательных веществ из окружающей среды к микроорганизмам и одновременно препятствуя проникновению антибактериальных препаратов в глубину биопленки [15]. Большинство микроорганизмов кишечника чаще всего относятся к четырем основным типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. При этом на долю *Firmicutes* и *Bacteroidetes* приходится более 90% от всего кишечного микробного сообщества. *Firmicutes* представляют собой разнородную группу, состоящую преимущественно из классов *Bacillus* и *Clostridia*, которые относятся к грамположительным анаэробным (*Clostridia*) и облигатным или факультативным аэробным бактериям (*Bacillus*). *Bacteroidetes* включают грамотрицательные неспорообразующие анаэробные бактерии, которые

выживают в присутствии кислорода, но не могут использовать его для роста. *Actinobacteria* (например, *Bifidobacteria*) являются грамположительными анаэробными палочками. *Proteobacteria* (например, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*) относятся к аэробным или факультативно анаэробным грамотрицательным неспорообразующим палочкам. Считают, что видовая идентификация микроорганизмов из кишечного консорциума позволяет выделить три основных когорты людей на основании преобладания *Bacteroides*, *Ruminococcus* или *Prevotella*, что определяет принадлежность человека к одному из трех так называемых энтеротипов [16].

Установлено, что в динамике физиологической гестации кишечная микробиота претерпевает ряд структурных и функциональных перестроек, детерминированных изменениями эндокринного (преобладание влияния прогестерона) и иммунного статусов (формирование состояния «иммунологической толерантности»), а также топографо-анатомическими особенностями брюшной полости, обусловленными увеличением объема матки. Указанное проявляется замедлением перистальтики кишечника, снижением тонуса гладкой мускулатуры кишечной стенки вследствие воздействия прогестерона и его метаболитов, что значительно увеличивает длительность экспозиции кишечного содержимого в терминальных отделах толстой кишки. Усугубляют кишечный стаз прогестерон-индуцированные гипотонические изменения гладкой мускулатуры желчного пузыря и желчевыводящих путей, что нарушает полноценное опорожнение и выделение желчи и в ряде случаев клинически манифестирует констипацией беременных [17, 18].

Кроме того, во время беременности наблюдается трансформация видового состава микроорганизмов и их метаболического потенциала [17, 19, 20]. Так, при гестации существенно возрастает общая бактериальная масса в кишечном биотопе [19]. По мере прогрессирования беременности регистрируют

изменения в видовой композиции в направлении от первого к третьему триместру. Состав кишечной микробиоты в первом триместре практически идентичен таковому у небеременных здоровых женщин и характеризуется преобладанием бутират-продуцирующих бактерий [20], предупреждающих развитие окислительного стресса и воспаления в кишечнике. Напротив, третий триместр сопровождается обильным ростом в кишечнике бактерий групп *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, включающих семейство *Enterobacteriaceae* [20]. Поскольку избыточная колонизация кишечника бактериями группы *Proteobacteria* наблюдается при развитии воспалительных заболеваний [21], то можно сделать вывод о наличии аналогичных воспалительных изменений в кишечнике в третьем триместре нормально протекающей беременности. Установлено, что уровень провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6) в образцах кишечного содержимого, собранного у женщин в третьем триместре гестации, гораздо выше в сравнении с ранними сроками беременности [20].

Развитие плода требует, как известно, больших энергетических затрат, что обеспечивается изменением материнского метаболизма в сторону накопления трофических субстратов в организме через формирование относительной инсулинорезистентности и гипергликемии, что придает беременности биохимическое сходство с различными диабетогенными состояниями. Фенотипически это, как правило, проявляется дополнительным отложением жировой ткани во второй половине беременности. Было показано, что прибавка веса во время беременности и уровень сывороточного лептина были сопряжены с динамическими изменениями состава кишечной микробиоты в течении гестации [22]. Повышенные концентрации циркулирующих в системном кровотоке провоспалительных цитокинов, которые регистрируются в поздние сроки гестации, положительно коррелируют со степенью инсулиноре-

зистентности, что свидетельствует о наличии взаимосвязи между указанными процессами [23]. В настоящее время обсуждаются две гипотезы, объясняющие участие кишечной микробиоты в накоплении жировой ткани при беременности. Первая теория подразумевает повышение извлечения энергетических субстратов из поступающих питательных веществ, вторая, наиболее вероятная, рассматривает в качестве причины указанного «метаболическое воспаление», в основе которого лежит изменение микробного состава в кишечнике, приводящее к развитию слабовыраженного воспаления, влияющего на показатели обмена веществ. В частности, установлено, что подсадка только *E. coli* из группы *Proteobacteria* (колонизация кишечника которыми у некоторых женщин многократно увеличивается к третьему триместру) в организм лабораторных гнотобиотических мышей (стерильных от рождения) вызывает усиленную инфильтрацию белой жировой ткани макрофагами, повышение уровня глюкозы и рост толерантности к инсулину [24]. В экспериментах с переносом кишечной микробиоты от женщин с метаболическим синдромом и от беременных третьего триместра мышам-гнотобиотам было показано, что подобная трансплантация в обоих случаях приводит к развитию инсулинорезистентности и возникновению воспалительного процесса в кишечнике [20].

Не менее важное значение принадлежит кишечной микробиоте, которая, по некоторым данным, является источником и резервуаром вагинальных *Lactobacillus spp.* в поддержании колонизационной резистентности нижних отделов женского репродуктивного тракта. Оказалось, что при одновременном выделении из влагалища и кишечника  $H_2O_2$ -продуцирующих *Lactobacillus spp.* частота бактериального вагиноза составляла лишь 5%. Среди пациентов, у которых *Lactobacillus spp.* отсутствовали в обоих исследуемых локусах, риск возникновения дисбиоза влагалища возрастал в 15,5 раза [25]. Принимая во внимание

существование взаимосвязей между состоянием влагалищного микробиоценоза и частотой осложнений беременности, можно утверждать о непрямом влиянии кишечной микрофлоры как резервуара протективных видов  $H_2O_2$ -продуцирующих *Lactobacillus spp.* на положительный исход гестации.

Несмотря на очевидную значимость кишечной микробиоты, выполняющей роль «биохимической лаборатории» в поддержании гестационного процесса, число исследований, посвященных данной проблеме, крайне незначительно. В отдельных работах показано, что индуцированная кишечной микробиотой «метаболическая эндотоксемия» в период беременности через цепочку последовательных патобиохимических реакций может привести к формированию ожирения, гестационного сахарного диабета, гестационной артериальной гипертензии (в том числе преэклампсии), перенашиванию беременности, врожденным аномалиям плода, задержке роста или крупному плоду [26].

В одной из немногих работ, посвященных изучению взаимосвязи видового состава кишечной микробиоты и преждевременных родов [27], впервые были найдены качественные отличия микробиома кишечника женщин, родивших в срок и преждевременно. Молекулярно-генетическими методами было выявлено существенное снижение уровней таксонов *Clostridium* кластера XVIII, *Clostridium* кластера IV, *Clostridium* подкластера XIVa, которые являются мощными индукторами активации регуляторных Т-лимфоцитов ( $T_{reg}$ ), ответственных за продукцию IL-10, и *Bacteroides* в фекальной микробиоте женщин из группы с преждевременными родами. Представленные данные позволяют авторам работы выдвинуть предположение о том, что снижение кишечных клостридий, влекущее за собой неполноценную активацию пула  $T_{reg}$  лимфоцитов с недостаточной продукцией иммуносупрессивного цитокина IL-10, увеличивает восприимчивость организма беременной к инфекционным патогенам

и способствует развитию системного воспаления, что лежит в основе индукции преждевременной родовой деятельности.

Наряду с кишечником источником и резервуаром эндогенной микробиоты является вагинальный биотоп, изучению роли которого в поддержании гестационного процесса и в развитии акушерских осложнений посвящены многочисленные работы. Результаты большинства исследований указывают на взаимосвязь между видовым и количественным составом вагинальной микрофлоры, характером течения гестации и ее исходами.

Протективной составляющей вагинальной микробиоты являются различные виды *Lactobacillus spp.*, бактерии-симбионты, которые выделяются из влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста в концентрации  $10^7$ – $10^8$  колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл [28, 29]. К основным функциям вагинальной лактофлоры относят защитную, иммуностимулирующую, ферментативную, а также, по некоторым данным, противоопухолевую [29, 30]. *Lactobacillus spp.* участвуют в поддержании гомеостаза в пределах вагинального биотопа в кооперации с локальными неадаптивными факторами иммунной системы. В результате взаимодействия секретируемой нейтрофилами миелопероксидазы, продуцируемым *Lactobacillus spp.* пероксидом водорода ( $H_2O_2$ ) и хлоридами образуется хлорноватистая кислота — оксидант, обладающий выраженной антимикробной активностью. Мурамилпептид клеточной стенки *Lactobacillus spp.* стимулирует систему местного иммунитета через активацию макрофагов и повышение синтеза секреторных иммуноглобулинов, интерферонов и IL-1. Кроме того, участие *Lactobacillus spp.* в иммунологической защите влагалищного биотопа реализуется благодаря их способности усиливать активность гидролитического фермента бактериальной мурамидазы (лизоцима), разрушающего клеточные стенки бактерий путем гидролиза пептидогликана. С участием энзимов различных видов *Lactobacillus spp.* гликоген

в результате брожения превращается в конечный продукт — молочную кислоту, накопление которой приводит к снижению pH (3,8–4,2) влагалищной среды, делая ее непригодной для роста и развития большинства условно патогенных и патогенных микроорганизмов. Наличие высокой адгезивной активности у *Lactobacillus spp.*, связанной с липотейхоевыми кислотами клеточной стенки, конкурентно препятствует фиксации условно патогенных микроорганизмов к влагалищному эпителию. И наконец, надежным защитным фактором вагинального биотопа являются антимикробные соединения — бактериоцины и бактериоциноподобные вещества, секретируемые *Lactobacillus spp.*, функционально нарушающие структуру цитоплазматической мембраны патогенов [28, 29, 30, 31, 32].

При физиологической беременности многократное повышение эстрогенной насыщенности женского организма, в том числе вагинального эпителия, приводит к накоплению в клетках промежуточного и поверхностного слоев основного субстрата гликогена, стимулирующего обильный рост *Lactobacillus spp.* Данный механизм направлен на максимальную, реализуемую с помощью *Lactobacillus spp.* протекцию нижних отделов репродуктивного тракта женщины в период гестации [28, 29]. Анатомические, морфологические, иммунологические и биохимические изменения в генитальном тракте во время беременности приводят к тому, что состав вагинальной микрофлоры становится менее разнообразным с постепенным увеличением колонизации влагалища *Lactobacillus spp.* к третьему триместру. Другой характерной особенностью вагинального микробиоценоза в период гестации является его стабильность. В продольных исследованиях было показано, что устойчивость вагинальной микробиоты на протяжении беременности препятствует распространению восходящей инфекции в тканях плода и плодных оболочках. При этом молекулярные механизмы, посредством которых

стабильность бактериального сообщества способствует физиологическому течению гестации, еще предстоит определить [33].

Количественные и качественные изменения в пределах влагалищной микрэкосистемы в период гестации могут явиться причиной ряда драматических исходов для матери и плода. Основные эндогенные инфекции органов женского репродуктивного тракта, с которыми ассоциируют развитие акушерских осложнений, включают в себя бактериальный вагиноз и аэробный (неспецифический) вагинит [33].

Самым частым инфекционным синдромом, который сопровождается выраженным дисбалансом вагинальной микробиоты с замещением лактофлоры на различные виды облигатных анаэробных микроорганизмов при отсутствии локальной воспалительной реакции, является бактериальный вагиноз [28, 29, 33]. По разным данным, распространенность бактериального вагиноза колеблется от 5,0 до 58,5% в зависимости от характера изучаемой популяции [34]. Молекулярно-генетическими методами удалось значительно расширить спектр микроорганизмов, в различной степени специфичных для БВ. В итоге, к БВ-ассоциированным бактериям относятся *A. vaginae*, *G. vaginalis*, *BVAB 1* (Bacterial Vaginosis Associated Bacteria), *BVAB 2*, *BVAB 3*, *Megasphaera type 1*, *Megasphaera type 2*, *M. hominis*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisi*, *Eggerthella spp.*, *Leptotrichia amnionii*, *Sneathia sanguinegens*, *Pepto streptococcus spp.*, *Prevotella buccalis-like*, *Prevotella spp.* [35, 36]. Несмотря на то что до настоящего момента достоверно не выяснены причины, способствующие характерной для данного синдрома конверсии микробиоты с заменой *Lactobacillus spp.* на облигатные анаэробы, считают, что основным патогенетическим «субстратом» БВ являются именно полимикробные сообщества, объединенные биопленками. Установлено, что основную массу биопленки (60–95%) при бактериальном вагинозе составляет вид *G. vaginalis*, на долю вида *A. vaginae* приходится 1–40%, а остальные

микроорганизмы формируют лишь до 5% биопленки [37]. *G. vaginalis* в ряде случаев рассматривают в качестве инициатора (первичного колонизатора) формирования биопленки, поскольку первичная колонизация влагалища видом *G. vaginalis*, обладающим максимальными из всех БВ-ассоциированных видов адгезивными свойствами, создает оптимальные условия для последующего роста анаэробных микроорганизмов [38]. В условия биопленки микроорганизмы способны длительно существовать в вагинальном биотопе в связи с пятикратным повышением устойчивости к воздействию высоких концентраций  $H_2O_2$  и 4–8-кратным к действию молочной кислоты по сравнению с планктонными формами бактерий [39]. Возможно, в связи со способностью БВ-ассоциированных бактерий к биопленкообразованию, рецидивы указанного синдрома регистрируются у 70% женщин в течение девяти месяцев после курса проведенной терапии [40].

Результаты мета-анализа показали, что бактериальный вагиноз во время гестации в два раза увеличивает риск преждевременных родов, а в сроках до 16 недель ассоциируется с семикратным увеличением указанного риска (ОШ 7,55; 95% ДИ 1,80–31,65), а до 20-й недели с четырехкратным (ОШ 4,20; 95% ДИ 2,11–8,39) [41]. При бессимптомном течении синдрома риск преждевременных родов также повышен в два раза (ОШ 2,16; 95% ДИ 1,56–3,00) [42]. Патогенетическим объяснением указанных взаимосвязей считают способность БВ-ассоциированных микроорганизмов к продукции фосфолипаз, структурно схожих с тканевыми. Последние являются биохимическими катализаторами родовой деятельности, вызывают дезинтеграцию соединительной ткани околоплодных оболочек, что приводит к их разрыву и началу родов. БВ-ассоциированные бактерии посредством выработки ферментов (муциназы, сиалидазы) участвуют в размягчении коллагена шейки матки, что является этапом подготовки организма к активной родовой деятельности.

Влияние состояния вагинального микробиоценоза на исход беременности подтверждается результатами исследования, в котором было показано, что женщины с нормальной вагинальной микрофлорой в первом триместре имеют на 75% более низкий риск преждевременных родов (до 35 недель) по сравнению с беременными с нарушенной влагалищной микробиотой (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,12–0,56). Отсутствие вагинальных *Lactobacillus spp.* в первом триместре коррелирует с повышенным риском преждевременных родов (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,2–4,8), в том числе ранних (ОШ 6,2; 95% ДИ 2,7–14,0) [43].

В последние годы развитие осложнений гестационного периода связывают с другим клинико-микробиологическим вариантом дисбаланса влагалищной микробиоты — аэробным вагинитом [44], в основе которого лежит вытеснение лактофлоры с замещением ее на аэробные микроорганизмы, преимущественно принадлежащие к семейству *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и др.), *Staphylococcus spp.* (*S. aureus* и др.), *Streptococcus spp.* (*S. agalactiae* [GBS], GAS и др.), с развитием выраженной воспалительной реакции и формированием локального иммунного ответа. Учитывая особенности патогенеза аэробного вагинита, связанные с развитием манифестной воспалительной реакции в нижних отделах репродуктивного тракта и с данным синдромом, по мнению отдельных авторов, в большей степени согласуется инициация преждевременных родов, возникновение хориоамнионита, чем с бактериальным вагинитом [43, 44]. Показано, что наличие аэробного вагинита у беременных ассоциировалось с повышенным риском очень ранних преждевременных родов (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,2–9,1) [43].

Несмотря на расшифровку многих особенностей сосуществования человека и его «живой оболочки» (микробиоты), лечебная тактика при инфекционно-воспалительных или инфекционно-ассоциированных заболеваниях на протяжении многих лет остается неизменной и, как правило, заключается в использовании

антибактериальных средств. Однако применение последних может быть ограничено, в частности, в акушерской практике (в том числе в период подготовки к зачатию), что обусловлено тератогенностью, эмбрио- и фетотоксичностью большинства этиотропных противоинфекционных препаратов. С другой стороны, применение антибиотиков при лечении инфекций является фактором риска развития дисбаланса эндогенной микробиоты и возникновения инфекций, этиологически связанных с патогенами вагинального или кишечного происхождения [28, 29]. Тем не менее, по разным данным, частота назначения антибиотиков среди беременных составляет до 25–30% [46, 47, 48], причем только 44,5% от принимаемых препаратов для системного действия имеют официальное разрешение для использования в разные сроки гестации [49], а данные по частоте приема женщинами антибиотиков в период, предшествующий зачатию, ранние и отдаленные последствия подобного лечения для матери и плода в литературе практически отсутствуют. Назначение антибиотиков во время беременности вызывает изменения в составе вагинальной микробиоты с нарушением микробной колонизации новорожденных [50] и ассоциируется с повышенным риском развития ожирения, астмы, эпилепсии у детей [51]. Результаты систематических обзоров свидетельствуют об отсутствии достоверного снижения частоты неблагоприятных исходов беременности при профилактическом использовании антибиотиков во втором и третьем триместрах [52].

Учитывая изложенную ранее фундаментальную роль микробиоты в обеспечении физиологии гестационного процесса, использование антибиотиков должно осуществляться в соответствии со строгими показаниями с предпочтительным применением групп узкого спектра противомикробного действия [51]. В остальных ситуациях возникает необходимость поиска новых дополнительных и (или) альтернативных методов профилактики и лечения

акушерских осложнений. На сегодняшний день в условиях тотального роста антибиотикорезистентности современным и перспективным методом восстановления и обеспечения длительного гомеостаза в пределах вагинального и кишечного биотопов может являться применение пробиотиков. Поскольку установлено, что в регуляции основных функций человеческого организма, в том числе связанных с репродукцией, принимают участие огромное количество (около 100 триллионов) бактериальных клеток, населяющих женский организм, изменение состава бактериальных консорциумов различных локализаций может привести к функциональным сдвигам во всем организме, что и составляет патогенетическое обоснование для использования пробиотиков в качестве лечебно-профилактических средств. В соответствии с определением ВОЗ пробиотики представляют собой живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения позитивные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры [53]. К настоящему моменту накоплены многочисленные данные относительно безопасности и эффективности пробиотиков в профилактике и лечении инфекционных и неинфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии [54].

Необходимо понимать, что в основе положительного воздействия пробиотиков на организм человека лежит не простое механическое замещение недостающих эндогенных симбионтных микроорганизмов на экзогенно вводимые, а целый комплекс молекулярных механизмов (табл. 1), направленных на модуляцию выраженности иммунного ответа и воспалительной реакции со стороны организма, некоторые из которых по настоящее время не расшифрованы.

В более поздних исследованиях *in vitro* была установлена способность метаболитов пробиотических штаммов *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* подавлять био-

пленки, сформированные *G. vaginalis* и *A. vaginae*, и в сочетании с метронидазолом вызывать их деструкцию [55], что способствует быстрому восстановлению нормобиоты вагинального биотопа как важнейшего звена первой линии защиты, обеспечивающего физиологическое течение гестации.

Принимая во внимание наличие в патогенезе преэклампсии, синдрома задержки роста плода, преждевременных родов, гестационного диабета, инфекционно-воспалительного звена [23, 56], обусловленного чаще всего дисбалансом условно патогенной и симбионтной микробиоты, в качестве одного из эффективных превентивных и лечебных (на начальном этапе формирования воспалительного каскада) направлений в борьбе с обозначенными осложнениями рассматривают использование пробиотических культур *Lactobacillus spp.*

Преэклампсии, как известно, предшествует выраженная гипертриглицеридемия [57]. Нормализация данного варианта дислипидемии с помощью пробиотиков была показана на небеременных мышах в эксперименте [58], что в определенной мере позволит экстраполировать полученные результаты для человеческого организма. Способности пробиотиков ингибировать развитие воспалительной реакции в клетках трофобласта, нивелировать системное воспаление и гипертензивные расстройства были использованы для изучения роли употребления первородящими в первой половине гестации продуктов, обогащенных *L. acidophilus LA-5*, *B. lactis Bb12*, *L. rhamnosus GG*, в профилактике преэклампсии. Результаты исследования, проведенного с 2002-го по 2008 год с участием 33 399 первородящих норвежских женщин, выявили снижение риска преэклампсии у первородящих на 20% (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,66–0,96), при этом снижение частоты возникновения тяжелой формы синдрома было еще более существенным (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,43–0,89) [59].

Известно, что преэклампсия имеет этиопатогенетическое сходство с гестационным сахарным диабетом

Эффект	Молекулярные механизмы реализации
Прямая бактерицидная активность	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Участие в метаболизме молочной кислоты</li> <li>2. Продукция бактериоцинов</li> <li>3. Выработка <math>H_2O_2</math></li> </ol>
Снижение доступности энергетических и питательных субстратов в кишечнике	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Использование глюкозы в процессе метаболизма</li> <li>2. Синтез короткоцепочечных жирных кислот</li> </ol>
Протекция эпителиальных кишечных барьеров	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подавление апоптоза в кишечных эпителиоцитах</li> <li>2. Предупреждение деструкции эпителиальных клеток, индуцированной химическими продуктами метаболизма</li> <li>3. Обеспечение плотных межклеточных соединений в эпителии</li> <li>4. Нейтрализация токсинов кишечных патогенов, повреждающих клетки кишечного эпителия</li> <li>5. Производство олигосахаридов, предотвращающих прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам</li> <li>6. Стимуляция интенсивного синтеза муцина бокаловидными клетками кишечного эпителия</li> </ol>
Модуляция интенсивности воспалительной реакции со стороны макроорганизма	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Относительное снижение доли бактерий в биотопах</li> <li>2. Активация факторов врожденного иммунитета через прямое взаимодействие с TLR, экспрессированными на эпителиоцитах</li> <li>3. Стимуляция секреции IgA в пейеровых бляшках</li> <li>4. Изменения экспрессии TLR в материнских тканях и клетках трофобласта</li> </ol>

в связи с наличием общих факторов, предрасполагающих к развитию этих осложнений беременности (прежде всего ожирения), похожих патофизиологических механизмов, связанных с инсулинорезистентностью и воспалением [60]. По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 256 беременных, прием пробиотика, содержащего штаммы *L. rhamnosus GG* и *B. lactis Bb12*, начатый с первого триместра гестации до родов, способствовал снижению частоты гестационного сахарного диабета с 34 до 13%. [61]. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что пробиотики потенциально могут применяться в качестве безопасного терапевтического средства для профилактики осложнений беременности и неблагоприятных исходов, связанных с нарушением метаболических процессов в организме матери [62]. В 2015 году стартовало клиническое исследование под названием SPRING, целью которого является оценка частоты гестационного сахарного диабета

при употреблении беременными с избыточным весом пробиотических штаммов *L. rhamnosus GG* и *B. lactis* [63]. Возможно, выводы данной работы внесут ясность в решение вопроса о целесообразности использования пробиотиков для профилактики ГСД.

Преждевременные роды представляют собой акушерский синдром с многофакторной этиологией [2]. Однако в подавляющем большинстве случаев инициацию преждевременной родовой деятельности связывают с бактериальной инфекцией матери [64]. Недостатки антибиотикотерапии в акушерской практике, за исключением тех клинических ситуаций, где присутствуют абсолютные показания для их назначения, диктуют необходимость альтернативных способов подавления инфекций, как основных триггеров преждевременных родов, и поддержания нормобиоты в вагинальном и желудочно-кишечном биотопах [65]. В экспериментах на лабораторных животных были раскрыты некоторые механизмы ингибирования преждевременных

родов пробиотическим штаммом *L. rhamnosus GR-1*. Предварительное применение мышами указанного пробиотика обеспечивало снижение частоты преждевременных родов после внутриматочной инъекции бактериальных липополисахаридов на 43 %, что, вероятно, связано с подавлением продукции цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-12p40, TNF- $\alpha$ , хемокинов в материнской плазме; а также IL-6, IL-12p70, IL-17 и IL-13 и TNF- $\alpha$  в миометрии; IL-6, IL-12p70 и IL-17 в плаценте [66]. Подтверждение полученным данным было получено в исследовании, оценивающим частоту преждевременных родов среди беременных в зависимости от факта приема диетических продуктов, содержащих различные штаммы пробиотиков. Установлен дозозависимый протективный эффект пробиотиков: риск развития преждевременных родов среди беременных снижался по мере увеличения частоты употребления пробиотических продуктов [67]. Показано, что применение смеси пробиотических штаммов препятствует в поздние сроки гестации снижению *Bifidobacterium* и увеличению *A. vaginae*, что характерно для беременных, не принимающих пробиотик. При использовании смеси не отмечается снижения IL-4 и IL-10 в вагинальном секрете, что способствует дальнейшему пролонгированию гестации. Авторы исследования предполагают, что действие пробиотических штаммов на вагинальный микробиоценоз и систему локального иммунитета может потенциально использоваться с целью предотвращения преждевременных родов [68].

Несмотря на то что не собрано достаточного количества данных для выявления значимой взаимосвязи между частотой преждевременных родов и использованием пробиотиков, результаты мета-анализа показали, что пробиотикотерапия при беременности на 81 % снижает частоту урогенитальной инфекции среди беременных (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,08–0,48), что, в свою очередь, может предотвратить преждевременные роды [69].

Изменение концепции способа введения пробиотических средств для воздействия на вагинальную микробиоту принадлежит канадским исследователям во главе с Г. Рейдом, которые впервые предложили пероральный прием пробиотиков для восстановления нарушенного баланса микрофлоры во влагалище. Разработка концепции началась с вопроса, смысловая интерпретация которого заключается в том, что если условно патогенные микроорганизмы способны мигрировать между биотопами, то, вероятнее всего, лактобактерии тоже могут обладать подобными свойствами [70]. Однако открытым и спорным на сегодняшний день остается вопрос транслокации *Lactobacillus spp.* из кишечника во влагалище, поскольку каким образом осуществляется подобная миграция, до конца еще не выяснено. Но при этом предполагается, что в основе положительного действия пероральных штаммов пробиотиков на вагинальный биотоп лежат следующие механизмы: непосредственная миграция пробиотического штамма из прямой кишки во влагалище; снижение миграции условных патогенов из прямой кишки вследствие снижения их локальной концентрации и опосредованный механизм, связанный с нормализацией иммунного статуса, в том числе и во влагалище, что создает оптимальные условия для восстановления вагинальной нормобиоты [70]. В исследовании установлено, что эффективность лечения перорально вводимыми *Lactobacillus spp.* достоверно выше в сравнении с плацебо и составляет 37 против 13 % при отсутствии каких-либо побочных эффектов [71].

По данным литературы, для достижения терапевтического эффекта при лечении инфекционных заболеваний женского репродуктивного тракта разовая пероральная доза пробиотика должна составлять  $10^9$ – $10^{11}$  КОЕ *Lactobacillus spp.*, что считается достаточным для преодоления агрессивной желудочной и желчной сред и попадания пробиотика в дистальные отделы кишечника [65, 69, 72]. Для достижения ожидаемых клинических эффектов от пробиотикотерапии

минимальный период применения пробиотиков, по всей вероятности, должен составлять не менее четырех недель [73].

Одним из наиболее изученных пробиотических консорциумов для перорального применения у беременных с целью восстановления и поддержания вагинальной микробиоты через создание резервуаров симбионтных лактобактерий в дистальных отделах кишечника является Вагилак<sup>®</sup>, содержащий штаммы *Lactobacillus rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14* в суммарном количестве не менее  $10^9$  КОЕ бактерий [77]. Эффективность и безопасность Вагилака<sup>®</sup> для матери и плода была продемонстрирована в нескольких отечественных исследованиях на популяции российских женщин [74, 75, 76]. Использование данного пробиотика по одной капсуле один раз в сутки в течение 15 дней положительно влияло на микробиологические характеристики кишечной и вагинальной сред на ранних сроках гестации и перед родами, что снижало риски развития внутриутробной инфекции плода (новорожденного) и послеродовых воспалительных заболеваний у матери.

Сложность этиотропной терапии бактериально-индуцированных осложнений гестации заключается в необходимости учитывать последствия применения антибиотиков на развитие эмбриона (плода), особенно в ранние сроки. С другой стороны, отсроченная антибактериальная терапия может быть недостаточно эффективна вследствие развития необратимых изменений. В этой связи существует необходимость внедрения системы превентивных мероприятий, направленных на снижение частоты возникновения гестационных осложнений среди женщин из группы высокого инфекционного риска. Разработка алгоритмов подготовки к беременности с использованием пробиотиков, потенциально способных снизить риски «больших акушерских синдромов», полностью согласуется с современной концепцией развития здравоохранения и науки в РФ, которая подразумевает профилактическую направленность в медицине.

## Список литературы

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». — М., 2016. — 167 с. Режим доступа: <http://www.mednet.ru/ru/statistika/materinstvo-i-detstvo.html>.
2. Romero R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher // *Science*. — 2014. — № 345 (6198). — P. 760–5. doi: 10.1126/science.1251816.
3. Скрипниченко Ю. П. Статистика преждевременных родов / Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, З. З. Токова // *Проблемы репродукции*. — 2014. — Т. 20, № 4. — С. 11–14.
4. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» Письмо Министерства здравоохранения РФ от 07 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3483. — М., 2016. — 73 с.
5. ВОЗ. Информационный бюллетень №363 ноябрь 2015 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/ru/>.
6. A framework for human microbiome research / Human Microbiome Project Consortium // *Nature*. — 2012. — Vol. 486. — P. 215–221.
7. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. Hamady [et al.] // *Nature*. — 2007. — № 449 (7164). — P. 804–810. doi:10.1038/nature06244.
8. Лиходед В. Г. Антиэндоксинный иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника / В. Г. Лиходед, В. М. Бондаренко. — М.: Медицина, 2007. — 216 с.
9. Periodontal disease in pregnancy is a risk factor for preeclampsia / M. Shetty, P. K. Shetty, A. Ramesh [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2010. — Vol. 89, № 5. — P. 718–21. doi: 10.3109/00016341003623738.
10. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты / Г. И. Подопригоро, Л. И. Кафарская, Н. А. Байнов, А. Н. Шкопоров // *Вестник РАМН*. — 2015. — Т. 70, № 6. — С. 640–650.
11. Мавзютов А. Р. Эндотоксинемия и антиэндотоксинный иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе / А. Р. Мавзютов, К. Р. Бондаренко, В. М. Бондаренко // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2009. — № 5. — С. 57–61.
12. Ley R. E. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, J. I. Gordon // *Nature*. — 2006. — № 444. — P. 1022–1023. doi:10.1038/4441022a.
13. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P. D. Cani, J. Amar, M. A. Iglesias [et al.] // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1761–1772. doi:10.2337/db06-1491.
14. O'Hara A. M. The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara, F. Shanahan // *EMBO Reports*. — 2006. — Vol. 7, № 7. — P. 688–693. doi:10.1038/sj.embor.7400731.
15. Рыбальченко О. В. Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий / О. В. Рыбальченко, В. М. Бондаренко // *Вестник СПбГУ*. — 2013. — Т. 11, № 1. — С. 179–186.
16. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [et al.] // *Nature*. — 2011. — № 473 (7346). — P. 174–180. doi: 10.1038/nature09944.
17. Effect of pregnancy on gastrointestinal transit / A. Wald, D. H. Van Thiel, L. Hoehstetter [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1982. — Vol. 27. — P. 1015–1018.
18. Преэклампсия — синдром внутрибрюшной гипертензии беременных. Станет ли гипотеза теорией? / Д. В. Маршалов, Е. М. Шифман, И. А. Салов, А. П. Петренко // *Казанский медицинский журнал*. — 2016. — Т. 97(4). — С. 638–644.
19. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women / M. C. Collado, E. Isolauri, K. Laitinen, S. Salminen // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 88. — P. 894–9.
20. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy / O. Koren, J. K. Goodrich, T. C. Cullender [et al.] // *Cell*. — 2012. — Vol. 150. — P. 470–80. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
21. IBD — what role do Proteobacteria play? / I. Mukhopadhyay, R. Hansen, E. M. El-Omar, G. L. Hold // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — № 9. — P. 219–30. doi: 10.1038/nrgastro.2012.14.
22. Weight gain and leptin impact the gut microbiome in pregnancy / K. L. Connor, C. Chehoud, P. DiStefano [et al.] // *Reprod. Sci.* — 2014. — Vol. 21. — P. T-024.
23. Cani P. D. Metabolism in 2013: The gut microbiota manages host metabolism / P. D. Cani // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2014. — № 10. — P. 74–76. doi:10.1038/nrendo.2013.240.
24. Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice / R. Caesar, C. S. Reigstad, H. K. Bäckhed [et al.] // *Gut*. — 2012. — Vol. 25. — Vol. 61, № 12. — P. 1701–7. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301689.
25. Antonio M. A. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis / M. A. Antonio, L. K. Rabe, S. L. Hillier // *J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 192. — P. 394–398. doi:10.1086/430926.
26. Mission J. F. Pregnancy risks associated with obesity / J. F. Mission, N. E. Marshall, A. B. Caughey // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* — 2015. — Vol. 42, № 2. — P. 335–53. doi: 10.1016/j.ogc.2015.01.008.
27. Intestinal Microbiota is Different in Women with Preterm Birth: Results from Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis / A. Shiozaki, S. Yoneda, N. Yoneda [et al.] // *PLoS ONE*. — 2014. — Vol. 9, № 11. — P. e111374. doi: 10.1371/journal.pone.0111374.
28. Мавзютов А. Р. Бактериальный вагиноз: этиопатогенетические аспекты / А. Р. Мавзютов, К. Р. Бондаренко, В. М. Бондаренко // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2007. — № 6. — С. 93–100.
29. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира. — М.: МИА, 2012. — 472 с.
30. Кафарская Л. И. Микроэкология влагалища. Лекция / Л. И. Кафарская, Б. А. Ефимов, М. С. Покровская // *Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции*. — М., 2005. — С. 1–5.
31. Кузнецова И. В. Вопросы диагностики и лечения инфекционных заболеваний влагалища / И. В. Кузнецова // *Эффективная фармакологическая терапия*. — 2016. — № 14. — С. 12–21.
32. Influence of Vaginal Bacteria and d- and l-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections / S. S. Witkin, H. Mendes-Saunders, I. M. Linhares [et al.] // *MBio*. — 2013. — Vol. 4, № 4. — P. e00460–13. doi: 10.1128/mBio.00460-13.
33. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term / R. Romero, S. S. Hassan, P. Gajer [et al.] // *Microbiome*. — 2014. — Vol. 27, № 2. — P. 18. doi: 10.1186/2049-2618-2-18.
34. Kenyon C. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review / C. Kenyon, R. Colebunders, T. Crucitti // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 209, № 6. — P. 505–23. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
35. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, T. Abdo [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2011. — Vol. 108, suppl. 1. — P. 4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
36. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis / D. N. Fredricks, T. L. Fiedler, K. K. Thomas [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2007. — Vol. 45. — P. 3270–3276. doi:10.1128/jcm.01272-07.
37. Adherent biofilms in bacterial vaginosis / A. Swidsinski, W. Mendling, V. Loening-Baucke [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 106. — P. 1013–1023. doi:10.1097/01.aog.0000183594.45524.d2.
38. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole / A. Swidsinski, W. Mendling, V. Loening-Baucke [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 198, № 1. — P. e1–6. doi:10.1016/j.jemered.2008.11.009.
39. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid / J. L. Patterson, P. H. Girerd, N. W. Karjane, K. K. Jefferson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 197. — P. 170. doi:10.1016/j.ajog.2007.02.027.

40. The association of *Atopobiumvaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy / C. S. Bradshaw, S. N. Tabrizi, C. K. Fairley [et al.] // *J. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 194, № 6.— P. 828–36. doi:10.1086/506621.
41. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis / H. Leitch, B. Bodner-Adler, M. Brunbauer [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2003.— Vol. 189.— P. 139–147. doi:10.1067/mob.2003.339.
42. Leitch H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome / H. Leitch, H. Kiss // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*— 2007.— Vol. 21, № 3.— P. 375–90. doi:10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
43. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy / G. G. Donders, K. Van Calsteren, G. Bellen [et al.] // *BJOG.*— 2009.— Vol. 116.— P. 1315–24. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x.
44. Lamont R.F. The role of bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, abnormal vaginal flora and the risk of preterm birth / R.F. Lamont, D. Taylor-Robinson // *BJOG.*— 2010.— Vol. 117, № 1.— P. 119–20. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02403.x.
45. Donders G. Aerobic vaginitis in pregnancy / G. Donders, G. Bellen, D. Rezeberga // *BJOG.*— 2011.— Vol. 118, № 10.— P. 1163–70. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03020.x.
46. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study / C. Minassian, S. L. Thomas, D. J. Williams [et al.] // *PLoS One.*— 2013.— Vol. 8, № 9.— P. e73047. doi:10.1371/journal.pone.0073047.
47. Стриженов Е. А. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования / Е. А. Стриженов, И. В. Гудков, А. С. Страчунский // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.*— 2007.— Т. 9, № 2.— С. 162–75.
48. A review of antibiotic use in pregnancy / P. B. Bookstaver, C. M. Bland, B. Griffin [et al.] // *Pharmacotherapy.*— 2015.— Vol. 35, № 11.— P. 1052–1062. doi:10.1002/phar.1649.
49. Анализ фармакотерапии у беременных / Е. В. Елисева, Ю. В. Феоктистова, И. И. Шмыкова, Б. И. Гельцер // *Безопасность лекарств и фармаконадзор.*— 2009.— № 2.— С. 23–28.
50. Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota / J. Stokholm, S. Schjorring, C. E. Eskildsen [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.*— 2014.— Vol. 20, № 7.— P. 629–635. doi:10.1111/1469-0691.12411.
51. Kuperman A. A. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? / A. A. Kuperman, O. Koren // *BMC Med.*— 2016.— Vol. 14.— P. 91. doi:10.1186/s12916-016-0636-0.
52. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity / J. Thinkhamrop, G. J. Hofmeyr, O. Adetoro [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2015.— № 6.— CD 002250. doi:10.1002/14651858.cd002250.pub3.
53. Всемирная гастроэнтерологическая организация. Пробиотики и пребиотики. Практические рекомендации.— Женева, 2008.
54. Griffin C. Probiotics in obstetrics and gynaecology / C. Griffin // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*— 2015.— Vol. 55, № 3.— P. 201–9. doi:10.1111/ajo.12303.
55. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli / A. McMillan, M. Dell, M. P. Zellar [et al.] // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.*— 2011.— Vol. 86, № 1.— P. 58–64. doi:10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
56. Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus / N. Vrachnis, P. Belitsos, S. Sifakis [et al.] // *Int. J. Endocrinol.*— 2012.— 2012.— P. 549748. doi:10.1155/2012/549748.
57. Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis / I. D. Gallos, K. Sivakumar, M. D. Kilby [et al.] // *BJOG.*— 2013.— Vol. 120.— P. 1321–1332. doi:10.1111/1471-0528.12375.
58. The hypocholesterolaemic effect of milk yoghurt and soy-yoghurt containing bifidobacteria in rats fed on a cholesterol-enriched diet / I. A. Abd El-Gawad, E. M. El-Sayed, S. A. Hafez [et al.] // *Int. Dairy J.*— 2005.— Vol. 15.— P. 37–44. doi:10.1016/j.idairyj.2004.06.001.
59. Intake of probiotic food and risk of pre-eclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study / A. L. Brantsaeter, R. Myhre, M. Haugen [et al.] // *Am. J. Epidemiol.*— 2011.— Vol. 174, № 7.— P. 807–15. doi:10.1093/aje/kwr168.
60. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension / C. L. Bryson, G. N. Ioannou, S. J. Rulyak, C. Critchlow // *Am. J. Epidemiol.*— 2003.— Vol. 158.— P. 1148–1153. doi:10.1093/aje/kwg273.
61. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study / R. Luoto, K. Laitinen, M. Nermes, E. Isolauri // *Br. J. Nutr.*— 2010.— Vol. 103, № 12.— P. 1792–1799. doi:10.1017/S0007114509993898.
62. Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review / K. L. Lindsay, C. A. Walsh, L. Brennan, F. M. McAuliffe // *J. Matern Fetal Neonatal Med.*— 2013.— Vol. 26, № 8.— P. 772–8. doi:10.3109/14767058.2012.755166.
63. SPRING: an RCT study of probiotics in the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women / M. D. Nitert, H. L. Barrett, K. Foxcroft [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.*— 2013.— Vol. 13.— P. 50. doi:10.1186/1471-2393-13-50.
64. Lamont R.F. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth / R.F. Lamont // *Front Immunol.*— 2015.— № 6.— P. 566. doi:10.3389/fimmu.2015.00566.
65. Is there a role for probiotics in the prevention of preterm birth? / S. Yang, G. Reid, J. R. Challis [et al.] // *Front Immunol.*— 2015.— № 6.— P. 62. doi:10.3389/fimmu.2015.00062.
66. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 supplement prevents lipopolysaccharide-induced preterm birth and reduces inflammation in pregnant CD-1 mice / S. Yang, W. Li, J. R. Challis [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2014.— Vol. 211.— P. 44.e1–44.e12. doi:10.1016/j.ajog.2014.01.029.
67. Intake of probiotic food and risk of spontaneous preterm delivery / R. Myhre, A. L. Brantsaeter, S. Myking [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2011.— Vol. 93, № 1.— P. 151–7. doi:10.3945/ajcn.110.004085.
68. Dietary supplementation with probiotics during late pregnancy: outcome on vaginal microbiota and cytokine secretion / B. Vitali, F. Cruciani, M. E. Baldassarre [et al.] // *BMC Microbiol.*— 2012.— Vol. 18, № 12.— P. 236. doi:10.1186/1471-2180-12-236.
69. Othman M. Probiotics for preventing preterm labour / M. Othman, Z. Alfirevic, J. P. Neilson // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— Issue 1.— CD 005941. doi:10.1002/14651858.cd005941.pub2.
70. Oral probiotics can resolve urogenital infections / G. Reid, A. W. Bruce, N. Fraser [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*— 2001.— Vol. 30, № 1.— P. 49–52. doi:10.1111/j.1574-695x.2001.tb01549.x.
71. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women / G. Reid, D. Charbonneau, J. Erb [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*— 2003.— Vol. 35.— P. 131–4. doi:10.1016/s0928-8244(02)00465-0.
72. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review / A. Homayouni, P. Bastani, S. Ziyadi [et al.] // *J. Low Genit. Tract Dis.*— 2014.— Vol. 18.— P. 79–86. doi:10.1097/LGT.0b013e31829156ec.
73. Ciordia M. A. A gastroenterologist's guide to probiotics / M. A. Ciordia // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2012.— № 10.— P. 960–968. doi:10.1016/j.cgh.2012.03.024.
74. Кононова И. Н., Смирнова Е. Г. Пробиотическая терапия для коррекции микробиоценоза репродуктивного тракта перед родами // *Пробл. репродук.*— 2008.— № 4.— С. 91–94.
75. Логутова Л. С., Новикова С. В., Микаелян А. В. Применение вагилак для профилактики и лечения дисбиоза влагалища у беременных перед родоразрешением. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013. Т. 13. № 4. С. 50–52.
76. Радзинский В. Е., Ордянец И. М., Апресян С. В. Эффективность коррекции дисбиоза влагалища в I триместре беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2010. -N3.-С.38–41.
77. Инструкция по применению препарата Вагилак® капсулы.



# Памяти Веры Петровны Сметник

На 79-м году жизни после тяжелой и продолжительной болезни скончалась Вера Петровна Сметник — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, президент Российской ассоциации гинекологов-эндокринологов и Российской ассоциации по менопаузе.

Вера Петровна Сметник родилась в 1938 году в городе Мурманске в семье рабочего.

В 1962 году закончила медицинский факультет Ужгородского университета.

В 1962–1964 годах работала врачом городской больницы в городе Чоп Закарпатской области.

В 1964–1967 годах училась в аспирантуре на кафедре акушерства и гинекологии Ужгородского университета.

С 1967 года прошла путь в должности от младшего научного сотрудника до руководителя отделения гинекологической эндокринологии в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.

В 1967 году защитила кандидатскую диссертацию.

В 1980 году описала новый синдром, который явился одной из составляющих ее докторской диссертации «Нейроэндокринная система при климактерическом синдроме и синдроме истощения яичников». В 1985 году получила звание профессора.

С 1985-го по 2010 год являлась руководителем отделения гинекологической эндокринологии центра.

Продолжая лучшие традиции своего учителя, профессора М. А. Крымской, Вера Петровна внесла большой вклад в развитие гинекологической эндокринологии.

Под руководством и при консультировании Веры Петровны подготовлены более 50 кандидатов и восемь докторов медицинских наук.

Результаты научных исследований изложены в более 300 научных работах, в том числе за рубежом, опубликованы шесть глав в различных руководствах. Вера Петровна — автор восьми изобретений. Являлась создателем и главным редактором научно-реферативного журнала «Климактерий», членом редколлегии ряда российских журналов.

С 1992 года она президент Российской ассоциации гинекологов-эндокринологов и Российской ассоциации по менопаузе.

В 2003-м и 2005 годах избиралась членом исполнительного комитета Европейской ассоциации по менопаузе и андропаузе.

В 2007 году избрана членом международных ассоциаций гинекологов-эндокринологов, организатор и постоянный участник конгрессов по гинекологической эндокринологии и менопаузе при участии ведущих мировых ученых.

Вера Петровна пользовалась огромным авторитетом среди коллег.



Ее жизнелюбие, доброжелательность, оптимизм, простота в общении создавали вокруг нее особую атмосферу. Она никогда не была равнодушной к чужим проблемам, всегда была готова прийти на помощь, поддержать словом и делом.

Светлая память и безмерное уважение к Вере Петровне Сметник — выдающемуся ученому, врачу и замечательному человеку — навсегда сохранятся в сердцах и памяти близких, коллег, учеников, пациентов и всех тех, кому на жизненном пути посчастливилось с ней работать и общаться.

СВЕТЛАЯ ПАМЯТЬ!



# Современные способы восстановления репродуктивной функции у девушек с ожирением

А. В. Ткаченко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>  
Н. П. Хамад, аспирант<sup>1</sup>  
А. Н. Богатырева, к.м.н., доцент<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

<sup>2</sup>Кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет» Минобрнауки России, г. Магас

## Modern ways to restore reproductive function in girls with obesity

L. V. Tkachenko, N. P. Khamad, L. N. Bogatyryova

Volgograd State Medical University, Volgograd; Ingush State University, Magas; Russia

### Резюме

В исследовании рассматриваются факторы риска возникновения ожирения и нарушения репродуктивной функции у девушек. Приведены данные о том, что наследственная предрасположенность и нейроэндокринные нарушения у родителей могут служить причинами формирования нарушений репродуктивной функции. В статье также проведен анализ современных возможностей восстановления репродуктивной функции и продемонстрированы промежуточные данные собственного исследования по возможности восстановления репродуктивной функции на фоне снижения веса у девушек с ожирением с применением препарата Редуксин.

Ключевые слова: нарушение репродуктивной функции, ожирение, девушки, Редуксин.

### Summary

In this study risk factors of developing of obesity and reproductive failure in young women are surveyed. Data that genetic predisposition and neuroendocrinological failure at parents can be the leading reasons of formation of this pathology are provided. The modern opportunities of rehabilitation of reproductive function are analyzed. The used drug Reduxin allowed to reduce body weight and to improve biochemical indicators at this category of patients.

Key words: reproductive failure, obesity, young women, Reduxin.

В последние десятилетия отмечается неуклонное увеличение количества различных вариантов нейроэндокринных нарушений репродуктивной функции у женщин с ожирением [1, 5, 10].

Проблема оптимального состояния репродуктивной системы женщин в различные возрастные периоды является чрезвычайно актуальной как в медико-биологическом, так и в медико-социальном плане. К настоящему времени накоплен обширный банк информации по основным положениям физиологии, патологии, терапии и профилактики различных нарушений репродуктивной функции. Это создало возможность для управляемой коррекции и реализации оптимального функционирования системы репродукции у женщин [8, 11, 12, 20].

Однако остается еще много нерешенных вопросов научного и практического плана, в первую очередь касающихся соматогенных и нейроэндокринных нарушений в организме

женщин. При этом, как правило, расстройства репродуктивной функции сочетаются с изменениями нейроэндокринной регуляции углеводного и жирового обменов.

Всемирная организация здравоохранения объявила, что ожирение превратилось в глобальную эпидемию и представляет серьезную угрозу состоянию общественного здоровья из-за сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Распространенность ожирения связана с генетическими факторами, гиподинамией и высокой доступностью вкусных пищевых продуктов с большим содержанием жиров и углеводов [1, 5, 7, 10].

Согласно исследованиям ВОЗ, 50–75% населения в репродуктивном возрасте имеют избыточную массу тела. В России, по данным ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (ранее НИИ пита-

ния РАМН), ожирение и избыточная масса тела наблюдаются в среднем у 30% трудоспособного населения [5, 9, 14], причем в России среди женщин репродуктивного возраста ожирение встречается в два раза чаще [6, 16, 18].

Ожирение можно рассматривать как экстремальный фактор, влияющий на репродуктивную функцию женщин. В литературе имеется большое количество сообщений о нарушениях репродуктивной функции, осложнениях течения беременности и родов при ожирении; кроме того, оно часто сочетается с гормональными и метаболическими нарушениями — метаболическим синдромом [6, 7, 9]. Ожирение — индикатор повреждающего действия различных факторов и заболеваний на женский организм, и огромное значение имеет возраст возникновения ожирения, и чем раньше оно возникает, тем более глубокие изменения происходят в нейроэндокринной системе регуляции репродуктивной функции.

Особенно в этом отношении важен пубертатный период, когда формируются основные функциональные связи регуляции репродуктивной связи. Пубертатный период — критический период в онтогенезе человека, когда происходит физиологическая перестройка всех органов и систем в состояние репродуктивной готовности. Именно в этот период нейроэндокринная система становится очень уязвимой к факторам внешней среды. Многими исследователями доказано, что феномен хронического стресса у девочек с ожирением с периода пубертата — один из этиологических факторов формирования СПКЯ и эндокринного бесплодия. У девочек с ожирением неприятие собственного тела, насмешки окружающих, изоляция среди сверстников формируют различные психологические комплексы и выраженную приверженность к «пищевой радости» [2, 3, 4, 13, 15, 16]. Все это пролонгируется, усугубляется и переходит в репродуктивный период данных пациенток.

Влияние ожирения на репродуктивную функцию проявляется различными нарушениями менструального цикла, формированием гиперплазии эндометрия с обильным маточным кровотечением, эндокринным бесплодием, что и является поводом для обращения за помощью. В связи с этим именно акушер-гинеколог является врачом первого контакта у пациенток с ожирением, и в данной ситуации важной задачей является выявить факторы риска нарушения репродуктивной системы с целью своевременной ее реабилитации.

**Целью данного исследования** явилось изучить факторы риска ожирения у молодых девушек с нарушением репродуктивной функции и возможности ее восстановления на основе выявленных патогенетических механизмов.

#### **Материал и методы**

Объектом исследования являлись 68 молодых девушек с ожирением, обратившихся за консультативной помощью по поводу нарушений менструального цикла и бесплодия. В зависимости от степени ожирения они были подразделены на три группы.

Первую группу составили пациентки с первой степенью ожирения (ИМТ 30,0–34,9; n = 30), вторую — со второй степенью ожирения (ИМТ 35,0–39,9; n = 28), третью — с ожирением третьей степени (ИМТ 40 и более; n = 10).

С целью снижения веса всем пациенткам был назначен комбинированный препарат Редуксин (сIBUTРАМИН + МКЦ) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

**Критерии включения:** возраст 18–25 лет; нарушения менструальной функции; первичное бесплодие у пациенток, планирующих беременность; ожирение разной степени выраженности, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии.

**Критерии исключения:** возраст менее 18 и более 25 лет; наличие тяжелой соматической патологии; наличие противопоказаний к применению препарата сIBUTРАМИН + МКЦ в соответствии с инструкцией по применению.

Пациентки были информированы об участии в исследовании и о методах его проведения, о чем дали письменное информированное согласие. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета.

Всем пациенткам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее оценку ИМТ, отношения ОТ к ОБ, гормонального фона (ТТГ, свободный Т4, лептин, инсулин), оценку углеводного обмена и инсулинорезистентности (глюкоза крови, глюкозо-толерантный тест с 75 г глюкозы [ГТТ]).

С целью выявления факторов риска возникновения нарушений репродуктивной системы и ожирения было проведено анкетирование по разработанному для этой цели опроснику.

В статье представлены промежуточные результаты исследования, полученные после трех месяцев применения препарата Редуксин.

#### **Обсуждение результатов**

Выявлено, что чем меньше был возраст человека на момент первого проявления ожирения, тем тяжелее была степень ожирения в последующем.

Анализ наших данных выявил различные нейроэндокринные, вегето-

сосудистые и обменные нарушения у родителей обследуемых девушек. Так, ожирение выявлено у 48,5% матерей пациенток, вегетососудистые нарушения у 56,7%, нарушения менструального цикла у 38,6%, гиперпластические процессы в репродуктивных органах у 25,3%. Высок и процент (12%) перенесенных гинекологических заболеваний (воспалительные заболевания матки и придатков, патология шейки матки и др.). Анализ сведений об отцах пациенток выявил, что ожирение встречается у них еще чаще (63%), а также для них характерно наличие вегетососудистой патологии (19,4%). Близкими родственниками по наследственной предрасположенности и одинаковым социально-бытовым условиям развития выбраны сестры пациенток. Среди них выявлена высокая частота нарушений менструального цикла (43,5%), опухолей яичников и матки (13%), ожирения (48,7%).

Так как вегетососудистые, нейроэндокринные и обменные нарушения являются основными признаками повреждения гипоталамической регуляции [12, 14], результаты наших исследований могут свидетельствовать о несостоятельности гипоталамо-гипофизарной регуляции у близких родственников наших пациенток. Таким образом, нейроэндокринная патология родителей может служить фактором риска ожирения у последующего потомства.

В последние годы стало известно о легкой повреждаемости эндокринной и других систем плода под воздействием неблагоприятных факторов, связанных с осложненным течением беременности и родов [13, 16].

Нами получены данные, что у 87% матерей пациенток беременность и роды протекали с осложнениями. Частые осложнения в виде гестоза (48%), затяжных родов (35%) свидетельствуют о вероятной внутриутробной гипоксии и внутричерепных осложнениях у плода, что могло явиться первичным повреждающим фактором гипоталамо-гипофизарной системы. Известно, что гипоксия плода в первую очередь отражается на созревании структур головного мозга, особенно клеток коры и лимбико-ретикулярного комплекса [12, 13, 16].

**Таблица 1**  
**Выявленные нарушения репродуктивной функции у обследованных девушек**

Виды нарушений	I группа, %	II группа, %	III группа, %
Олигоменорея	76,6	46,4	30,0
Вторичная аменорея	11,4	28,6	60,0
Дисфункциональные маточные кровотечения	12,0	25,0	10,0
Бесплодие I	48,0	62,0	80,0

**Таблица 2**  
**Результаты лабораторного обследования пациенток**

Исследуемый показатель (норма, единицы измерения)	Исследуемые девушки		
	I группа, n = 40	II группа, n = 28	III группа, n = 10
ИМТ (18–25)	28,70 ± 1,03	35,60 ± 1,13	40,40 ± 1,04
ОТ / ОБ (0,8)	0,89 ± 0,11	0,93 ± 0,17	1,14 ± 0,10
Возраст возникновения ожирения	10,30 ± 1,80	7,30 ± 0,15	5,80 ± 0,24
Лептин (1,1–27,6 нг/мл)	32,36 ± 1,13	35,06 ± 1,13	38,14 ± 1,80
ТТГ (0,5–5,5 мкЕД/мл)	2,42 ± 0,12	2,65 ± 0,21	3,21 ± 0,10
Свободный Т4 (10–26 пмоль/л)	18,11 ± 1,30	15,140 ± 1,033	14,52 ± 1,02
Глюкоза (3,3–5,5 ммоль/л)	3,71 ± 0,51	4,96 ± 0,43	5,21 ± 0,12
ГТТ с 75 г глюкозы	5,25 ± 0,31	5,89 ± 0,16	6,23 ± 0,31
Через 1 час (до 7,8–8,2 ммоль/л)	6,64 ± 0,40	8,81 ± 1,40	9,04 ± 1,10
Инсулин (6–27 мкЕД/мл)	19,81 ± 0,70	24,60 ± 1,13	28,54 ± 1,10

Обращает на себя внимание, что часто наши пациентки рождались в тазовом предлежании (12,3%), и практически каждая восьмая (12%) пациентка родилась крупной (более 4000 г), что является высоким риском нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе [6, 12, 13]. Таким образом, выявленная высокая частота (87%) осложнений течения беременности и родов у матерей обследуемых пациенток косвенно доказывает, что этот фактор может являться неблагоприятным для формирования их гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Открытие такого гормона, как лептин, представило возможный механизм, с помощью которого метаболические сигналы о пищевом статусе и проценте жирового компонента могут передаваться репродуктивной оси [1, 15, 17]. Наличие рецепторов лептина на клетках гипоталамо-гипофизарных структур и в яичнике укрепляет гипотезу относительно его роли в репродукции. Рецепторы были найдены как в области, связанной с пищевым поведением и энергетическим балансом, так и в области, имеющей отношение к регуляции репродукции (аркуатное, вентро-медиальное и паравентрикулярное ядра) [17, 19].

Считается, что лептин является медиатором пубертата. Возможно, это проявилось и у наших пациенток в периоде препубертата и пубертата, так как выявлено, что возраст возникновения ожирения у пациенток третьей группы (5,80 ± 0,24 года) достоверно отличается от аналогичного показателя у пациенток первой группы, то есть с первой степенью ожирения (10,3 ± 1,8 г) (табл. 2). Выявленный факт у наших пациенток свидетельствует о том, что чем раньше в детстве появляются признаки ожирения, тем в более тяжелой форме они проявятся во взрослом состоянии.

Рядом исследователей было отмечено, что ограничение в пищевом поведении приводит к снижению уровня лептина в плазме крови пациенток с ожирением [1, 3]. У наших пациенток также отмечается более низкое содержание лептина у девушек с ожирением первой степени (32,36 ± 1,13 нг/мл) по сравнению с пациентками с третьей степенью (38,14 ± 1,80 нг/мл) (табл. 2), однако различия между группами были статистически недостоверными.

В многочисленных исследованиях говорится о роли психотравмирующих ситуаций в пубертате, что оказывает неблагоприятное влияние на формирование нейроэндокринной

системы [3, 13, 20]. У 70,3% наших пациенток также выявлены психотравмирующие ситуации в пубертатном и юношеском возрасте. Более чем у половины больных психотравмирующие ситуации были многофакторными, содержание стрессоров изменялось, но они всегда были значимыми для девушек и сопровождалась отрицательными эмоциями. В период пубертата и юношества обследованные пациентки вступили с уже нарушенной нейроэндокринной регуляцией.

При обследовании пациенток выявлено (табл. 1), что нарушения менструального цикла в виде олигоменореи чаще были в первой и второй группах (76,6 и 46,4% пациенток соответственно), а вторичная аменорея в большей степени наблюдалась у девушек с ожирением третьей степени (60%).

Вторичная аменорея, согласно полученным данным, у пациенток всех групп была нормогонадотропной. Также наблюдалась положительная корреляция между повышением ИМТ и частотой развития бесплодия. Так, жалобы на бесплодие предъявляли 80% пациенток третьей группы, планирующих беременность. В группах с первой и второй степенями ожирения жалобы на бесплодие тоже были частыми: 48 и 62% соответственно.

Неблагоприятные факторы, связанные с ожирением, повреждают овариальную функцию и снижают качество ооцитов, кроме того, возможны тонкие отрицательные воздействия на рецепторный аппарат эндометрия [1, 7]. Многие исследования продемонстрировали, что потеря веса приводит к благоприятным гормональным изменениям и улучшению фертильности у женщин с ожирением [1, 7, 17].

Доказано, что снижение массы тела не только положительно сказывается на общесоматическом здоровье, но и необходимо для оптимизации репродуктивной функции у женщин с ожирением [1, 7]. Достижение идеальной массы тела не всегда оказывается реальной целью лечения. Для восстановления регулярной менструальной функции и овуляции в большинстве случаев достаточно снизить массу тела на 10–15% от исходной или уменьшить ИМТ на 2–5 единиц от начальных параметров [6, 7, 19].

Таблица 3

Результаты лабораторного обследования пациенток после лечения

Исследуемый показатель (норма, единицы измерения)	I группа, n = 40		II группа, n = 28		III группа, n = 10	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИМТ (18–25)	28,70 ± 1,03	27,50 ± 1,40	35,61 ± 1,30	32,6 ± 1,50	40,4 ± 1,04	37,2 ± 2,30
ОТ / ОБ (0,8)	0,89 ± 0,11	0,82 ± 0,30	0,93 ± 0,17	0,91 ± 0,40	1,14 ± 0,10	0,99 ± 0,10
Лептин (1,1–27,6 нг/мл)	32,36 ± 1,10	29,55 ± 1,30	35,06 ± 1,13	33,12 ± 2,30	38,14 ± 1,80	36,21 ± 1,90
ТГГ (0,5–5,5 мкгЕД/мл)	2,42 ± 0,12	2,44 ± 0,70	2,65 ± 0,21	2,33 ± 0,30	3,21 ± 0,10	3,55 ± 0,60
Свободный Т4 (10–26 пмоль/л)	18,11 ± 1,30	17,62 ± 1,70	15,140 ± 1,033	18,48 ± 0,90	14,52 ± 1,02	19,88 ± 1,40
Глюкоза (3,3–5,5 ммоль/л)	3,71 ± 0,51	3,59 ± 0,60	4,96 ± 0,43	4,55 ± 1,10	5,21 ± 0,12	5,23 ± 0,90
ГПТ с 75 г глюкозы	5,25 ± 0,31	5,33 ± 0,70	5,89 ± 0,16	5,77 ± 0,20	6,56 ± 0,31	6,23 ± 0,90
Через 1 час (до 7,8–8,2 ммоль/л)	6,64 ± 0,40	6,44 ± 0,50	8,81 ± 1,40	7,87 ± 0,80	9,04 ± 1,10	8,54 ± 0,70
Инсулин (6–27 мкЕД/мл)	19,81 ± 0,70	19,35 ± 1,40	24,6 ± 1,13	22,48 ± 1,10	28,54 ± 1,10	26,48 ± 1,70

С целью снижения веса пациенткам в рамках исследования был назначен препарат Редуксин, который содержит сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу. Сибутрамин — препарат центрального действия, зарекомендовавший себя как эффективное медикаментозное средство при лечении ожирения.

Эффективность препарата Редуксин достигается благодаря влиянию сибутрамина на различные стороны энергетического баланса. Сибутрамин усиливает и пролонгирует чувство насыщения, уменьшая поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи, и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза [6, 7]. Микрокристаллическая целлюлоза является энтеросорбентом, который повышает профиль безопасности препарата [1]. Эффективность и безопасность данного препарата были оценены в многоцентровых наблюдательных программах «Весна» и «ПримаВера», которые проходили на базе ведущих медицинских учреждений во всех регионах РФ [1, 7].

В рамках нашего исследования пациентки принимали Редуксин 10–15 мг в сутки согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Все пациентки были предупреж-

дены о необходимости использования контрацептивных средств во время приема препарата.

Уже в течение трех месяцев лечения у всех пациенток снизился ИМТ: в первой группе на 6%, во второй группе на 8,5% и в третьей на 8,1%. Изменился и коэффициент ОТ / ОБ в сторону снижения во всех исследуемых группах (табл. 3). Данный факт доказывает уменьшение висцерального жира на передней брюшной стенке. Улучшились и другие показатели нейроэндокринной системы (табл. 3).

Менструальный цикл стал регулярным у 24% девушек первой группы, у 25% второй и у 20% пациенток третьей. В структуре нарушений менструальной функции во всех группах уменьшились тяжелые формы (вторичная аменорея). Так, при снижении веса у девушек с третьей стадией ожирения процент аменорей уменьшился на 20% за счет их перехода в менее выраженные нарушения (олигоменорея). Но особенно благоприятным эффектом явилось прекращение маточных кровотечений у всех пациенток и наступление беременности после лечения у двух пациенток из первой группы и у одной из второй.

Из представленных данных видно, что уже через три месяца примене-

ния препарата Редуксин наблюдается значимое снижение массы тела, способствующее восстановлению менструальной функции пациенток с ожирением.

Была отмечена хорошая переносимость назначенной терапии. Единичные нежелательные явления в виде сухости во рту, головной боли или запора были выражены в слабой степени. Они имели преходящий характер и не требовали отмены препарата. Пациентки, не достигшие нормализации менструального цикла, продолжили участие в исследовании с применением назначенной терапии с контролем веса и параметров репродуктивной функции через три месяца.

## Выводы

Таким образом, отягощенная наследственность и осложнения перинатального периода являются неблагоприятным преморбидным фоном для возникновения ожирения и нарушений репродуктивной функции у девушек, а провоцирующими факторами являются психотравмирующие ситуации в пубертатном и юношеском возрасте.

Полученные данные подтверждают благоприятное влияние снижения массы тела на восстановление менструальной функции и повышение ве-

Таблица 4  
Динамика восстановления менструальной функции после лечения у обследованных девушек

Виды нарушений	I группа, %		II группа, %		III группа, %	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Регулярный менструальный цикл	–	24	–	25,00	–	20
Олигоменорея	76,60	66	46,40	53,58	30	40
Вторичная аменорея	11,40	10	28,60	21,42	60	40
Дисфункциональные маточные кровотечения	12,00	0	25,00	0,00	10	0

роятности зачатия. По нашим данным, приемлемым параметром снижения массы тела на этапе прегравидарной подготовки явилось снижение ИМТ на 6% от исходной массы тела при первой степени ожирения и на 8,5 и 8,1% при второй и третьей степенях ожирения соответственно. Полученные данные подтверждают, что Редуксин является эффективным и безопасным препаратом для снижения массы тела у девушек с ожирением.

#### Список литературы

- Аганезова Н. В., Аганезов С. С. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство и гинекология*. 2016; 6: 18–25. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.18-25>.
- Адамадзе К. Б., Салий М. Г., Налимова И. Ю. Оценка нарушений репродуктивной функции с учетом психовегетативной регуляции при гипоталамической дисфункции пубертатного периода у девочек-подростков // *Репродукт. здоровье детей и подростков*. 2013. № 4. С. 109–113.
- Андреева В. О., Заика В. Г., Ткаченко Н. В., Лев А. М. Психопатологические нарушения в генезе олигоменореи у подростков с ожирением. // *Репродукт. здоровье детей и подростков*. 2017. № 2–3, с. 63–72.
- Андреева В. О., Линде В. А., Левкович М. А. и др. Роль адипоциткинов в генезе овариальной дисфункции при ожирении у девочек-подростков // *Репродукт. здоровье детей и подростков*. 2014. № 3. С. 51–60.
- Веджижева Э. Р., Кузнецова И. В., Успенская Ю. Б., Гитель Е. П., Васильева И. В. К вопросу о патогенезе репродуктивных нарушений у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 18–24.
- Дедов И. И., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Логвинова О. В. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении. // *Ожирение и метаболизм*.—2016.—Т. 13.—№ 1.—С. 9–15.
- Иловойская И. А. Влияние ожирения у женщин на фертильность и вынашивание беременности // *РМЖ*. 2016. № 1. С. 32–37.
- Ковалева Ю. В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // *Рос. вестн. акуш. и гин*. 2014. № 2. С. 43–51.
- Леонтьева И. В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр*. 2008. № 3. С. 4–15.
- Лещенко О. Я. Репродуктивный потенциал современного человека (аналитический обзор) // *Репродукт. здоровье детей и подростков*. 2013. № 5. С. 10–22.
- Махмуд Т. Ожирение как репродуктивный барьер. Готовы ли мы к этой проблеме? // *Акуш. и гин*. 2015. № 7. С. 21–25.
- Сутурина Л. В., Колесникова А. И. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическими синдромом. Новосибирск: Наука, 2001. 132 с.
- Ткаченко Л. В., Салий М. Г. Оценка психовегетативной регуляции при дисфункции гипоталамуса у молодых женщин с нарушениями репродуктивной функции // *Репродукт. здоровье детей и подростков*. 2013. № 6. С. 25–31.
- Уварова Е. В., Хашченко Е. П. Гипоталамическая дисфункция: этиопатогенез и клиника (обзор литературы) // *Репродукт. здоровье детей и подростков*. 2010. № 1. С. 65–76.
- Elias C. F., Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility // *Cell Mol. Life Sci*. 2013. Vol. 70 (5). P. 841862.
- Graf A. V., Dunaeva T. I., Maklakova A. S., Maslova M. V. Transgenerational effects of prenatal stress of different etiology // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol*. 2012. Vol. 5. P. 529–539.
- Pankov Y. A. Kisspeptin and leptin in the regulation of fertility // *Mol. Biol. (Mosk)*. 2015. Vol. 49 (5). P. 707–715.
- Polotsky A. J., Hailpern S. M., Skurnick J. H., Lo J. C. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity — the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Fertil. Steril*. 2010. Vol. 6. P. 2004–2011.
- Vicennati V., Garelli S., Rinaldi E., et al. Cross-talk between adipose tissue and the HPA axis in obesity and overt hypercortisolemic states // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig*. 2014. Vol. 17. N2. P. 63–77.
- Zhukovefs I., Leshchenko O., Atalyan A., Podoshvelev D. The main risk factors of menstrual disorders among adolescent girls with hypothalamic dysfunction // *Gynecological Endocrinology Abstracts from the ISGE World Congress 2016*. ISSN: 09513590 (Print) 1473-0766 (Online) Journal homepage: <http://tandfonline.com/loi/igye20>. Vol. 32 (S 1). P. 99.



## XXVII ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РАРЧ “РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА”. СИМПОЗИУМ IFFS/PAPCH

6-9 СЕНТЯБРЯ 2017, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, “ЭКСПОФОРУМ”

Организаторы:



Российская ассоциация репродукции человека



Международная федерация обществ фертильности (IFFS)



Журнал «Проблемы репродукции»



Конгресс-оператор:

[WWW.RAHR.SPB.RU](http://WWW.RAHR.SPB.RU)

Тел: +7 (495) 960-21-90, доб. 122, e-mail: [eantonova@ctogroup.ru](mailto:eantonova@ctogroup.ru)

Екатерина Антонова



# О доказательной медицине применения витаминно-минеральных комплексов во время беременности: читаем с подстрочником

О. А. Громова, д.м.н., проф. кафедры фармакологии<sup>1</sup>

И. Ю. Торшин, к.ф.-м.н., доцент кафедры «Интеллектуальные системы»<sup>2</sup>

Н. В. Авдеева, к.м.н., зам. директора по информационным электронным технологиям<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», г. Долгопрудный

<sup>3</sup>ФГБУ «Российская государственная библиотека», г. Москва

## About evidence-based medicine for vitamin-mineral complexes use during pregnancy: reading with substring

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, N. V. Avdeeva

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny;

Russian State Library, Moscow; Rissia

### Резюме

Повсеместное проникновение менталитета бульварной прессы буквально во все области жизни негативно сказывается, к сожалению, даже на восприятии профессионалами результатов доказательных исследований. В результате без тщательного прочтения и обстоятельного анализа того или иного доказательного исследования многие специалисты могут прийти к совершенно превратным выводам, которые находятся в полном противоречии с реально полученными результатами. В настоящей работе представлен детальный анализ одного из доказательных исследований по использованию витаминно-минеральных комплексов во время беременности (Nohr et al., 2014). Показано, как детальный анализ текста и данных исследования позволяет сделать не только обоснованные и практически полезные выводы, но и указать на принципиально важные направления дальнейшего проведения доказательных исследований в этой области.

Ключевые слова: беременные, витамины, микроэлементы, сульфат железа, доказательная медицина.

### Summary

The pervasive penetration of the tabloid press mentality affects, literally, all areas of life. Unfortunately, it affects even the perception of the results of the evidence-based research by health professionals. As the result, without a thorough reading and a thorough analysis of this or that piece of evidentiary research, many specialists can come to completely false conclusions, which are in complete disagreement with the actual results obtained. In this paper, a detailed analysis of one of the evidence-based studies on the use of vitamin-mineral complexes during pregnancy is presented (Nohr et al., International Journal of Epidemiology, 2014; 43: 174–184). It is shown how a detailed analysis of the text and of the data presented in a paper makes it possible not only to produce valid and practically useful conclusions, but also to point out the fundamentally important areas for further research.

Key words: pregnant women, vitamins, microelements, iron sulfate, evidence-based medicine.

Бди!

42-й афоризм К. Пруткова

## Введение

Основной предмет обсуждения настоящей статьи состоит именно в необходимости крайне внимательного, в полном смысле слова профессионального чтения доказательной литературы. Профессионализм врача определяется умением грамотно читать, понимать и анализировать специальную литературу для имплементации полученных сведений в свою врачебную деятельность. Непременным условием для этого является критическое отношение к публикациям, неприятие явной ангажированности и некомпетентности в виде псевдоаргументации

и голословных утверждений. Стоит заметить, что все сказанное в равной степени относится и к материалам научно-практических мероприятий.

В этой связи представляются весьма сомнительными нападки на публикации, посвященные использованию витаминно-минеральных комплексов (ВМК) при беременности, особенно активные в период с 2000-го по 2014 год, не имеющие под собой никакой серьезной аргументации, кроме утверждений типа, что ВМК бесполезны, и игнорирующие результаты качественных доказательных исследований применения ВМК в прегравидарный период и во время

беременности [1]. Например, в этом направлении много и с успехом трудился профессор А. Цейзель, под руководством которого было проведено знаменитое крупное венгерское двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с применением препарата Элевит Пронаталь, раз и навсегда закрывшее вопрос о необходимости применения ВМК для профилактики пороков развития плода [2, 3].

В настоящее время иногда приходится сталкиваться с агрессивными доказательствами вреда ВМК. Как правило, публикации такого рода выполнены с нарушением принципов доказательной медицины, а их

результаты не подвергнуты тщательному анализу. Особенно тревожно то, что подобные сведения распространяются среди практикующих врачей, что не может не отражаться на состоянии матери и будущего ребенка. Очевидно, что на врача лежит огромная ответственность, и это требует от него обращения к первоисточнику литературных данных и критического их анализа.

Существует и еще одна серьезная опасность. Ангажированность или какие-либо другие соображения иногда подталкивают специалистов, зачастую весьма авторитетных, к сознательному искажению либо замалчиванию, либо неточной трактовке доказательного исследования. Таким образом, например, пострадало исследование (Nohr et al., 2014), опубликованное в *International Journal of Epidemiology* [4], безусловно, заслуживающее внимания, но неточно и поверхностно интерпретируемое. С сожалением следует отметить, что искаженная интерпретация результатов исследования широко транслируется через специальные издания и на научно-практических конференциях специалистами, незаинтересованность и беспристрастность которых остается под вопросом.

### **О терминологии доказательных исследований и мультипараметрическом анализе**

Вполне очевидным фактом является то, что без знания особенностей словоупотребления в том или ином языке правильное понимание текста практически невозможно. Приведем несколько примеров, понятных для всех образованных людей.

Например, слово *יום* (древнеевр.: יום), обычно переводимое как *день*, в древнееврейском языке (и отчасти в современном иврите) носит значение не только *день* или *сутки*, но также и *неопределенный период времени*. Вполне очевидно, что без знания этого простого факта понимание фразы «сотворил за шесть дней» может быть совершенно превратным.

Другой пример касается идиомы, обычно переводимой как *дерево по-*

*знания добра и зла* (древнеевр.: עץ הדעת הטוב והרע, 'эц ха-да'ат тоб ва ра'). При буквальном понимании этой фразы могут возникнуть вопросы вроде «А зачем сажать дерево добра и зла? Разве Бог не знал, что сажал?» Затем возникают комментарии вроде «неудавшийся план Божий» и т. п. Однако в древнееврейском языке фраза, соответствующая переводу *дерево познания добра и зла*, является идиомой (то есть оборотом речи, употребляющимся как единое целое) и имеет значение *полнота знания*. Таким образом, смысл данной фразы не имеет никакого отношения к сельскохозяйственной деятельности. Соответственно, многие вопросы, возникающие при буквальном переводе, полностью отпадают.

Употребление ряда слов-терминов в доказательных исследованиях носит специфический и зачастую идиоматический характер, отличающийся от повсеместного употребления. Например, слово *значимость* (англ.: significance) в рамках доказательного исследования является сокращенным словоупотреблением термина *статистическая значимость*, а слово *достоверность* — сокращением от синонимичного термина *статистическая достоверность*.

*Статистически значимым* называется неслучайный результат биомедицинского исследования. С математической точки зрения статистическая значимость того или иного вывода оценивается численным параметром *P*, то есть вероятностью того, что полученный результат случаен (литера *P* происходит от англ. probability — вероятность). *Чем ниже значение P, тем выше статистические различия исследований.*

В математической статистике, начиная с конца XIX века, предложены десятки способов расчета этого самого значения *P*. Конкретный способ расчета значения *P* (например, тест Стьюдента, тест  $\chi$ -квадрат, критерий Колмогорова-Смирнова и т. д.) обычно указывается при описании результатов конкретного медицинского исследования. Следует отметить, что в большинстве доказательных исследований, как правило, используется только какой-то один

способ расчета значения *P*. Нет смысла рассчитывать *P* с использованием сразу многих способов (значения будут отличаться), достаточно одного адекватного и наиболее подходящего в конкретном случае.

Вне зависимости от способа расчета стандартным порогом значения *P*, указывающим на статистическую достоверность, является  $P < 0,05$ , соответствующий пятипроцентной вероятности того, что полученный результат является игрой случая. *Вывод исследования, для которого значение P находится в интервале 0,06–0,09, обычно называется не статистически значимым результатом, а тенденцией.*

Также в доказательной литературе часто используется термин *интервенционное исследование*. Под интервенционными подразумеваются исследования, предполагающие активное вмешательство с последующим наблюдением за пациентами. Нередко в таких исследованиях результаты лечения пациентов (основная группа) сравниваются с результатами наблюдения за пациентами, не получавшими лечения (контрольная группа). Иногда сравнивают не опытную и контрольную группы, а, например, группы до и после лечения. Значения статистической значимости *P* рассчитываются именно в процессе сравнения данных для основной и контрольной групп. *Когда группы выбираются случайно, такое исследование называется рандомизированным.* При рандомизации необходимо строго следовать критериям включения участников (пациентов) для минимизации влияния различных факторов, способных повлиять на результат исследования. Пациенты, подходящие по критериям включения и сопоставимые по прочим значимым параметрам, случайным образом распределяются между опытной и контрольной группами. Очевидно, что интервенционные исследования могут быть разными, в некоторых, к примеру, группа контроля не выделяется.

При рассмотрении результатов обсуждаемого исследования (Nohr et al., 2014) [4] важное значение имеет термин *мультипараметрический анализ* или так называемые

анализы с поправками (англ.: adjusted analyses). В любом адекватном биомедицинском исследовании для каждого участника исследования собираются значения десятков и сотен показателей (параметров) состояния пациентов. Вполне очевидно, что эти показатели или параметры взаимодействуют между собой в том смысле, что между ними существуют корреляции явные и неявные. Заметим, что каждая из таких корреляций также характеризуется значением  $R$ .

Почему все это важно? Дело в том, что основной результат доказательного исследования (например, взаимодействие между приемом ВМК и тем или иным исходом беременности) соответствует всего лишь одной из множества таких корреляций между параметрами. Если вырвать эту корреляцию из контекста всех остальных корреляций, как это делается в *однопараметрическом анализе* (англ.: univariate analysis), который всегда носит предварительный характер, то это приведет к грубым ошибкам в анализе и интерпретации собранных клинических данных.

Приведем пример. Пусть данные некоторого модельного исследования содержат такие параметры, как *прием ВМК* (да, нет), *уровень образования* (среднее, высшее), *первая беременность* (да, нет), *индекс массы тела (ИМТ) до беременности* ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), *невынашивание в анамнезе* (да, нет), а интересующим нас результатом исследования является параметр *смерть плода или выкидыш* (да, нет). Пусть в результате чисто механического расчета значений  $P$  мы получили  $P < 0,05$  для взаимодействия параметров прием ВМК и смерть плода или выкидыш. Можно ли на основании этого отдельного наблюдения, вырванного из контекста остальных данных исследования, сделать вывод о том, что прием ВМК приводит к смерти плода?

Конечно же, нет! Для того чтобы подобный вывод был обоснован данными доказательного исследования, необходим расчет значений  $P$  и других статистических показателей также и для остальных пар взаимодействий с последующим учетом всех этих значений  $P$  в рамках мультипараметрического анализа.

Рассмотрим следующий вполне реалистичный сценарий. Пусть в нашем модельном исследовании также найдены значимые ассоциации параметров между смертностью плода и более низким ИМТ, смертностью плода и невынашиванием в анамнезе, приемом ВМК и более высоким уровнем образования, смертностью плода и более высоким уровнем образования, уровнем образования и ИМТ. Если при учете этих факторов при проведении поправок мультипараметрического анализа ассоциация между параметрами прием ВМК и смерть плода или выкидыш становится статистически недостоверной, то картина ассоциаций предстает совершенно в другом свете.

А именно: ВМК назначались беременным с уже имеющимися проблемами, например, более низким ИМТ до беременности, невынашиванием в анамнезе. Беременные с более высоким уровнем образования (и с более низким ИМТ) были ответственнее и принимали ВМК регулярно, понимая их важность для успешного течения беременности. В результате более высокая смертность плода в реальности связана вовсе не с приемом ВМК, а с другими факторами, которые называются *спутывающими переменными* (англ.: confounding variables или просто confounders). Термин вполне понятен, так как эти переменные, если их не учитывать, действительно вносят путаницу в понимание результатов доказательного исследования.

Особое внимание следует уделить термину *скрытая спутывающая переменная* (англ.: hidden confounder). В доказательной литературе этот термин используется по отношению к любому показателю, который может быть измерен, но информация о котором не собиралась в ходе конкретного исследования. Например, в случае исследований эффектов ВМК на исход беременности типичнейшими спутывающими переменными могут являться дозировка ВМК у индивидуальных пациенток, комплаентность пациенток, детали фармацевтического состава ВМК (использованные фар-

мацевтические субстанции, вспомогательные компоненты, красители, стабилизаторы и т. п), лекарственные формы принимаемых ВМК (таблетки, шипучие таблетки для приготовления раствора, гелевые формы и др.), данные по диетарному потреблению отдельных микронутриентов (по дневникам или опросникам диеты). *Очевидно, чтобы избежать воздействия этих самых скрытых переменных, при планировании дизайна доказательного исследования для каждого пациента следует собирать значения как можно большего числа параметров, как это делается в рамках подхода «большие данные»* (англ.: big data).

В доказательной литературе, в том числе в анализируемой статье (Nohr et al., 2014) [4], используются и другие термины, имеющие специальное идиоматическое значение. Эти термины объясняются нами далее по ходу изложения настоящей статьи.

#### **Читаем исследование Nohr et al., 2014**

При изучении любого доказательного исследования категорически не рекомендуется пропускать какие-либо фрагменты текста. Значение при этом имеет и само название статьи «Периконцепционное применение витаминов и фетальная смертность: когортное исследование мультивитаминных препаратов и фолатов» ('Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamin and folate'). Название статьи носит нейтральный характер и не декларирует выводов. В заголовке просто утверждается проведение исследования обсуждаемой проблемы (использование ВМК у беременных) без выделения какого-либо результата исследования. Нейтральность заголовка настраивает читателя на спокойное вдумчивое чтение.

В абстракте суммированы два центральных результата обсуждаемого исследования. А именно: регулярный прием ВМК перед зачатием был ассоциирован со статистически достоверным повышением риска смертности плода (в среднем

на 29%), в то время как в случае начала приема ВМК после зачатия отмечалось снижение риска смертности плода (в среднем на 35%). Вторым центральным результатом исследования является то, что прием ВМК был ассоциирован с повышением риска ранних потерь плода (на 18%) и со снижением риска поздних потерь плода (также на 18%). Поскольку эти и другие результаты представлены в тексте статьи с использованием статистического термина *отношение шансов*, рассмотрим смысл этого термина более подробно.

В статистике под шансом понимается численный параметр, который вычисляется как отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. Отношение шансов (ОШ) (англ.: odds ratio или hazard ratio), соответственно, это отношение значений численного параметра *шанс* для интересующего исследователя события в одной группе пациентов к шансам события в другой группе. Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска, значения ОШ более единицы — увеличению риска.

Для характеристики того, насколько широки пределы, в которых могут изменяться значения переменных (в данном случае значения ОШ), в статистике используются так называемые *доверительные интервалы* (ДИ), то есть диапазоны колебаний истинных значений переменных. 95-процентный ДИ означает, что истинное значение величины с вероятностью 0,95 лежит в пределах рассчитанного ДИ. Доверительные интервалы помогают врачу ответить на вопрос о диапазоне клинической значимости защитного эффекта поливитаминов или фолиевой кислоты и прогнозировать, насколько может быть эффективна данная профилактика в сходной группе беременных.

Итак, одним из основных результатов исследования являлись, во-первых, ассоциация между регулярным приемом ВМК до зачатия и повышенным риском смерти плода (ОШ: 1,29; 95% ДИ: 1,12–1,48) и, во-вторых, ассоциация между регулярным

приемом ВМК после зачатия и сниженным риском смерти плода (ОШ: 0,65; 95% ДИ: 0,39–1,09).

Заметим, что и в абстракте, и в тексте статьи авторы приводят значения так называемого *сырого риска* (англ.: crude risk), то есть значения ОШ, вычисленные без проведения мультипараметрического анализа данных (см. предыдущий раздел). Так, в работе приводится *сырой* риск смерти плода, ассоциированный с приемом ВМК ('Any multivitamin use was associated with a small increased crude risk of fetal death [HR 1.12, 95% CI 1.01–1.25]'). Следует отметить, что между вычислениями такого сырого риска и расчетом «средней температуры по больнице» очень много общего. Такого рода результаты могут интерпретироваться только как предварительные, общие, и на основании их нельзя делать далеко идущих выводов. Приведение такого рода недоказательных результатов в тексте доказательных исследований является, к сожалению, следствием весьма своеобразной публикационной политики многих западных журналов, которые просто обязывают авторов приводить такие общие результаты. Важно подчеркнуть, что такие ***«сырые» оценки риска приобретают смысл только в контексте адекватного проведенного мультипараметрического анализа.***

К этому моменту чтения обсуждаемой статьи возникают несколько вопросов. Какие еще исходы беременности были проанализированы? Что подразумевается под регулярным приемом ВМК во время беременности? Какие ВМК принимались и в каких дозах? Как осуществлялся сбор информации о приеме участницами исследования тех или иных ВМК? Как проводился анализ собранных данных? Текст статьи позволяет найти ответы только на некоторые из этих вопросов.

К сожалению, практически единственным исходом беременности, изученным в исследовании, являлась смертность плода. На основании текста статьи нельзя сделать вывод о том, анализировались ли встречаемость тех или иных пороков разви-

тия, преэклампсия и другие осложнения беременности и др. А напрасно, так как в обсуждаемом исследовании анализировалось в основном применение препарата, обеспечивающего получение весьма низкой суточной дозы фолиевой кислоты (200 мкг). Следует отметить, что ни одна клиническая рекомендация по периконцепционной поддержке беременности не предполагает применения столь незначительной дозы. Таким образом, применение данного препарата едва ли может обеспечить сколько-нибудь эффективную профилактику пороков развития плода, и это обстоятельство неизбежно должно сказываться на показателях эмбриональных и фетальных потерь (см. далее).

То, что авторы исследования называют регулярным приемом ВМК во время беременности, носит несколько размытый характер. Авторы обозначили как регулярный прием тот факт, что в течение каждых шести недель витамины принимались не менее четырех недель ('regular users of multivitamins [4–6 weeks of 6]').

Информация *о составе принимаемых ВМК* также недостаточно детализируется. В табл. 1 статьи (Nohr et al., 2014) приведены данные некоторого «наиболее часто используемого ВМК» ('Contents of the most commonly used multivitamin supplement, Danish National Birth Cohort 1996–2002'). Такого рода расплывчатая формулировка позволяет предположить, что в обсуждаемом исследовании использовался преимущественно какой-то один ВМК для беременных, состав которого и приводится в тексте статьи.

Поскольку сбор информации по исследованию, результаты которого описываются в статье (Nohr et al., 2014), проводился давно (1996–2002), а авторы не предоставили никакой дополнительной информации, то точная идентификация реально использованного в исследовании ВМК не представляется возможной. Поиски в интернете на разных языках, как и поиски по специализированным базам данных о микронутриентных препаратах, не дали результата. Таким образом, в обсуж-

даемом исследовании использовался некий загадочный, в настоящее время не поддающийся идентификации ВМК.

*Единственно, что можно точно сказать, что это ВМК с дозировками, характеризующимися чрезвычайно низкими уровнями фолиевой кислоты (200 мкг в сутки при физиологической норме для беременных не менее 600 мкг в сутки) и витамина D (200 МЕ в сутки [5 мкг]) при физиологической норме не менее 400 МЕ в сутки [10 мкг]).* Как обсуждалось выше, использование столь низких дозровок фолатов и витамина D позволяет предположить невысокую эффективность использованного авторами неизвестного ВМК с точки зрения профилактики пороков развития (вопросы эффективности дозровок фолатов рассмотрены в статьях [3, 8].

**Примечание.** Физиологическая норма эссенциального микронутриента — доза, ежедневное восполнение которой необходимо для поддержания полноценного функционирования организма. Данная доза устанавливается на основе тщательно выполненных экспериментальных и клинических исследований, поэтому потребление микронутриентов в физиологических дозах совершенно безопасно. Нормы потребления витаминов и микроэлементов закреплены законодательно в той или иной стране. Например, в России Росздравнадзор периодически утверждает нормы потребления микронутриентов. По нормативным документам разных стран физиологические дозы потребления фолиевой кислоты для беременных составляют 600–800 мкг в сутки. Физиологические дозы микронутриентов следует отличать от так называемого *гипердоза* (превышение физиологической дозы в несколько раз) и от *мегадоза* (превышение физиологической дозы в десятки и сотни раз), которые нефизиологичны и могут вызывать токсические эффекты.

Также в статье полностью отсутствовала информация о фармацевтических субстанциях использованных микронутриентов (прежде всего, микроэлементов). Представляется очевидным, что, если в табл. 1 статьи (Nohr et al., 2014) [4] указаны железо

14 мг, цинк 15 мг, медь 2 мг, марганец 2,5 мг, хром 50 мкг, молибден 150 мкг, то неясно, в каком конкретно виде применялись микроэлементы. Например, усвоение железа из различных солей может отличаться в разы.

Следует отметить и некоторые особенности сбора информации о приеме участниками исследования тех или иных ВМК. Прежде всего следует подчеркнуть, что информация об использовании ВМК была предоставлена самими участниками исследования ('Information about use of supplements was provided by the women themselves'), что составляет основу для сомнений в результатах.

Более того, судя по тексту статьи, сбор информации о приеме ВМК носил исключительно ретроспективный характер. Так, отслеживание участниц началось с восьмой недели беременности ('Follow-up started at 8 completed weeks of gestation'). При этом, по всей видимости, участницам были розданы индивидуальные регистрационные карты (ИРК), на которых участницы должны были отметить недели, в течение которых принимались ВМК, начиная с четвертой недели до последней менструации и до 14-й недели беременности ('...a form with week by week boxes to report supplement use by type and frequency from 4 weeks before the last menstrual period [LMP] through 14 weeks after the LMP'). Очевидно, что такая процедура сбора информации о приеме ВМК может быть хоть сколько-нибудь надежной только при условии крайней степени ответственности участниц (которые, вероятно, вели ежедневные дневники беременности с отметками о деталях приема ВМК и т.п.).

Описание использованной авторами методологии оценки данных не достаточно полноценно для проведения анализа. Авторы упоминают о том, что был использован регрессионный анализ по методу Кокса, который и позволил вычислить обсуждаемые ранее значения ОШ и 95-процентный ДИ. Этот весьма старый метод основан на множестве дополнительных допущений (таких как модель пропорциональных ОШ, использование той или иной так называемой модельной функции риска, которая используется

при вычислении ОШ и др.), которые и вовсе не описываются авторами в тексте статьи. Целью данного анализа является *вычисление кривой выживаемости*, то есть зависимости риска события (в обсуждаемом случае смерти плода) от времени (в обсуждаемом случае срок беременности). Не вполне понятно, почему авторы, используя этот метод, так и не представили читателям упомянутых кривых выживаемости и не описали детали их вычисления.

Кроме того, мультипараметрический анализ был выполнен авторами не для всех собранных показателей состояния беременных, а только для возраста, ИМТ до беременности, числа плодов, курения и социального статуса ('In adjusted analyses, we controlled for age, parity, prepregnancy BMI, smoking and social status'); взаимодействия с другими параметрами исследования не были учтены. **В частности, в ходе мультипараметрического анализа авторы не учли такие важные параметры, как планируемую беременность (в Европе это подразумевает, прежде всего, прием пероральных контрацептивов), время ожидания до беременности, лечение от бесплодия и историю невынашивания ('...more often planned pregnancies, a longer waiting time to pregnancy, more frequent use of infertility treatment and a history of miscarriage...'), уже не говоря об учёте сопутствующей патологии (пороки сердца, эстроген-зависимые тромбозы сосудов матки в анамнезе, анемии беременных, гестационный диабет, преэклампсия, пиелонефрит беременных и многое другое).**

Размытое описание процедуры анализа данных позволяет предположить, что при проведении мультипараметрического анализа данных авторами не были в полной мере учтены важные параметры. Помимо неполного описания процедуры анализа, данное предположение косвенно подтверждается и тем, что в тексте статьи авторы нигде не приводят *численных* результатов мультипараметрического анализа, а только ограничиваются общими замечаниями вроде «риск оставался на тех же или более высоких уров-

нях» (например, ‘Restricted the analysis to fertile nulliparous women with short waiting time to pregnancy and no previous miscarriage, but the excess risk in multivitamin users remained at the same or even higher levels’) и т. п.

Важно еще раз подчеркнуть, что метод регрессии по Коксу является всего лишь одним из подходов к анализу биомедицинских данных. В частности, современные методы кластерного анализа (анализ метрических сгущений [9–15], теория классификации значений признаков [10, 11] и др.) позволили бы точно выделить все возможные спутывающие факторы и комбинации факторов, которые были ассоциированы с риском смерти плода в обсуждаемом исследовании. Данные методы специально разработаны для высокоэффективного анализа выборок пациентов в рамках подхода «большие данные» (англ.: big data).

### **О раскрытии скрытых спутывающих переменных исследования Nohr et al., 2014**

Таким образом, при внимательном прочтении текста исследования вскрываются некоторые вполне очевидные проблемы с методологией. Это и использование ретроспективного подхода, при котором участницы спустя 4–5 месяцев вспоминают, какие именно ВМК они принимали по понедельно пять месяцев тому назад. Это и информация (а точнее, ее полное отсутствие) о фармакологических формах и фармацевтических субстанциях использованных ВМК. Это и не вполне обоснованное использование устаревшего способа анализа данных. Все эти пробелы в методологии соответствуют присутствию в исследовании многочисленных скрытых переменных.

Наиболее очевидную и слабоконтролируемую группу этих переменных авторы признали самостоятельно, говоря о том, что ВМК могли преимущественно приниматься именно участницами с ожидаемыми проблемами репродукции, в том числе с невынашиванием в анамнезе (‘Because women with fertility problems or previous miscarriage may more often be early multivitamin users, we also adjusted

for waiting time to pregnancy, infertility treatment and previous miscarriage’). Очевидно, что поправки только на такие параметры, как время ожидания до возникновения беременности, лечение бесплодия и невынашивание в анамнезе, совершенно недостаточны для устранения всех скрытых переменных в этой группе.

Авторы критикуют другие доказательные исследования, утверждая, что результаты всех других доказательных исследований, указывающих на снижение риска смерти плода при приеме ВМК, якобы обусловлены проблемами с выборкой пациентов (‘findings may well be biased by selection problems and differential recall of use and confounded by healthy behaviors and practices’). Однако данная критика в полной мере применима и к самому обсуждаемому исследованию. На это указывают, в частности, рассмотренные ниже особенности группы женщин, которые принимали ВМК на ранних сроках беременности.

Косвенным подтверждением того, что назначение ВМК было перекошено в сторону пациенток с проблемами репродукции, является то, что авторы отметили достоверные ассоциации между назначением ВМК и лечением бесплодия и невынашивания в анамнезе более длительным временем ожидания до возникновения беременности (‘Compared with non-users, multivitamin and folate-only users were more likely to be nulliparous, 25–35 years old and to have lower BMI ... reported more often planned pregnancies, a longer waiting time to pregnancy, more frequent use of infertility treatment and a history of miscarriage’).

Таким образом, основным результатом исследования является заключение о том, что риск смерти плода повышается при регулярном приеме некоторого загадочного ВМК до зачатия. При этом авторы сетуют на то, что не могут найти объяснения собственным выводам (‘With the available data, we were not able to explain why use of multivitamins, especially when taken in the preconception period, should increase risk of early fetal death’). Принимая во внимание многочисленные проблемы с методологией обсуждаемого исследования,

грамотному специалисту никак нельзя делать выводы о вреде витаминов на ранних сроках беременности.

Кроме того, такого рода выводы полностью противоречат огромной доказательной базе, приводимой как авторами обсуждаемого исследования, так и во множестве других работ [1]. Гораздо логичнее предположить, что за *повышение риска смерти плода отвечают неучтенные сопутствующие патологии и другие факторы риска, а также особенности фармацевтического дизайна использованного ВМК*, который не поддается идентификации. Рассмотрим второе соображение более подробно.

На риск смерти плода могут влиять *конкретные фармацевтические субстанции микронутриентов, дозировки отдельных микронутриентов, крайне малая доза фолиевой кислоты и т. д.* На наш взгляд, именно отсутствие такого рода детальной фармацевтической информации и является основной скрытой спутывающей переменной исследования. Косвенно данный вывод подтверждается тем, что прием монопрепаратов фолиевой кислоты не был ассоциирован со смертностью плода (‘Folate-only use was not associated with fetal death’). В самом деле, таблетки фолиевой кислоты, как правило, содержат минимум вспомогательных веществ.

К сожалению, детальной информации о ВМК, использованных в работе (Nohr et al., 2014), в статье не приводится. Поэтому возникают несколько предположений, указывающих на вероятные пути возникновения скрытых спутывающих переменных.

Во-первых, сбор данных исследования проводился более 15 лет назад (когорты 1996–2002 годов). В то время в ЕС еще имели хождение ВМК для беременных, содержащие не вполне эффективный сульфат железа [16].

Во-вторых, в тот же период времени (1996–2002) в состав ВМК могли входить многочисленные проаллергенные и нейротоксические вспомогательные вещества (такие как, например, sunset yellow [E 110], carmoisine [E 122], tartrazine [E 102], ponceau 4R [E 124], quinoline yellow

[E 110], allura red AC [E 129] и др.), которые стали запрещаться в ЕС только после нашумевшего исследования, опубликованного в 2007 году (McCann, 2007) [17].

Так, риск смерти плода увеличился при использовании ВМК в пре-концепцию (ОШ: 1,23; 95% ДИ: 0,93–1,61 в течение 3–4 недель. ОШ: 1,32; 95% ДИ: 1,09–1,60 при использовании в течение 5–6 недель;  $P = 0,002$ ), то есть когда эмбрион наиболее восприимчив к нейротоксическому действию, например, того же сульфата железа. Это соображение косвенно подтверждается и тем, что только регулярное использование низкодозного фолатного ВМК приводило к повышению риска ('only regular use throughout the periconceptional period was associated with increased risk of early fetal death [crude HR 1.29 (1.12–1.48)]'). **Иначе говоря, именно недостаточное поступление фолиевой кислоты в самый ответственный период развития плода может провоцировать проблему отторжения таких плодов материнским организмом и приводить к смерти плода. Напомним, что группе, получавшей только фолаты, была рекомендована доза 400 мкг в сутки. В этом случае применение в прегравидарный период неполноценного ВМК, содержащего всего 200 мкг фолиевой кислоты, вряд ли принесёт желаемый результат.**

В то же время при использовании ВМК с 200 мкг фолиевой кислоты в работе (Nohr et al., 2014) [4] в период после зачатия риск смерти плода дозозависимо снижался при увеличении суммарной длительности приема (ОШ: 0,73; 95% ДИ: 0,46–1,15 при приеме

в течение 3–4 недель. ОШ: 0,57; 95% ДИ: 0,34–0,96 при приеме в течение 5–6 недель). Однако при использовании ВМК с 200 мкг фолиевой кислоты в течение всего 1–2 недель никакого достоверного эффекта не наблюдалось (ОШ: 1,18; 95% ДИ: 0,78–1,80).

Пессимизм авторов работы [4] и их открытое признание в неспособности найти адекватные объяснения полученным результатам ('We ran out of suggestions for confounding factors that may explain the observed association, and our ability to examine those we identified was not always optimal' [4]), несомненно, связаны с не вполне корректной процедурой анализа данных. Во избежание подобного рода непродуктивного пессимизма следует не только учитывать состав препаратов, но также использовать передовые методы интеллектуального анализа данных и всю батарею статистических тестов (а не только анализы кривых Кокса, которые устарели и технически, и морально).

И, наконец, не следует забывать о том, что доказательность адекватно проведенного мета-анализа существенно выше, чем результаты отдельных исследований (которые, подобно исследованию [4], могут содержать ошибки в сборе и анализе данных). Например, недавно опубликованный мета-анализ 35 исследований, суммарно включивший данные по 98 926 беременным, показал, что приём ВМК с фолиевой кислотой достоверно снижал риск задержки развития плода (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,63–0,93), дефектов нервной трубки (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87), дефектов сердечнососудистой системы (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,70–0,98), дефектов

мочевыводящих путей (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,46–0,78) и дефектов конечностей (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,52–0,89) [18].

## Заключение

В заключение хочется еще раз подчеркнуть важность крайнего внимания к техническим деталям исследований, причем к деталям на всех уровнях медицины: фармакологии (субстанции ВМК), фармацевтики (композиция ВМК), молекулярно-клеточным механизмам действия компонентов, а не только деталям математической статистики (значения  $P$ , размер выборки, изменения риска и т.п.). Для начала хорошо бы просто замечать текст в статье (например, утверждение о том, что *результаты исследования не должны влиять на политику назначения ВМК беременным* ['It is important to stress that this study does not affect the recommendations to use folate supplements, either alone or in combination with multivitamins, to reduce risk of neural tube defects']).

Важным выводом проведенного нами анализа является то, что при выборе ВМК для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития плода следует уделять особое внимание особенностям состава препаратов [3].

С социальной точки зрения, в научной среде следует направленно бороться с тяжелой патологией кликушества о вреде витаминов, которое вовсе не способствует адекватному пониманию доказательных данных. Ведь феномен недостоверных новостей (англ.: fake news) может распространяться на все сферы жизни, а в таком важном деле, как поддержка материнства и детства, приносить непоправимый вред.

*Следовательно, разруха не в клозетах, а в головах. Значит, когда эти баритоны кричат «бей разруху!» — я смеюсь.*

М. А. Булгаков. Собачье сердце.

*Авторы выражают искреннюю признательность проф. М. Салему (г. Санкт-Петербург) за консультацию по лингвистике.*

## Список литературы

1. Громова О. А., Торшин И. Ю., Авдеева Н. В., В. Б. Спиричев, Опыт применения витаминов и микроэлементов у беременных в разных странах, *Consilium Medicum*, ТОМ 13, № 6, С. 40–462. [www.consilium-medicum.com](http://www.consilium-medicum.com).
2. Maier T. *The Churchills and the Kennedys*. Broadway Books, 2015, 784 p., ISBN-10: 0307956806.
3. Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid?. *Int. J. Med. Sci.* 2004; 1: 50–61. Доступно по адресу: <http://www.medsci.org/v01p0050.htm>.
4. Nohr E., Olsen J., Bech B. H., Bodnar L. M., Olsen S. F., Catov J. M. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int. J. Epidemiol.* 2014 Feb; 43 (1): 174–84. doi: 10.1093/ije/dyt214.

5. Reinstatler L, Khaleel S, Pais VM Jr. Association of Pregnancy with Stone Formation among Women in the United States: A NHANES Analysis 2007 to 2012. *J. Urol.* 2017. Feb 24. pii: S0022-5347(17)34699-2. doi: 10.1016/j.juro.2017.02.3233.
6. Yoshida Y, Scribner R, Chen L, Broyles S, Phillippi S, Tseng TS. Diet quality and its relationship with central obesity among Mexican Americans: findings from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2012. *Public Health Nutr.* 2017 May; 20 (7): 1193–1202. doi: 10.1017/S1368980016003190.
7. Le CH. The Prevalence of Anemia and Moderate-Severe Anemia in the US Population (NHANES 2003–2012). *PLoS One.* 2016 Nov 15; 11 (11): e0166635. doi: 10.1371/journal.pone.0166635.
8. Громова О. А. Дозирование фолиевой кислоты до, во время и после беременности: все точки над i / О. А. Громова, О. А. Лиманова, Н. В. Керимкулова, И. Ю. Торшин, К. В. Рудаков // *Акушерство и гинекология.* — 2014. — № 6. — С. 88–95.
9. I. Y. Torshin and K. V. Rudakov. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2016, 26 (3): 483–496. doi:10.1134/S1054661816030202.
10. I. Y. Torshin and K. V. Rudakov. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2017, 27 (1): 16–28. doi:10.1134/S1054661817010151.
11. I. Y. Torshin and K. V. Rudakov. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values, *Pattern Recognition and Image Analysis*, 27 (2): 184–199. doi:10.1134/S1054661817020110.
12. Курамшина Д. Б., Новикова Л. Б., Никонов А. А., Торшин И. Ю., Громова О. А. Нарушение баланса микроэлементов у пациентов с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертензии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Издательство Медиа Сфера (Москва) ISSN: 1997-7298 eISSN: 2309-4729* 2012 Т. 112. № 3–2. С. 42–46.
13. О. Прокопович, И. Торшин, О. Громова, Е. Гусев. Коморбидность дисциркуляторной энцефалопатии с диабетической полинейропатией, лобной атаксией и уровнями микроэлементов в крови. *Врач*, № 3, 2016. С. 6–11.
14. Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Рудаков К. В., Грустливая У. Е., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Лиманова О. А., Федотова Л. Э., Грачева О. Н., Никифорова Н. В., Сатарина Т. О. ЕСТЬ, Гоголева И. В., Гришина Т. Р., Курамшина Д. Б., Новикова Л. Б., Лисицына Е. Ю., Керимкулова Н. В., Владимировая И. С., Чекмарева М. Н. с соавт. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013. № 6 (259). С. 116–129.
15. Керимкулова Н. В., Никифорова Н. В., Владимировая И. С., Торшин И. Ю., Громова О. А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский врач*, № 2 (19), 2013, 34–38.
16. Громова О. А., Торшин И. Ю., Хаджидис А. К. нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике, *Земский врач*, 2010, № 2, С. 39–44.
17. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, Kitchin E, Lok K, Porteous L, Prince E, Sonuga-Barke E, Warner JO, Stevenson J. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007. Nov 3; 370 (9598): 1560–7.
18. Wolf HT, Hegaard HK, Huusom LD, Pinborg AB. Multivitamin use and adverse birth outcomes in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; pii: S0002-9378(17)30467-2. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.029.



## План научно-практических и научно-образовательных мероприятий на 2017 год

ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии»  
совместно с Министерством здравоохранения Московской области

Октябрь	
31	Научно-практическая конференция «Инфекционно-воспалительные заболевания как фактор риска акушерских осложнений»*
Ноябрь	
09	Междисциплинарная научно-практическая конференция совместно с МОНИКИ «Экстрагенитальные заболевания и беременность»**
24	Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинической практики акушеров-гинекологов»*
24	Школа по ИППП, включая ПВИ «Проблемы ИППП и ПВИ в акушерстве и гинекологии»*

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

\*\*ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.В. Владимирского», г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2



# Чтобы малыш родился здоровым



**ЭЛЕВИТ**  
ПРОНАТАЛЬ

**Элевит Пронаталь показан женщинам репродуктивного  
возраста: планирующим беременность, беременным  
и кормящим**

- **Единственный комплекс, который доказанно снижает риск развития дефектов нервной трубки на 92%<sup>1</sup>**
- **Содержит дозу 800 мкг фолиевой кислоты, подходящую всем женщинам для профилактики ВПР\*<sup>2</sup>**
- **В состав входит 60 мг железа, что рекомендовано ВОЗ для профилактики анемии<sup>3</sup> у матери и гипоксии головного мозга у плода**

**Краткая информация по медицинскому применению препарата ЭЛЕВИТ®ПРОНАТАЛЬ.** Фармакологическое действие. Элевит® Пронаталь представляет собой лекарственный препарат, содержащий 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемент. Количественное содержание витаминов и минералов соответствует дозам, которые рекомендованы к применению в период беременности и грудного вскармливания. **Показания к применению.** Профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Перед применением проконсультируйтесь с врачом. Женщинам на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуется принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет один месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Побочное действие.** Возможны расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (абдоминальная боль, запор, диарея, тошнота, рвота). **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз витамина А, гипервитаминоз витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта врача. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25° С. Срок годности – 2 года.

\* Целевая доза ФК для групп умеренного и высокого риска должна быть дополнена из монопрепарата фолиевой кислоты.

1. Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec;2(6):437-49. 2. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. Москва. 2016. 3. WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.

Реклама L.RU.MKT.CC.11.2016.1532

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

# Рекомендации по профилактике ВПР плода



Доза 800 мкг фолиевой кислоты (ФК) в составе ВМК может быть рекомендована всем женщинам, планирующим беременность\*.

## 3 степени риска развития ДНТ и других фолат-зависимых ВП<sup>2</sup>

Степень риска	Описание	Рекомендованная доза ФК
<b>3</b> <b>Высокий риск</b>	Женщины и их партнеры мужчины, имевшие дефекты нервной трубки, или женщины, у которых ранее отмечались беременности с дефектом нервной трубки.	4 мг фолиевой кислоты, 800 мкг должно быть в составе ВМК (например, Элевит Пронаталь +3,2 мг ФК).
<b>2</b> <b>Умеренный риск</b>	Алиментарные ограничения, в том числе недостаточное потребление фруктов. Персональный или семейный анамнез ВПР. Ожирение и сахарный диабет 1 или 2 типа. Болезни ЖКТ, почек, печени, алкоголизм, курение.	До 1 мг фолиевой кислоты, 800 мкг должно быть в составе ВМК (например, Элевит Пронаталь +200 мкг ФК).
<b>1</b> <b>Низкий риск</b>	Женщины и их партнеры мужчины без персонального или семейного анамнеза угрозы развития ВПР.	400 мкг – 800 мкг фолиевой кислоты (лучше в составе ВМК, например, Элевит Пронаталь).

ВП — врожденные пороки  
ВПР — врожденные пороки развития  
ДНТ — дефект нервной трубки  
ВМК — витаминно-минеральный комплекс  
ФК — фолиевая кислота

\* Целевая доза ФК для групп умеренного и высокого риска должна быть дополнена монопрепаратом фолиевой кислоты.

  
**ЭЛЕВИТ**  
ПРОНАТАЛЬ

# Артериальная гипертензия и беременность

С. Р. Мравян, д.м.н., проф.

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

## Hypertension and pregnancy

S. R. Mravyan

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

### Резюме

В статье освещены современные взгляды на прогноз артериальной гипертензии (АГ) у беременных. Особое внимание уделено патогенезу преэклампсии (ПЭ), являющейся мультисистемным синдромом и развивающейся после 20-й недели гестации. Критерии преэклампсии остаются неуточненными и различаются в рекомендациях ряда обществ акушеров и гинекологов. В статье отмечены современные лабораторные критерии преэклампсии — маркеры ангиогенеза (плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1). Определение их является высокочувствительным и специфичным показателем прогноза этого грозного осложнения. С тяжестью ПЭ у беременных также коррелирует увеличение содержания гомоцистеина в плазме крови. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) является объективным методом диагностики АГ у беременных, позволяющим дифференцировать АГ «белого халата» от других форм заболевания. Важными критериями преэклампсии могут быть показатели СМАД: гипербарический индекс, пульсовое давление, циркадная вариация артериального давления, ночное повышение АД, а также брадиистолический тип кривой. Абсолютно безопасным препаратом для лечения АГ у беременных является допегит, однако эффективность его крайне невелика, в том числе при использовании в высоких дозировках. Хорошим антигипертензивным эффектом обладают антагонисты кальция и  $\beta$ -адреноблокаторы, причем положительное действие последних часто превышает возможные побочные действия. Автором подчеркивается необходимость проведения дополнительных исследований по этой проблеме.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, патогенез, беременность, суточное мониторирование артериального давления, лечение.

### Summary

The article describes modern views on the prognosis of arterial hypertension (AH) in pregnant women. Special attention is paid to the pathogenesis of preeclampsia (PE), which is a multisystem syndrome developing after 20 weeks of gestation. Criteria of preeclampsia remain unspecified and vary the recommendations of a number of societies of obstetricians and gynecologists. The article stresses modern laboratory criteria of preeclampsia markers of angiogenic (placental growth factor and fms-like tyrosine kinase-1). The definition is highly sensitive and specific indicator of prognosis of this serious complication. The content of homocysteine in plasma is correlated with the severity of PE. 24-hour ambulatory blood pressure measurement (ABPM) is an objective method of diagnosis of hypertension in pregnancy, allowing to differentiate 'white coat' hypertension from other forms of the disease. Important criteria of preeclampsia may be the ABPM parameters: hyperbaric index, pulse pressure, circadian variation of blood pressure, sleep hypertension, as well as bradi-diastolic curve type. Completely safe drug for the treatment of hypertension in pregnant women is dopegit, however, the effectiveness is very small, in particular when used in high dosages. Good antihypertensive effect have calcium antagonists and  $\beta$ -blockers, and positive action of the latter often exceeds the possible side effects. The author emphasizes the need for additional research of this problem.

Key words: arterial hypertension, pathogenesis, pregnancy, 24-hour ambulatory blood pressure measurement, treatment.

Артериальной гипертензией (АГ) определяется состояние, при котором в результате повторных измерений артериального давления (АД) цифры систолического АД составляют 140 мм рт. ст. и более и (или) диастолического равным или более 90 мм рт. ст.

АГ отмечается у 10% беременных, а также является важным фактором материнской и неонатальной заболеваемости и смертности. Около 15–18% случаев материнской смертности в мире связаны с развитием АГ, что составляет от 62 до 77 тысяч смертей в год [1–5]. Частота АГ в последние годы увеличивается в связи с ростом количества беременных женщин старшего возраста и «эпидемией» ожирения [5]. Диагноз данного заболевания необходимо подтвердить определением повышенного АД как минимум при двух измерениях и в течение не менее четырех часов.

Осложнениями беременности у женщин с АГ могут быть: фетоплацентарная недостаточность, высокая перинатальная смертность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острая почечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, эклампсия, экламптическая кома, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), кровоизлияние в мозг. Кроме того, для женщин с развитием преэклампсии (ПЭ) и эклампсии увеличение риска таких серьезных осложнений, как отек легких, отслойка плаценты, аспирационная пневмония, почечная и печеночная недостаточность, ДВС-синдром и инсульт, возрастает до 25 раз [6]. Отдаленные последствия АГ у беременных включают повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, цереброваску-

лярных заболеваний, заболеваний периферических артерий, венозной тромбоэмболии, а также почечных и неврологических осложнений.

Гипертензивные состояния при беременности представлены группой заболеваний, существующих до беременности или развившихся непосредственно в связи с беременностью. Выделяют четыре основные формы АГ: артериальная гипертензия, имевшаяся до беременности (гипертензивная болезнь или симптоматическая АГ), гестационная артериальная гипертензия; артериальная гипертензия, имевшаяся до беременности и сочетающаяся с гестационной гипертензией и протеинурией, а также неклассифицируемая артериальная гипертензия [7].

Артериальная гипертензия, имевшаяся до беременности, определяется при уровне АД выше 140 / 90 мм рт. ст. до гестации или в течение первых 20

недель таковой, при этом после родов АД не нормализуется. АГ, диагностированная после 20-й недели беременности и не исчезнувшая спустя 12 недель после родов, также относится к данной категории.

Гестационной артериальной гипертензией (ГАГ) определяют состояние, индуцированное беременностью и проявляющееся повышением АД во второй ее половине (с 20-й недели). После родов в течение 12 недель у пациенток с ГАГ АД возвращается к нормальному уровню. Если спустя 12 недель после родов АД сохраняется повышенным, то следует думать о симптоматической АГ или гипертонической болезни ГБ. ГАГ осложняет около 6% беременностей.

Если АД впервые измеряют после 20 недель беременности и выявляют АГ (сопровождающуюся или не сопровождающуюся системными проявлениями), то ее расценивают как неклассифицируемую. В таких случаях необходимо продолжать контроль АД в течение 42 дней после родов и в более поздние сроки.

Преэклампсия (ПЭ) определяется как мультисистемный синдром, развивающийся после 20-й недели гестации и характеризующийся артериальной гипертензией матери с участием одного или нескольких других систем органов плода. Фетоплацентарные осложнения, соответствующие критериям ПЭ, дискутируются и включают в себя синдром задержки роста плода (Акушерское медицинское общество Австралии и Новой Зеландии, Акушерское и гинекологическое общество Канады, Американское общество акушеров и гинекологов и др.), нарушение частоты сокращений сердца плода, маловодие, отсутствие или обратный диастолический кровоток при доплерометрии плода (Акушерское и гинекологическое общество Канады), отслойка плаценты (Акушерское и гинекологическое общество Канады, Акушерское медицинское общество Австралии и Новой Зеландии). ПЭ также характеризуется наличием протеинурии, более или равной 0,3 г в сутки (или более 6 мг/дл). Необходимо отметить, что большинством акушерских

сообществ протеинурия не рассматривается в качестве обязательного критерия диагностики ПЭ [5].

Этиопатогенез ПЭ окончательно неясен. Считают, что основными патогенетическими механизмами развития ПЭ служат нарушение инвазии трофобласта, наличие дефектов гестационной перестройки спиральных артерий, кровоснабжающих плаценту, что приводит к ухудшению плацентарной перфузии и появлению факторов, являющихся причиной широкого распространенной эндотелиальной дисфункции с полиорганными системными появлениями. В результате гипоксии в плаценте отмечается формирование окислительного стресса с выходом ряда плацентарных факторов (плацентарного фактора роста), антител к ангиотензину-1 и провоспалительных цитокинов (опухолевый некротический фактор и др.) [8, 9 и др.]. В настоящее время показано, что наиболее чувствительными и специфичными прогностическими показателями преэклампсии являются маркеры ангиогенеза — плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1, представляющая собой антиангиогенный протеин, выполняющий роль мощного ингибитора фактора роста сосудистого эндотелия и плацентарного фактора роста. В случаях, когда впоследствии развивается ПЭ, низкий уровень плацентарного фактора роста наблюдается уже в I триместре, а уровень fms-подобной тирозинкиназы-1 может начать увеличиваться за пять недель до заболевания. При беременности, осложненной задержкой роста плода, в отличие от случаев беременности, осложненной ПЭ, содержание плацентарного фактора роста у матери снижалось, но повышения уровня fms-подобной тирозинкиназы-1 не отмечено. Это подтверждает гипотезу о том, что снижение содержания плацентарного фактора роста при задержке роста плода не связано с избыточным количеством fms-подобной тирозинкиназы-1 [10]. Поскольку уровень плацентарного фактора роста ассоциируется с размерами плаценты, его снижение может отражать плацентарную недостаточность, ведущую к формированию задержки роста плода.

Чувствительность тестов определения fms-подобной тирозинкиназы-1 в отношении прогнозирования ПЭ достигает 89%, а специфичность — 97% [11–13 и др.].

Для пациенток с ПЭ характерно развитие системного ангиоспазма, приводящего к гемоконцентрации и росту общего периферического сопротивления [14]. Определенное значение в патогенезе ПЭ отводят увеличению синтеза гомоцистеина (ГЦ), являющегося промежуточным продуктом синтеза метионина, и эндотелина-1 (Э-1). ГЦ легко окисляется до компонентов гомоцистеиновой кислоты, свободных радикалов супероксидного аниона и перекиси водорода, ведущих к повреждению эндотелия сосудов [15]. Показано увеличение содержания ГЦ у беременных с различными формами артериальной гипертензий, что коррелировало с тяжестью ПЭ [14].

Э-1 является мощным сосудосуживающим пептидом, вырабатываемым эндотелиальными клетками и способствующим их пролиферации, а также сужению сосудов. Действия при ПЭ различных факторов воспаления, альдостерона и ангиотензина усиливают повреждение эндотелиальных клеток [16, 17]. Важным синергетическим эффектом по отношению к Э-1 обладает оксид азота, снижающий тонус гладкомышечных клеток сосудов и препятствующий агрегации и адгезии тромбоцитов [18].

Тяжелая преэклампсия определяется при систолическом АД 160 мм рт. ст. и выше или диастолическом АД 110 мм рт. ст. при двух измерениях в течение четырех часов и нахождении пациентки в условиях постельного режима, а также при наличии тромбоцитопении, нарушении функции печени, прогрессирующей почечной недостаточности, отеке легких или головного мозга, зрительных расстройствах (Акушерское и гинекологическое общество Канады, Американское общество акушеров и гинекологов, Российское кардиологическое общество). Европейское общество кардиологов упоминает об органических признаках тяжелой ПЭ без учета уровня АД.

Эклампсия определяется как один или более приступов судорог, связанный с ПЭ (Акушерское и гинекологическое

общество Канады, Национальное общество Великобритании, Российское кардиологическое общество и др.). Американское общество акушеров и гинекологов считает эклампсией большой судорожный приступ у женщины, который может возникнуть до, во время или после родов. В рекомендациях Европейского общества кардиологов отсутствует определение эклампсии.

Исследования, проведенные в промышленно развитых странах, таких как Норвегия, показывают, что у женщин с ПЭ риск мертворождения выше на 35%, а в менее развитых странах риск мертворождения возрастает двухкратно [19, 20].

### Диагностика АГ

Основным методом диагностики АГ является измерение АД. Диагностировать АД во время беременности следует на основании, по крайней мере, двух повышенных его значений. Необходимо выполнять условия и правила измерения АД: 1) АД измеряют в состоянии покоя (через 10 минут после отдыха) два раза с интервалом в 1–2 минуты; если первые два значения существенно различались, измерения повторяют; 2) плечо пациентки должно находиться на уровне IV–V межреберья. Нижний край стандартной манжеты (ширина 12–13 см, длина 35 см) должен быть на 2 см выше локтевого сгиба. Момент появления первых звуков соответствует I фазе тона Короткова и показывает систолическое АД, диастолическое АД рекомендуют регистрировать в фазу V тона Короткова; 3) АД измеряют на обеих руках; если оно разное, то ориентируются на более высокие значения; 4) у пациенток, страдающих сахарным диабетом, АД необходимо измерять в положении сидя и лежа.

Ценность самостоятельного измерения АД беременными подвергается сомнениям [21].

Обследование с помощью метода суточного мониторирования АД (СМАД) 144 женщин с выявленным стандартным способом повышенным АД в третьем триместре беременности в 29% случаев выявило нормальное среднесуточное АД [22]. По-видимому, в настоящее время именно СМАД

является наиболее объективным методом выявления АГ и контроля эффективности антигипертензивной терапии у беременных, учитывая большее количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов при стандартном измерении АД.

Кроме того, крайне важными в акушерстве являются своевременное начало лечения артериальной гипертензии и безошибочный выбор гипотензивного препарата, поскольку процесс беременности очень скоротечен, и времени на многомесячные оценки клинического эффекта (как в кардиологической практике) в этом случае у врача нет.

При СМАД выявляются более высокие уровни АД у беременных, чем при офисном измерении, что не объясняется двигательной активностью или особенностями гемодинамики во время гестации [23].

М. Ligo и соавт. (2009) оценили прогностическое значение СМАД у беременных с гестационной артериальной гипертензией. Метод позволял лучше по сравнению с обычным измерением АД предсказать вероятность преждевременных родов, результаты СМАД соотносились с длительностью беременности и массой плода. После исключения пациенток с АГ «белого халата» рост пульсового давления более одного стандартного отклонения был связан с повышением риска преждевременных родов на 66%, укорочением срока беременности на две недели и снижением массы плода на 400 г [24]. СМАД является ценным неинвазивным методом для прогноза развития ПЭ у больных с гестационной АГ, при этом отмечают более высокие цифры АД, а исследование целесообразно проводить на ранних сроках беременности [25]. Различия между пациентками с ПЭ и гестационной АГ могут касаться и циркадной вариации систолического и диастолического артериального давления, определяемой во втором и в большей степени в третьем триместрах [26]. Важным критерием дифференциальной диагностики гестационной АГ и ПЭ является гипербарический индекс (ГИ) СМАД, показывающий, в каком проценте времени от общей длительности мониторирования (или

в каком проценте измерений) артериальное давление было выше нормального. Максимальные значения ГИ в каждом триместре для здоровых беременных составляют 15 мм рт. ст. в час и были существенно выше при развитии гестационной АГ или ПЭ [27]. Предсказательная ценность ГИ в отношении развития ПЭ обладает чувствительностью 73% и специфичностью 86%, а в отношении гестационной АГ несколько ниже: 54–77% и 41–78% соответственно [28]. В отношении развития в дальнейшем у беременной любой формы АГ чувствительность ГИ составляет 93% в первом триместре и 99% в третьем триместре. В каждом триместре специфичность этого показателя определяется более 99%. Авторы считают, что определение ГИ у беременных является стабильным, неинвазивным, высокочувствительным и воспроизводимым тестом для раннего выявления развития в последующем АГ [29]. У пациенток с ПЭ чаще встречается ночное повышение АД, что также сопровождается ухудшением перинатальных исходов [30].

Рядом авторов показано, что оценка результатов СМАД, проведенного на ранних сроках беременности у пациенток с нормальным АД, не позволяет предсказать ухудшения в дальнейшем, в том числе развития гестационной АГ [31].

При сахарном диабете I типа повышение систолического АД по результатам СМАД в ночные часы обладало предсказательной ценностью в отношении гестационной АГ с чувствительностью 85% и специфичностью 92% [32].

Проведение СМАД у 1197 беременных с различными формами АГ позволило при определении стойкого снижения частоты сердечных сокращений относительно диастолического АД (так называемый брадидиастолический тип кривой) выявить высокий процент акушерских осложнений (гибель плода, отслойка нормально расположенной плаценты, гестоз тяжелой степени и др.) [33]. Такое снижение ЧСС относительно диастолического АД нередко выявлялось достаточно рано, иногда за 2–4 недели до проявления клинических симптомов

гестоза [34]. Использование предлагаемой классификации суточных кривых АД и частоты сердечных сокращений при обследовании беременных в клинике позволило авторам исключить артериальную гипертензию почти у половины (46,5%) беременных с подозрением на эту патологию и избежать необоснованного назначения гипотензивных средств

Оценивая роль СМАД, применяющегося у беременных уже в течение более 20 лет, М.А. Brown (2014) считает, что регистрируемые при этом цифры АД несколько выше, что объясняется большей суточной физической активностью. Во-вторых, отмечено, что цифры СМАД являются лучшим предиктором в отношении развития ПЭ и синдрома задержки роста плода, однако было бы преждевременно рекомендовать учитывать это в повседневной практике. В третьих, у беременных с ГА или ПЭ часто отмечается ночное повышение АД, но выявление этого факта, по мнению автора, не оказывает влияния на врачебные действия, в том числе на решение о сроках родоразрешения. В четвертых, у работающих пациенток обнаружены более высокие цифры АД, чем у неработающих, однако эти данные не свидетельствуют о том, что снижение физической активности поможет предотвратить ГА или ПЭ. В пятых, самое существенное значение СМАД отводится дифференциальной диагностике между эссенциальной АГ и АГ «белого халата» на ранних сроках беременности. В последней группе использование гипотензивных препаратов считается не обязательным, однако среди этих пациенток отмечается более высокий уровень ПЭ. В шестых, развитие ПЭ связано с большим риском сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем, а проведение у них СМАД через несколько лет после родов выявляет большие цифры АД и большую склонность к развитию метаболического синдрома, чем у здоровых женщин [35].

### Лечение АГ

До сих пор неясны целевые цифры АД у беременных с АГ различного генеза. Если у небеременных пациентов хорошо известны целевые уровни ар-

териального давления при проведении антигипертензивной терапии, которые определяются частотой осложнений АГ, минимальной при оптимальных цифрах АД (ниже 120 / 80 мм рт. ст.), то рекомендации к ее проведению у беременных весьма diskutabelны. Большинство исследователей рекомендуют начинать антигипертензивную терапию у беременных с диастолическим давлением выше 110 мм рт. ст. [36, 37]. Ряд авторов в качестве показаний к началу антигипертензивной терапии рассматривают более высокие цифры АД (более 170 / 110 мм рт. ст.). [38]. Существует диаметрально противоположное мнение о том, что лечение АГ у беременных маскирует картину гестоза, а нормальные цифры АГ создают картину ложного благополучия [39, 40]; проводимая терапия ухудшает маточно-плацентарный кровоток, снижает массу плода [41].

Относительно необходимости соблюдения постельного режима при АГ у беременных не существует общепринятого консенсуса. Неизвестно, какую продолжительность должны иметь эти периоды. Госпитализация на весь период беременности с соблюдением строгого постельного режима не подтвердила свою эффективность по сравнению с режимом амбулаторного наблюдения и нормальной активностью в домашних условиях в лечении непротеинурической гипертензии.

В соответствии с рекомендациями ВНОК (2010), рабочей группы по лечению АГ Европейского общества кардиологов (2007), а также рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных (2011) в настоящее время для лечения АГ в период беременности используют три группы препаратов, отвечающих критериям фармакотерапии в период беременности: препараты центрального действия (метилдопа), антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда (нифедипин длительного действия), кардиоселективные β-адреноблокаторы (β-АБ) (метопролол сукцинат, бисопролол). Комбинированная терапия проводится в случае неэффективности

монотерапии в максимальной дозе. Рациональной комбинацией является сочетание нифедипина длительного действия и β-АБ, при неэффективности такой комбинации возможно присоединение гидрохлортиазида в малых дозах (6,5–25,0 мг в сутки).

Препаратом первого выбора для лечения АГ у беременных является метилдопа (Допегит) в дозе 250 мг 2–3 раза в сутки, при необходимости возможно постепенное увеличение до максимальной дозы 3 г в сутки. Метилдопа является α-агонистом центрального действия, уменьшающим симпатическую активность нервной системы.

Возможно использование блокаторов кальциевых каналов: нифедипина короткого (в дозе 30–60 мг в сутки на один прием) или продленного действия (амлодипин, норваск) (в дозе до 10 мг в сутки на два приема). Нифедипин, который является наиболее изученным из препаратов этой группы, применяемых при беременности, считается достаточно безопасным и эффективным, поэтому может быть с успехом использован, особенно в тех случаях, когда АГ рефрактерна к лечению метилдопой или β-АБ либо имеются противопоказания к названным препаратам.

β-адреноблокаторы также широко применяются при беременности и считаются в целом безопасными и эффективными, что подтверждено рандомизированными исследованиями, хотя на данный момент сведений о преимуществах перед метилдопой не получено. Существует мнение, что β-АБ, назначенные в ранних сроках беременности, в особенности атенолол, могут вызывать задержку роста плода [42, 43], в то время как карведилол не оказывал негативного воздействия [44]. Однако действие атенолола на задержку роста плода прослеживается только при назначении препарата в первом триместре беременности [45]. С другой стороны, эффективность атенолола в плане снижения АД является наиболее высокой [46].

P. von Dadelszen в 2000 году провел мета-анализ клинических исследований по β-АБ и сделал следующие выводы. Задержка внутриутробного развития плода обусловлена не их эф-

фектом, а снижением АД в результате гипотензивной терапии любым препаратом. Все гипотензивные препараты одинаково снижали риск развития тяжелой гипертензии по сравнению с плацебо в два раза. При сравнении различных гипотензивных средств между собой каких-либо преимуществ по влиянию на конечные точки (развитие тяжелой АГ, материнская и перинатальная летальность) не выявлено [47]. Использование β-АБ не сопровождается усилением сократимости матки, увеличением частоты преждевременных родов. Прохождение этих препаратов через кровоток плода не вызывает у него брадикардию, респираторный дистресс-синдром или гипогликемию [48].

Н. Orbach и соавт. (2013) считают, что, наоборот, сама АГ является значительным и независимым фактором риска развития таких тяжелых осложнений, как синдром задержки роста плода и преждевременные роды [49].

Таким образом, АГ у беременных имеет различный патогенез, но отличается существенным влиянием на показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Объективизация повышенных цифр АД с помощью СМАД позволяет не только верифицировать АГ «белого халата», но и выявить ряд показателей, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью в отношении прогноза ПЭ. Подходы к антигипертензивной терапии нуждаются в дальнейшей разработке и конкретизации, а отношение к использованию β-блокаторов, по-видимому, должно быть не столь критичным.

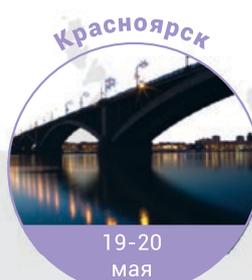
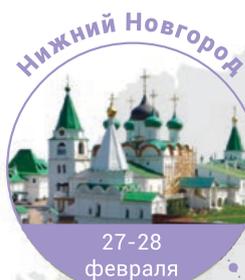
#### Список литературы

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33: 130–137.
- Steegers E. A., von Dadelszen P., Duvekot J. J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010; 376: 631–644.
- Rouse C. E., Eckert L. O., Wylie B. J., Lyell D. J., Jeyabalan A., Kochhar S., McElrath Th. F. and The Brighton Collaboration Preeclampsia Working Group. Hypertensive disorders of pregnancy: Case definitions & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data *Vaccine.* 2016; 34: 6069–6076. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.038.
- Abalos E., Cuesta C., Carroli G., Qureshi Z., Widmer M., Vogel J. P., Souza J. P.; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Bjog* 2014; 121: 14–24. doi: 10.1111/1471-0528.12629.
- Bazzano A. N., Green E., Madison A., Barton A., Gillispie V., Bazzano L. AL Assessment of the quality and content of national and international guidelines on hypertensive disorders of pregnancy using the AGREE II instrument *BMJ Open.* 2016; 6: e009189. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009189.
- Lo J. O., Mission J. F., Caughey A. B. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013; 25: 124–132.
- Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2013; 4: 102 (приложение 1): 6–14.
- Palei A. C.; Spradley F. T., Warrington, J. P.; George E. M., Granger J. P. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: A lesson in integrative physiology. *Acta Physiol.* 2013; 208: 224–233.
- Bakrania B., Duncan J., Warrington J. P., Granger J. P. The Endothelin Type A Receptor as a Potential Therapeutic Target in Preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18. pii: E522. doi: 10.3390/ijms18030522.
- Boucoiran L., Thissier-Levy S., Wu Y., Wei S. Q., Luo Z. C., Delvin E., Fraser W. D., Audibert F.; MIROS Study Group. Risks for Preeclampsia and Small for Gestational Age: Predictive Values of Placental Growth Factor, Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1, and Inhibin A in Singleton and Multiple-Gestation Pregnancies. *Am. J. Perinatol.* 2013; 30: 607–12. doi: 10.1055/s-0032-1329691.
- Verloren S., Herraiz Y., Lapaire O., Schlembach D., Moertl M., Zeisler H., Calda P., Holzgreve W., Galindo A., Engels T., Denk B., Stepan H. The sflt-1/plgf ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am. J. Obst. Gynecol.* 2012; 1; e1–e8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
- Иванец Т. Ю., Алексеева М. А., Логинова Н. С., Колодько В. Г., Насонова Д. М., Хасьянова З. Ш. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкина-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 8: 14–17.
- Серов Е. Н., Кан Н. Е., Тютюник В. Л. Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2016; 6: 5–10.
- Zeng Y., Li M., Chen Y., Wang S. Homocysteine, endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8: 15275–15279.
- Wang X. C., Sun W. T., Yu C. M., Pun S. H., Underwood M. J., He G. W., Yang Q. ER stress mediates homocysteine-induced endothelial dysfunction: Modulation of IKCa and SKCa channels. *Atherosclerosis.* 2015; 242: 191–198. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.021.
- Gao Q., Tang J., Li N., Zhou X., Li Y., Liu Y., Wu J., Yang Y., Shi R., He A., Li X., Zhang Y., Chen J., Zhang L., Sun M., Xu Z. A novel mechanism of angiotensin II-regulated placental vascular tone in the development of hypertension in preeclampsia. *Oncotarget.* 2017 Feb 16. doi: 10.18632/oncotarget.15416 [Epub ahead of print].
- Seremak-Mrozikiewicz A., Barlik M., Perlik M., Kurzawińska G., Drews K. Genetic variability of endothelin-1 system in gestational hypertension and preeclampsia. *Ginekol. Pol.* 2011; 82: 363–370.
- Zhang Z. F., Li B., Chen D. J. Effects of danshen on NO and ET-1 secreted by endothelial cells induced by the serum of pre-eclampsia patients. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2013; 33: 538–540.
- Hutchison J. A., Lisonkova S., Joseph K. S. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25: 391–403.
- Solomon C. G., Greene M. F. Control of hypertension in pregnancy—if some is good, is more worse? *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 475–476.
- Rey E., Pilon F., Boudreault J. Home blood pressure levels in pregnant women with chronic hypertension. *Hypertens. Pregnancy.* 2007; 26: 403–414.
- Bellomo G., Narducci P. L., Rondoni E., Narducci P. L., Rondoni F., Pastorelli G., Stangoni G., Angeli G., Verdecchia P. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999; 282: 1447–1452.
- Churchill D., Beevers D. G. Differences between office and 24-hour ambulatory blood pressure measurement during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1996; 88: 455–461.
- Liro M., Gasowski J., Wydra D., Grodzicki T., Emerich J., Narkiewicz K. Twenty-four-hour and conventional blood pressure components and risk of preterm delivery or neonatal complications in gestational hypertension. *Blood Press.* 2009; 18: 36–43. doi: 10.1080/08037050902836753.
- Davis G. K., Mackenzie C., Brown M. A., Homer C. S., Holt J., McHugh L., Mangos G. Predicting transformation from gestational hypertension to preeclampsia in clinical practice: a possible role for 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens. Pregnancy.* 2007; 26: 77–87.
- Hermida R. C., Ayala D. E., Mojón A., Fernández J. R., Alonso I., Aguilar M. F., Uceda R., Iglesias M. Differences in circadian blood pressure variability during gestation between healthy and complicated pregnancies. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 200–208.
- Hermida R. C., Ayala D. E., Mojón A., Fernández J. R., Silva I., Uceda R., Iglesias M. High sensitivity test for the early diagnosis of gestational hypertension and preeclampsia. IV. Early detection of gestational hypertension and preeclampsia by the computation of a hyperbaric index. *J. Perinat. Med.* 1997; 25: 254–273.
- Vollebregt K. C., Gisolf J., Guelen I., Boer K., van Montfrans G., Wolf H. Limited accuracy of the hyperbaric index, ambulatory blood pressure and sphygmomanometry measurements in predicting gestational hypertension and preeclampsia. *J. Hypertens.* 2010; 28: 127–134. doi: 10.1097/HJH.0b013e-32833266fc.

29. Hermida R. C., Ayala D. E., Fernández J. R., Mojón A., Iglesias M. Reproducibility of the tolerance-hyperbaric test for diagnosing hypertension in pregnancy. *J. Hypertens.* 2004; 22: 565–572.
30. Brown M. A., Davis G. K., McHugh L. The prevalence and clinical significance of nocturnal hypertension in pregnancy. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1437–1444.
31. Ragot S., Denis J., Ayriví P. A., Chanudet X., Ribstein J., Contard S. Can ambulatory arterial blood pressure monitoring taken in the 4th month of pregnancy in normotensive primiparas predict the appearance of a fetomaternal event? Results of a French multicenter study. Report of 170 cases. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 1999; 92: 1145–1149.
32. Flores L., Levy I., Aguilera E., Martinez S., Gomis R., Esmatjes E. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1507–1511.
33. Гурьева В. М., Петрухин В. А., Мравян С. Р., Котов Ю. В. Оптимизация антигипертензивной терапии у беременных с помощью суточного мониторирования артериального давления. *Клиническая медицина.* 2008; 86: 62–66.
34. Гурьева В. М., Логутова Л. С., Котов Ю. Б., Петрухин В. А. Суточный мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений в диагностике гестоза. *Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гин.* 2003; 1; 4–9.
35. Brown M. A. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014; 41: 16–21. doi: 10.1111/1440-1681.12106.
36. Rath W. Treatment of hypertensive diseases in pregnancy—general recommendations and long-term oral therapy. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 1997; 201: 240–246.
37. Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А. Практическое акушерство. М.: Медицина, 1989. с. 109.
38. Magee L. A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2002: Cunningham FG. Common complications of pregnancy: hypertensive disorders in pregnancy.* In: Cunningham FG, editor. *Williams Obstetrics.* Stamford, CT: Appleton and Lange; 1997. Pp. 693–744.
39. Butters L., Kennedy S., Rubin P. C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ* 1990; 301: 587–589.
40. Laupacis A., Sackett D. L., Roberts R. S. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1728–1733.
41. DeCherney A. H., Nathan L. *a Lange medical book. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment.* 9th Edition. McGraw-Hill. 2003. P. 338.
42. Easterling T. R., Brateng D., Schmucker B., Brown Z., Millard S. P. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet. Gynecol.* 1999; 93: 725–33.
43. Xie R. H., Guo Y., Krewski D., Mattison D., Walker M. C., Nerenberg K., Wen S. W. Beta-blockers increase the risk of being born small for gestational age or of being institutionalised during infancy. *BJOG.* 2014; 121: 1090–1096. doi: 10.1111/1471-0528.12678.
44. Tanaka K., Tanaka H., Kamiya C., Katsuragi S., Sawada M., Tsuritani M., Yoshida M., Iwanaga N., Yoshimatsu J., Ikeda T. Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. *Circ. J.* 2016; 80: 2221–2226. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0617.
45. Bayliss H., Churchill D., Beevers M., Beevers D. G. Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for «pharmacological programming» in the first trimester? *Hypertens Pregnancy.* 2002; 21: 161–174.
46. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 1689–1712.
47. von Dadelszen P., Ornstein M. P., Bull S. B., Logan A. G., Koren G., Magee L. A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87–92.
48. Tcherdakoff P., Goupil-Colliard M. Are the theoretical drawbacks of beta-blocker treatment in pregnancy being confirmed? A review of the literature. *J. Pharmacol.* 1983; 14 Suppl 2: 143–150.
49. Orbach H., Matok I., Gorodischer R., Sheiner E., Daniel S., Wiznitzer A., Koren G., Levy A. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208: 301. e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.



## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ 2017



Организаторы:



Конгресс-оператор:

**школароаг.рф**



Контакты:

Екатерина Антонова  
8 (495) 960 21 90 доб. 122  
eantonova@ctogroup.ru

# Новые возможности терапии хронического эндометрита

**В. Е. Балан**, д.м.н., проф.

**В. В. Овчинникова**, к.м.н.

**Е. В. Тихомирова**, к.м.н.

**А. В. Лапина**, врач акушер-гинеколог

**Е. М. Панина**, врач акушер-гинеколог

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

## *New possibilities of chronic endometritis therapy*

V. E. Balan, V. V. Ovchinnikova, E. V. Tikhomirova, A. V. Lapina, E. M. Panina

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

### Резюме

**Хронический эндометрит может быть причиной различных нарушений репродуктивной функции в виде бесплодия, неудачных попыток вспомогательных репродуктивных технологий, привычного невынашивания беременности. Современная диагностика и современная терапия воспалительного процесса в эндометрии являются важным этапом в профилактике репродуктивных потерь.**

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, эндометрий, бесплодие, невынашивание беременности, рекомбинантный интерлейкин-2.

### Summary

**Chronic endometritis can cause different reproductive pathologies as infertility, ART failures and recurrent pregnancy loss. Current diagnostics and the treatment of endometrial inflammation is a serious step in the prevention of reproduction failures.**

**Key words:** chronic endometritis, endometrium, infertility, recurrent pregnancy loss, recombinant interleukin-2.

**Х**ронический эндометрит (ХЭ) — клиничко-морфологический воспалительный синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению его циклической трансформации и рецептивности [9, 15, 16, 17].

Хронический эндометрит (ХЭ) как отдельная нозологическая форма впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра в 1975 году. Это заболевание развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Максимальная частота ХЭ приходится на возрастную группу 26–35 лет, т.е. на наиболее важный возрастной интервал в реализации репродуктивной функции [9, 15, 16, 17, 18].

В 1950–60-х годах, основываясь на знаниях о циклических процессах десквамации и регенерации эндометрия, полагали, что в воспалительный процесс эндометрия вовлекается только его функциональный слой и в связи с этим ставили под сомнение возможность существования ХЭ. Как самостоя-

тельная нозологическая форма ХЭ наиболее детально охарактеризован в 1975 году в работах Б. И. Железнова и Н. Е. Логиновой [4, 7]. Ими было показано, что к постоянным морфологическим признакам ХЭ следует относить очаговую или диффузную инфильтрацию стромы эндометрия преимущественно плазматическими и лимфоидными клетками, а также очаговый фиброз стромы эндометрия, который в некоторых случаях выражался в значительном фиброзировании обширных участков, главным образом, глубоких слоев эндометрия. В воспалительный процесс вовлекается не только функциональный, но и базальный слой слизистой оболочки полости матки, что подтверждает существование ХЭ в качестве самостоятельной нозологической формы. С этого времени ХЭ был введен в Международную статистическую классификацию болезней, травм и причин смерти IX пересмотра (N71. Воспалительные болезни матки, кроме шейки. Включены: эндо- и миометрит, метрит, пиометра, абсцесс матки... N71.1. Хронические воспалительные болезни матки).

ХЭ — морфологический синдром, включающий обязательное наличие плазматических клеток [17], стромального отека и воспалительных лимфоидных инфильтратов [21, 33, 42, 43]. В настоящее время ХЭ рассматривается как клиничко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению его циклической трансформации и рецепторного аппарата [4, 17, 18, 28].

Распространенность ХЭ окончательно не изучена и колеблется от 0,8 до 66% [21, 27, 42, 43], составляя в среднем 15%. По данным А. В. Шуршалиной (2007), доля пациенток с ХЭ среди всех госпитализированных гинекологических больных в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова Минздрава России за 10 лет составляет 1,7–3,3% [17]. Однако по результатам морфологического исследования биоптата эндометрия, эта патология превышает показатели, описанные выше, и составляет от 2,3 до 19,2% [3, 14, 15, 17, 18, 22].

Наиболее высокие показатели распространенности ХЭ отмечены у больных с привычным невынашиванием беременности (ПНБ): 33,5–86,7% [42, 43, 13]. Верификация ХЭ представляет значительные трудности, так как заболевание часто протекает бессимптомно или под маской другой гинекологической патологии. Даже симптоматическое воспаление на уровне эндометрия может оставаться недиагностированным, если не проводится морфологическое исследование соскоба эндометрия [21].

Ведущими факторами риска развития ХЭ остаются инфекционные поражения шейки матки и влагалища, бактериальный вагиноз (БВ), нарушения местного и общего иммунитета, широко используемые внутриматочные вмешательства (искусственные аборт, диагностические выскабливания [ДВ] эндометрия и др.), воспалительные осложнения после родов и абортов [24, 30].

Четкие клинические проявления ХЭ до сих пор не выделены. В 9–38% случаев ХЭ протекает бессимптомно [18, 41, 47] или атипично. При типичном течении заболевания ХЭ сопровождается рядом клинических проявлений: аномальными маточными кровотечениями (АМК), тазовой болью, диспареунией, обильными белями серозного и серозно-гноевидного характера [13, 28, 30, 33]. Ряд авторов в 50–56% случаев отмечают болевой синдром [30, 33]. Однако перечисленные симптомы не специфичны, так как могут встречаться при различной гинекологической патологии. Особую роль ХЭ играет в генезе бесплодия, невынашивания беременности, преждевременных родов. Отмечено, что в программах ЭКО имплантация у пациенток с ХЭ ниже, чем в контрольной группе [19, 39, 40, 42, 43].

Согласно традиционным взглядам, пусковым механизмом развития ХЭ является персистенция в эндометрии условно патогенных аэробно-анаэробных микроорганизмов, частота выявления которых при морфологически подтвержденном ХЭ достигает 58,0–77,5% [13, 25, 26, 41].

При этом абсолютные патогены крайне редко достигают верхнего отдела полового тракта [26, 41], что связано с ранней их диагностикой и своевременным эффективным лечением.

В настоящее время сформировались два диаметрально противоположных взгляда на роль инфекционного фактора в генезе ХЭ.

Дискутируется вопрос о стерильности полости матки у здоровых женщин. Часть авторов полагают, что слизистая оболочка полости матки у небеременных женщин является стерильной [20, 44, 46, 49]. Сторонники другой точки зрения считают, что слизистая оболочка матки не может быть стерильной, так как она непрерывно подвергается воздействию различных микроорганизмов из нижних отделов полового тракта [31].

В настоящее время ведущую роль в генезе заболевания отводят условно патогенным микроорганизмам (УПМ): факультативным и облигатно-анаэробным микроорганизмам, а также микроаэрофилам.

На начальном этапе воспаления происходит активация нейтрофилов и макрофагов, увеличивается синтез цитокинов, активных форм кислорода перекиси водорода, происходит дегградация внеклеточного матрикса протеолитическими ферментами. Нарушение микроциркуляции и склеротические процессы в зоне повреждения приводят к развитию ишемии и гипоксии ткани, что, в свою очередь, активизирует процессы склерозирования и ангиогенеза [9]. Длительная антигенная стимуляция иммунной системы приводит к развитию аутоиммунных реакций, что еще больше усугубляет повреждение тканей [9]. При хронизации процесса увеличивается экспрессия хемокинов CXCL1, CXCL13 и молекул адгезии (селектин Е), под воздействием чего происходит миграция В-лимфоцитов из кровотока и их дифференцировка *in situ* в плазматические клетки [7]. При хроническом эндометрите повышается активность матриксных металлопротеиназ, а также изменяется локальная экспрессия эстрогеновых

и прогестероновых рецепторов в эндометрии, что вносит свою лепту в характерные для данного состояния репродуктивные нарушения [21].

Первой линией защиты от инфицирования являются эффекторы врожденного иммунитета, обеспечивающие своевременное выявление чужеродных инфекционных агентов и их быструю элиминацию за счет формирования локальной воспалительной реакции с последующей репарацией поврежденной ткани, что необходимо для предотвращения генерализации инфекции [37].

Длительная микробная инвазия в эндометрии вызывает резкий клеточный дисбаланс: увеличенное содержание киллерных клеток, снижение Т-супрессоров, изменение соотношения между провоспалительными и регуляторными цитокинами [17, 35, 36]. Интересной является роль интерлейкинов вообще и интерлейкина-2, особенно в реализации воспалительного процесса. Интерлейкин-2 (Interleukin-2, IL-2) — белок, который является ростовым фактором лимфоцитов, стимулирующим их пролиферацию, и медиатором иммунитета. Интерлейкин-2 играет центральную роль в регуляции клеточного иммунитета. Он вырабатывается активированными CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами, Т- и В-клетками, лейкоцитарными клетками, лимфоцитарными активированными киллер-клетками и натуральными киллер-клетками. Интерлейкин-2 вызывает антигенную неспецифическую пролиферацию всех популяций Т-лимфоцитов и является фактором роста киллерных клеток, поэтому играет большую роль в противоопухолевом и трансплантационном иммунитете. Биологическая функция IL-2 заключается в стимуляции пролиферации Т-лимфоцитов, индукции синтеза ими гамма-интерферона, обеспечении их дифференцировки. Совместно с гамма-интерфероном он усиливает секрецию IgM и Ig G. Это позволяет усилить защиту организма от инфекционных заболеваний путем запуска только тех клеток, которые активны в отношении микроорганизмов и вирусов.

## Лечение хронического эндометрита

Большинство отечественных ученых сходятся во мнении о целесообразности проведения комплексной двухэтапной терапии ХЭ [3, 10, 11, 12, 14, 18]. Первый этап заключается в элиминации инфекционного агента из эндометрия, что достигается назначением антибиотиков широкого спектра действия, главным образом направленных против УПМ.

В отечественной литературе представлены исследования, в которых совместно с комплексной терапией (АБ, гормональная терапия, антиагреганты, НПВС) назначался препарат, созданный на основе гиалуроновой кислоты для инактивации активных форм кислорода и других свободных радикалов, хелатирования (связывания) и удаления из очага воспаления активных ионов железа, снижения избыточного синтеза провоспалительных цитокинов [6, 15]. В данных работах показаны купирование клинических симптомов ХЭ, нормализация ультразвуковой картины эндометрия у этой категории пациенток в сравнении с больными, получавшими традиционную терапию. Однако эффект лечения не подтверждался морфологическим исследованием. В последние годы появились теоретические предпосылки для использования НПВС в качестве монотерапии при различных поражениях эндометрия. В культуре клеток показано, что при воздействии НПВС на эндометрий без признаков воспаления ингибируется пролиферация эндометриальных клеток за счет индуцирования процессов апоптоза [29, 32].

В отдельных экспериментальных и клинических исследованиях было продемонстрировано, что комбинация АБ-препаратов с НПВС способствует повышению эффективности лечения ХЭ [38, 45], сопоставимой с использованием сочетания кортикостероидов и противомикробных средств. Несмотря на использование современных схем АБ-терапии, согласно рекомендациям CDC 2015 года при ХЭ не всегда удается достичь полного излечения. Неудачи применения антибиотиков могут быть

связаны с устойчивостью возбудителей к назначаемым препаратам, формированием бактериальных биопленок на эндометрии, назначением АБ-препаратов без учета видовой принадлежности возбудителя, а также нарушением всасывания.

На втором этапе лечебные мероприятия при ХЭ направлены на восстановление морфофункционального потенциала эндометрия: устранение вторичных повреждений, завершение регенерации, восстановление локальной гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Для этой цели предложены различные варианты гормональной, противовоспалительной (стероидные, нестероидные противовоспалительные средства и др.), метаболической (антиагреганты, антигипоксанты, иммуномодуляторы, фибринолитики и др.) терапии и физиовоздействия в зависимости от степени выраженности процесса [3, 10, 11, 12, 14, 18]. А. В. Шуршалиной и соавт. показано, что при назначении пациенткам с ХЭ только АБ-препаратов в 57% случаев отмечается нормализация гистологической картины эндометрия, а при комплексном подходе к лечению (применение АБ-препаратов совместно с метаболической терапией и физиолечением) данный показатель составляет 85,7% [8, 12]. Восстановление локальной гемодинамики является первоочередной задачей второго этапа лечения для адекватного поступления лекарственных средств в эндометрий и в последующем для устранения вторичных структурно-функциональных нарушений в слизистой оболочке матки. При хроническом воспалении развивается гиперплазия соединительной ткани (фиброз), отграничивающая очаг воспаления от окружающих нормальных структур эндометрия. В результате фиброза стромы эндометрия формируются внутриматочные синехии различной степени выраженности, приводящие к полной облитерации полости матки — синдрому Ашермана [14, 15]. Для подавления цитокинового каскада и воспалительного процесса, в це-

лом индуцированных главным образом продукцией IL-1 $\beta$ , целесообразно блокировать синтез простагландинов и тромбксана, что, в свою очередь, является профилактической мерой формирования фиброобразования и склерозирования ткани, а также потери органом его функции [5, 34]. Наиболее эффективным методом лечения синдрома Ашермана является гистерорезектоскопия [23, 48].

Вместе с тем, несмотря на многочисленные исследования, единого алгоритма лечения ХЭ на сегодняшний день не существует, что, видимо, связано с разнообразием его этиопатогенетических механизмов. Не вызывает сомнения необходимость двухэтапной тактики терапии хронического воспалительного процесса, но также очевидна и необходимость включения в протокол ведения иммуномоделирующей терапии. Подавляющее большинство исследований, посвященных этому вопросу, являются клиническими или поисковыми. Конечно, самым важным в оценке эффективности любой терапии хронического эндометрита является патоморфологическая его оценка до и после проведенного курса лечения.

Большой интерес представляет попытка введения в комплекс второго этапа лечения Ронколейкина® — полного структурного и функционального аналога эндогенного IL-2, фактора неспецифической противовирусной и антибактериальной защиты и медиатора межклеточного взаимодействия при реализации Th1-типа иммунного ответа [27]. Предполагая возможность использования rIL-2 в терапии хронического эндометрита, важно подчеркнуть, что препарат приводит к восстановлению количественного состава иммунокомпетентных клеток на уровне клеток-предшественников, нормализации функционально-метаболического статуса иммунокомпетентных клеток, усилению секреции иммуноглобулинов, повышению устойчивости к процессам апоптоза [1]. Важными преимуществами применения rIL-2 являются хорошая растворимость

в биологических жидкостях, высокая биодоступность, хорошая сочетаемость с препаратами, используемыми для лечения инфекционных воспалительных заболеваний, что обеспечивает эффект синергизма [1]. IL-2 влияет на активацию, пролиферацию и дифференцировку НК-клеток, хелперных и цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, моноцитов. Регулирует баланс Th1 и Th2, предохраняет активированные Т-клетки от преждевременной гибели (апоптоза), а также активирует синтез эндогенного интерферона.

IL-2 — центральный регуляторный цитокин иммунного ответа, его снижение вызывает:

- дискоординацию клеточного и гуморального специфического иммунного ответа, чем определяет прогрессивное течение, хронизацию и неблагоприятный исход инфекционных заболеваний;
- нарушение механизмов, отвечающих за прогрессивную пролиферацию эндометрия.

Своевременное восполнение IL-2 при лечении заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии способствует быстрому устранению иммунных дисфункций, что определяет широкое применение Ронколейкина® в акушерстве и гинекологии. Наравне с коррекцией иммунологических нарушений и восстановлением микроциркуляции, уменьшение процессов фиброобразования относится к первоочередным задачам в лечении ХЭ.

Нами проведено пилотное исследование эффективности введения в комплекс метаболической терапии лечения хронического эндометрита (второй этап лечения) Ронколейкина® у 10 пациенток с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. Группу сравнения составили 10 пациенток с невынашиванием беременности, получавших комплексную терапию без Ронколейкина®. Возраст пациенток составил  $32,3 \pm 3,4$  года. У всех больных в анамнезе было от 2 до 4 эпизодов невынашивания беременности в сроках от 7 до 14 недель

беременности. Для определения микробной обсемененности слизистой оболочки полости матки использованы показатели метода ПЦР в реальном времени (по аналогии с тест-системами, используемыми для диагностики микробиоценоза влагалища).

На первом этапе лечения все пациентки получали антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия, главным образом направленными против УПМ. Независимо от тактики ведения пациенток с ХЭ, контроль за эффективностью терапевтических мероприятий должен проводиться не ранее чем через месяц после окончания курса лечения [6, 8, 12].

Всем пациенткам проводилась вакуум-аспирация эндометрия с помощью кюретки *Pipelle de Cornie* до и через месяц после окончания курса лечения.

В результате патоморфологического исследования аспириата эндометрия, полученного до лечения у всех пациенток, установлено наличие воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид лимфоидных фолликулов и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя. В состав их входили плазматические клетки, у двух больных с наиболее длительным течением заболевания определялись очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия.

Гистологическая верификация ХЭ основывалась на современных общепризнанных критериях. При одновременном наличии в строме эндометрия всех морфологических признаков ХЭ ставился диагноз «хронический эндометрит» (полный комплекс ХЭ). В нашем исследовании это две пациентки. У восьми больных выявлены отдельные морфологические признаки, и диагностирована неполная форма заболевания с инфильтрацией и фиброзом [2]. На втором этапе, включающем физиотерапев-

тический комплекс и сосудистую терапию, вводился Ронколейкин® подкожно один раз в сутки по 0,5 мг с интервалом в три дня, курс лечения включал три введения.

Контрольное исследование морфологической картины эндометрия после лечения проведено 20 пациенткам, планировавшим беременность.

Нормализация патоморфологической картины эндометрия установлена у 50% пациенток, не получавших лечение Ронколейкином®. При анализе результатов патоморфологического исследования эндометрия у 10 пациенток, получавших метаболическую терапию в комплексе с Ронколейкином®, нормализация гистологической картины эндометрия достигнута в 80% случаев ( $p = 0,02$ ).

Таким образом, введение в комплекс лечения рекомбинантного IL-2 достоверно уменьшает патоморфологические признаки хронического эндометрита и излечивает 80% больных. Необходимы дальнейшие исследования для доказательства терапевтической значимости Ронколейкина® в лечении хронического эндометрита и восстановления фертильности у этих женщин.

#### Список литературы

1. Бурменская О. В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: дис. ... д-ра мед. наук: 03.03.03 / Бурменская Ольга Владимировна. — М., 2014. — 249 с.
2. Гомболевская Н. А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном возрасте. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2016. Москва. С. 171.
3. Дубницкая Л. В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л. В. Дубницкая, Т. А. Назаренко // *Consilium Medicum*. — 2007. — № 9 (6). — С. 45–52.
4. Железнов Б. И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функция яичников при хроническом эндометрите / Б. И. Железнов, Н. Е. Логинова // *Акушерство и гинекология*. — 1977. — № 4. — С. 3–7.
5. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. — 550 с.
6. Лебедев В. А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В. А. Лебедев, В. М. Пашков, И. А. Клиндухов // *Трудный пациент*. — 2012. — № 5. — С. 30–38.

7. Логинова Н. Е. Диагностика и лечение хронического неспецифического эндометрита: автореф. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Логинова Нина Евгеньевна.— М., 1975.— 23 с.
8. Макаров О. В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О. В. Макаров, Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская.— Москва: ГЕОТАР-медиа, 2007.— 175 с.
9. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: ТриадаХ, 2000.
10. Сидорова И. С. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, А. Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция.— 2010.— № 3.— С. 21–24.
11. Силантьева Е. С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Силантьева Елена Суликовна.— М., 2007.— 257 с.
12. Сухих Г. Т. Хронический эндометрит. Рукво / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина.— Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010.— 64 с.
13. Унанян А. Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий врач.— 2012.— № 11.— С. 35–40.
14. Хронический эндометрит — проблема и решения / А. З. Хашукова [и др.] // Гинекология коллоквиум.— 2012.— № 3.— С. 34–38.
15. Шуршалина А. В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом / А. В. Шуршалина, Л. В. Дубницкая // Рос. вестник акушера-гинеколога.— 2006.— № 1.— С. 36–38.
16. Шуршалина А. В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Шуршалина Анна Владимировна.— М., 2007.— 280. С. 33.
17. Шуршалина А. В. Роль хронического эндометрита в развитии патологии репродуктивной функции / А. В. Шуршалина // Российский медицинский журнал.— 2007.— № 4.— С. 25–27.
18. Adegboyega P. A. Relationship between eosinophils and chronic endometritis / P. A. Adegboyega, Y. Pei, J. McLarty // Hum. Pathol.— 2010.— Vol. 41.— P. 33–37.
19. Ansbacher R. Sterility of the uterine cavity / R. Ansbacher, W. A. Boyson, J. A. Morris // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1967.— Vol. 99.— P. 394–396.
20. Bayer-Garner I. B. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1 / I. B. Bayer-Garner, S. Korourian // Mod. Pathol.— 2001.— Vol. 14.— P. 877–879.
21. Buckley C. H. Biopsy potology of the endometrium / C. H. Buckley, H. Fox // NY: Arnold.— 2002.— 264 p.
22. Changes in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis / N. Malhotra [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet.— 2012.— Vol. 286 (2).— P. 525–530.
23. Chronic endometritis: A combined Histopathologic and clinical Review of cases from 2002 to 2007 / M. Smith [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol.— 2009.— Vol. 29.— P. 44–50.
24. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies E. Cicinelli [et al.] // Fertil. Steril.— 2008.— Vol. 89 (3).— P. 677–684.
25. Chronic Endometritis. Due to Common Bacteria Is Prevalent in Women With Recurrent Miscarriage as Confirmed by Improved Pregnancy Outcome After Antibiotic Treatment / E. Cicinelli [et al.] // Reprod. Sci.— 2014.— Vol. 21 (5). P. 640–647.
26. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilisation / E. B. Johnston-MacAnanny [et al.] // Fertil. Steril.— 2010.— Vol. 93 (2).— P. 437–441.
27. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy / E. Cicinelli [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol.— 2005.— Vol. 12 (6).— P. 514–518 54.
28. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on endometrial epithelial cells from patients with endometriosis / C. Olivares [et al.] // Hum. Reprod.— 2008.— Vol. 23 (12).— P. 2701–2708.
29. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome / L. O. Eckert [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2002.— Vol. 186 (4).— P. 690–695.
30. Espinoza J. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery / J. Espinoza, O. Erez, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2006.— Vol. 194. P. 630–637.
31. Expression and possible role of non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 (NAG-1) in the human endometrium and endometriosis // S. K. Seo [et al.] // Hum. Reprod.— 2010.— Vol. 25 (12).— P. 3043–3049.
32. Greenwood S. M. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations / S. M. Greenwood, J. J. Moran // Obstet. Gynecol.— 1981.— Vol. 58.— P. 176–184.
33. Hawkey C. J. COX-2 inhibitors / C. J. Hawkey // Lancet.— 1999.— Vol. 353.— P. 307–314.
34. Horne A. W. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract / A. W. Horne, S. J. Stock, A. E. King // Reprod.— 2008.— Vol. 135.— P. 739–749.
35. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella [et al.] // Fertil. Steril.— 2014.— Vol. 101 (1).— P. 242–247.
36. Janeway C. A. Innate immune recognition / C. A. Janeway, R. Medzhitov // Annu. Rev. Immunol.— 2002.— Vol. 20.— P. 197–216.
37. Judlin P. G. Pelvic inflammatory diseases / P. G. Judlin, O. Thiebaugeorges // Gynecol. Obstet. Fertil.— 2009.— Vol. 37 (2).— P. 172–82.
38. Kitaya K. Immunohistochemical and clinicopathological characterisation of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // Am. J. Reprod. Immunol.— 2011.— Vol. 66.— P. 410–415.
39. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps / K. Kitaya [et al.] // Hum. Reprod.— 2012.— Vol. 27.— P. 3474–3480.
40. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience / E. Cicinelli [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet.— 2012.— Vol. 285 (5).— P. 1325–1329.
41. Romero R. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? / R. Romero, J. Espinoza, M. Mazor // Fertil. Steril.— 2004.— Vol. 82.— P. 799–804.
42. Sharkey A. M. The endometrium as a cause of implantation failure / A. M. Sharkey, S. K. Smith // Best Practis and Reseach Clin. Obstet. and Gynecol.— 2003.— Vol. 17 (2).— P. 289–307.
43. Sterility of the uterine cavity / B. R. Moller [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand.— 1995.— Vol. 74.— P. 216–219.
44. Systemic antibiotic treatment of clinical endometritis in dairy cows with ceftiofur or two doses of cloprostenol in a 14-d interval / T. B. Kaufmann [et al.] // Anim. Reprod. Sci.— 2010.— Vol. 121 (1–2).— P. 55–62.
45. The association of asymptomatic bacterial vaginosis with upper genital tract infection / B. B. Bennet [et. al.] // Prim. Care Update Ob. Gyns.— 1998.— Vol. 5 (4): 150.
46. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius [et al.] // Hum. Reprod.— 2012.— Vol. 27 (1).— P. 153–158.
47. Total adhesions treated by hysteroscopy: must we stop at two procedures? / H. Fernandez [et al.] // Fertil. Steril.— 2012.— Vol. 98 (4).— P. 980–985.
48. Uterine flora at cesarean and its relationship to postpartum endometritis / D. Sherman [et al.] // Obstet. Gynecol.— 1999.— Vol. 94.— P. 787–791.



# Дополнительные возможности терапии климактерического синдрома

Л. А. Ковалева, к.м.н.

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

## *Additional options for climacteric syndrome treatment*

L. A. Kovalyova

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

### Резюме

В статье представлен обзор литературы, отражающий современные аспекты терминологии климактерия, симптомов климактерического синдрома и возможности его терапии. Рассмотрены показания, противопоказания и свойства менопаузальной гормональной терапии, а также эффективность фитоэстрогенов у женщин в пери- и постменопаузе.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, фитоэстрогены, изофлавоны.

### Summary

The article presents a review of the literature reflecting modern aspects of climacteric terminology, climacteric syndrome symptoms and the possibility of its therapy. The indications, contraindications and properties of menopausal hormone therapy, as well as the effectiveness of phytoestrogens in women in peri- and postmenopausal women, are considered.

Key words: menopause, climacteric syndrome, menopausal hormone therapy, phytoestrogens, isoflavones.

Согласно статистическим данным, численность женщин старше 50 лет в России возросла с 28995 тыс. (2010 г.) до 31072 тыс. человек (2016 г.), а ожидаемая продолжительность жизни женщин повысилась с 72,3 (2000 г.) до 76,7 года (2015 г.) [1]. Эти позитивные тенденции накладывают ответственность на специалистов в области здравоохранения по улучшению состояния здоровья, трудоспособности и физической активности женщин старших возрастных групп.

Проблемы здоровья, связанные с возрастом и дефицитом эстрогенов у женщин, обусловлены как ранними симптомами климактерического синдрома, так и поздними метаболическими нарушениями. Климактерий — естественный период в жизни женщины, однако высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество жизни и превращают этот период в своеобразную болезнь. Фазы климактерия включают менопаузальный переход, менопаузу, перименопаузу и постменопаузу [2, 3].

Под менопаузальным переходом подразумевается период времени от 40–45 лет до менопаузы, в этот период отмечаются снижение и прекра-

шение фертильности, укорачиваются менструальные циклы, продолжительность и выраженность менструации (олигоменорея).

Менопауза — последняя самостоятельная менструация, время которой оценивается ретроспективно через 12 месяцев отсутствия менструации. Возраст менопаузы колеблется от 45 до 55 лет, в среднем у женщин России составляет 51–55 лет. Установлено, что время наступления менопаузы зависит от таких факторов, как социальный статус женщины, характер питания, образ жизни, курение и вес [2, 4].

Период жизни женщины непосредственно перед менопаузой и в течение двух лет после нее называют перименопаузой, он характеризуется перестройкой эндокринных, метаболических процессов, что обуславливает возникновение клинических проявлений сниженного уровня половых гормонов. Постменопауза — время жизни женщины после наступления последней менструации.

Климактерический синдром — симптомокомплекс вегетососудистых, психоэмоциональных и обменно-эндокринных расстройств, развивающийся в процессе биологической трансформации организ-

ма в условиях дефицита половых стероидов. Климактерический синдром встречается у 50–85% женщин. На частоту и выраженность симптомов оказывают влияние генетические, географические, социально-экономические факторы, уровень образования, индекс массы тела, особенности питания, диетические привычки, злоупотребление кофе и алкоголем, курение, психологический тип личности [5].

Наиболее ранним и ярким симптомом климактерического синдрома являются приливы, обусловленные реакцией нейрональных систем головного мозга на дефицит эстрогенов. Распространенность приливов в Европе составляет 70–80%, в Китае — 18–35%, в Японии — 10–20% случаев. Показано, что только у 30% женщин приливы кратковременны и купируются самостоятельно, до 50% женщин отмечают появление приливов в течение пяти лет после менопаузы, среди них в 20% случаев климактерический синдром протекает крайне тяжело и приводит к снижению трудоспособности и качества жизни. У 20% женщин приливы остаются в течение 15 и более лет, а у 10–20% женщин сохраняются практически

всю жизнь [2, 6, 8]. Помимо приливов жара и потливости, пациентки в перименопаузе могут предъявлять жалобы на нервозность, сердцебиение, нарушения сна и внимания, депрессии, головные боли, боли в суставах, парестезии, формикации и пр. К атипическим формам климактерического синдрома относят развитие климактерической кардиомиопатии (миокардиодистрофии) и панические атаки.

К поздним симптомам, обусловленным длительным дефицитом половых гормонов, относятся следующие метаболические нарушения:

- центральное, абдоминальное отложение жира;
- инсулинрезистентность и риск сахарного диабета второго типа;
- сердечно-сосудистые заболевания и дисфункция эндотелия;
- повышение общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП-ХС и снижение ЛПВП-ХС;
- скелетно-мышечные заболевания;
- ускорение потери костной ткани (остеопения, остеопороз, риск переломов);
- генитоуринарный синдром менопаузы (атрофический вагинит, различные виды нарушений мочеиспускания: поллакиурия, ноктурия, urgency, недержание мочи) [2].

«Золотым стандартом» в лечении климактерических нарушений является менопаузальная гормональная терапия, эффективность которой подтверждена многочисленными исследованиями [3, 5, 7, 8]. Согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе, менопаузальная гормональная терапия патогенетически обоснована и представлена в качестве первой линии для симптомов климактерического синдрома при отсутствии противопоказаний.

Показаниями к назначению гормонотерапии являются:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- профилактика и лечение постменопаузального остеопороза;
- преждевременная менопауза;
- овариоэктомия в любом возрасте;

- симптомы урогенитальной атрофии;
- сексуальная дисфункция;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии и мышечные боли [2, 5, 7].

Результаты проведенного систематического обзора выявили снижение частоты приливов на 75% у пациенток, проходящих системную гормональную терапию. Помимо этого, анализ с учетом доказательной медицины продолжительных исследований (в течение 10 и более лет) подтвердил следующие положительные свойства менопаузальной гормональной терапии для женщин моложе 60 лет и длительностью менопаузы менее 10 лет:

- купирование симптомов климактерического синдрома (категория А);
- нивелирование симптомов урогенитальных расстройств и гиперактивного мочевого пузыря (категория А);
- улучшение течения сахарного диабета второго типа (категория В);
- снижение переломов на 40–50% (категория А);
- снижение общей смертности на 30–40% (категория А);
- благоприятный эффект на структурное содержание коллагена (кожа, межпозвоночные диски, суставы) (категория В);
- снижение частоты ишемической болезни сердца (категория В);
- снижение частоты колоректального рака (категория А) [2, 5, 7].

Таким образом, преимущество использования менопаузальной гормональной терапии у пациенток с климактерическим синдромом в перименопаузе и ранней постменопаузе не вызывает сомнений. Однако существуют ряд противопоказаний к назначению данного вида лечения. К противопоказаниям относятся:

- рак молочных желез в анамнезе, в настоящее время или в период диагностики;
- наличие или подозрение на эстроген-зависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия);
- кровотечения из половых путей неясной этиологии;

- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- венозная тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия);
- активная или недавняя артериальная тромбоэмболическая болезнь (инфаркт, инсульт);
- нелеченная артериальная гипертензия;
- заболевания печени в стадии обострения;
- кожная порфирия.

Помимо этого, выделяют специальные состояния, когда вопрос назначения гормональной терапии решается индивидуально при необходимом условии постоянного динамического наблюдения за пациенткой. Эти состояния включают наличие миомы матки, эндометриоза, семейной гипертриглицеридемии, желчекаменной болезни, эпилепсии, факторов риска рака молочной железы.

Немаловажными факторами при выборе метода лечения являются компетентность врача, предпочтение и убежденность пациентки, а также комплаентность терапии.

При невозможности проведения менопаузальной гормональной терапии у пациенток с климактерическим синдромом рекомендуются альтернативные методы коррекции, включающие фитострогены, фитогормоны, селективные эстроген-рецепторные модуляторы, антидепрессанты, седативные средства [6, 8].

Фитострогены — вещества растительного происхождения, структурно и функционально близкие эстрадиолу, что позволяет им связываться с рецепторами эстрогенов, но в 100–1000 раз слабее. Таким образом, фитострогены обладают сходным с гормонотерапией механизмом действия, но не вызывают отрицательных побочных влияний главным образом на пролиферативную активность в мио- и эндометрии, молочной железе и повышения тромбогенного потенциала крови [5, 7].

К основным классам фитострогенов относят изофлавоны (генистеин, дайдзеин, биоханин, формонетин), которые содержатся в соевых бобах

Таблица 1  
Общая характеристика 15 исследований, включенных в мета-анализ

Первый автор (год публикации)	Число женщин	Критерии включения	Терапия (комплекс, суточная доза)	Период терапии, месяцев	Возраст, лет	
					Плацебо	Фитоэстроген
Aso (2012) Atkinson (2004)	160 205	Постменопауза Маммографические модели Wolf2 P2 или DY	S(-) эквол, 5 мг Изофлавоны	3 12	53,9 (3,4) 55,2 (4,9)	53,2 (3,6) 55,1 (4,7)
Cancellieri (2007) Del Giorno (2010) Ferrari (2009)	142 120 180	Постменопауза Постменопауза Минимум 5 умеренных или тяжелых приливов за последние 7 дней до включения в исследование	Изофлавоны, 72 мг Клевер, 40 мг Изофлавоны, 80 мг	6 12 3	54,4 (4,2) 55,14 (4,97) 54,9 (4,6)	54,1 (5,2) 55,78 (4,93) 53,4 (4,3)
Han 2002 Lewis 2006	80 99	Менопауза от 12 месяцев Естественная менопауза с последними менструациями 1–8 лет до включения в исследование	Изофлавоны, 100 мг Изофлавоны, 42 мг	4 4	49,0 (1,3) 52,9 (3,6)	48,0 (1,1) 53,3 (3,1)
Nahas (2007)	80	Постменопауза	Изофлавоны, 100 мг	10	56,2 (7,7)	55,1 (6,0)
Penotti (2003) Petri Nahas (2004)	62 50	Постменопауза Менопауза	Изофлавоны, 36 мг Изофлавоны, 60 мг	6 6	52,5 (2,3) 52,9 (5,11)	52,5 (2,5) 53,7 (54,5)
Riesco (2011) Sammartino (2006)	56 80	Постменопауза Постменопауза	Изофлавоны, 25 мг Изофлавоны, 60 мг; Изофлавоны, 100 мг	6 3	58,3 (5,84) 50,6 (1,75)	60,1 (3,67) 50,9 (1,85)
Tice (2003)	252	Менопауза; возраст 45–60 лет; минимум 35 приливов в неделю	Изофлавоны, 82 мг (Promensil); Изофлавоны, 57 мг (Rimostil)	3	52,3 (3,4)	52,3 (2,9)
Van de Weijer (2002)	30	Постменопауза	Изофлавоны, 82 мг	3	52,5 (5,2)	54,2 (7,4)
Van Patten (2002)	157	Постменопауза и рак молочной железы	Изофлавоны, 90 мг	3	54,9 (6,5)	55,5 (6,3)

и клевере. В зерновых и масличных культурах выделены лигнаны (энтеролактон, энтеродиол), в клевере и люцерне — куместаны (куместрол). Изофлавоноиды, метаболизируясь в организме, оказывают эстрогеноподобное действие, которое проявляется в снижении частоты приливов, потливости, головных болей. При длительном приеме изофлавонов доказан их гиполипидемический эффект.

Сравнительно недавно опубликованы интересные данные мета-анализа и систематического обзора по оценке эффективности фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома [9]. После строгого отбора авторы включили в анализ 15 полноценных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (всего рассматривались 543 исследования). В общей сложности в исследованиях принимали участие 1753 женщины в пери- и постменопаузе с симптомами климактерического синдрома. Возраст женщин в группе, принимающей фитоэстрогены, составил 48,0–60,1 года, в группе плаце-

бо — 49,0–58,3 года. Рекомендуемая доза изофлавонов в различных исследованиях варьировала от 5 до 100 мг в сутки, продолжительность приема — от 3 до 12 месяцев (табл. 1).

В результате мета-анализа была установлена статистически значимая эффективность фитоэстрогенов в снижении частоты и выраженности приливов по сравнению с плацебо (табл. 2).

Не менее интересные данные выявлены при анализе 115 научных публикаций по оценке влияния изофлавонов на симптомы урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе [10]. Доказан статистически значимый положительный эффект изофлавонов (в составе вагинального геля) на симптомы диспареунии и вагинальной сухости по сравнению с плацебо. В одном исследовании эффективность изофлавонов приближалась к таковой у локальных эстрогенов (при использовании 0,3 мг эстриола в день).

Поливитаминовый продукт Доппельгерц® актив Менопауза (Германия) содержит сбалансиро-

ванный комплекс, включающий фитоэстрогены. В состав одной таблетки входят активные вещества: изофлавоны сои — 50 мг, витамин В<sub>1</sub> — 1,4 мг, витамин В<sub>2</sub> — 1,6 мг, витамин В<sub>6</sub> — 2,0 мг, витамин В<sub>12</sub> — 3,0 мкг, биотин — 150 мкг, витамин D<sub>3</sub> — 5 мкг, фолиевая кислота — 400 мкг, кальций — 500 мг.

Значение ежедневного потребления витамина D, способствующего поддержанию минеральной плотности костной ткани, доказано многочисленными исследованиями [11]. Витамины группы В и фолиевая кислота улучшают усвоение ненасыщенных жирных кислот и кальция, оказывают профилактическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях, остеопорозе и климактерическом синдроме.

Учитывая состав продукта Доппельгерц® актив Менопауза, его длительное применение по одной таблетке в сутки оправданно в качестве профилактики и в составе комплексной терапии климактерического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе.

Таблица 2

## Оценка эффективности приема фитоэстрогенов у пациенток с приливами

**A**

Первый автор (год публикации)	Размеры образцов	Средняя разница (ДИ: 95%)	P	График мета-анализа для средней разницы (ДИ: 95%)	Относительный вес	
Aso T (2012)	60 и 66	0,90 (0,24; 1,56)	0,008		14,88	
Atkinson C (2004)	103 и 102	-0,10 (-0,64; 0,44)	0,714		15,79	
Ferrari A (2009)	94 и 82	1,10 (0,03; 2,17)	0,044		11,77	
Lewis JE (2006)	33 и 33	-0,22 (-1,55; 1,11)	0,746		9,92	
Nahas EA (2007)	38 и 38	2,30 (0,47; 4,13)	0,014		7,14	
Penotti M (2003)	34 и 28	0,70 (-1,22; 2,62)	0,474		6,72	
Petri Nahas E (2004)	25 и 26	2,80 (1,53; 4,07)	0,000		10,34	
Tice JA (2003)	85 и 167	0,25 (-0,74; 1,24)	0,620		12,39	
van de Weijer PH (2002)	14 и 16	2,37 (-0,60; 5,34)	0,118		3,59	
Van Patten CL (2002)	64 и 59	0,70 (-1,06; 2,46)	0,435		7,46	
Объединенная средняя разница в случайной модели		0,89 (0,26; 1,52)	< 0,005			

**B**

Несвязанное исследование, автор (год публикации)	Размеры образцов	Среднее различие в пулах (ДИ: 95%) с несвязанным исследованием	P	График мета-анализа для средней разницы (ДИ: 95%) с несвязанным исследованием	
Aso T (2012)	60 и 66	0,93 (0,17; 1,68)	0,017		
Atkinson C (2004)	103 и 102	1,07 (0,44; 1,69)	0,001		
Ferrari A (2009)	94 и 82	0,88 (0,18; 1,58)	0,014		
Lewis JE (2006)	33 и 33	1,02 (0,35; 1,70)	0,003		
Nahas EA (2007)	38 и 38	0,78 (0,15; 1,41)	0,016		
Penotti M (2003)	34 и 28	0,92 (0,24; 1,59)	0,008		
Petri Nahas E (2004)	25 и 26	0,60 (0,09; 1,11)	0,020		
Tice JA (2003)	85 и 167	1,00 (0,29; 1,72)	0,006		
van de Weijer PH (2002)	14 и 16	0,84 (0,20; 1,48)	0,010		
Van Patten CL (2002)	64 и 59	0,92 (0,24; 1,60)	0,008		
Объединенная средняя разница в случайной модели		0,89 (0,26; 1,52)	< 0,005		

Таким образом, «золотым стандартом» лечения симптомов климактерического синдрома у женщин является менопаузальная гормональная терапия. Однако немаловажную роль имеют альтернативные методы коррекции, назначение которых целесообразно при относительных или абсолютных противопоказаниях к классической гормональной терапии. Среди альтернативных методов доказана эффективность длительного применения фитоэстрогенов.

## Список литературы

1. Женщины и мужчины России. 2016: Стат. сб. / Ж. 56. Росстат — М., 2016. — 208 с.
2. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации / Под ред. В.П. Сметник. — 2010. — 221 с.
3. De Villiers T.J., Pines A., Panay N., et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *J. Climacteric* 2013; 16: 316–337.
4. Barber RJ et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–150.
5. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline 2015. [nice.org.uk/guidance/ng23](http://nice.org.uk/guidance/ng23).
6. Балан В.Е. Применение фитопрепаратов для лечения климактерических расстройств. *Консилиум Медикум* 2007; Том 09 (6): 7–13.
7. de Villiers TJ et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2016; 19 (4): 313–5.
8. Stuenkel CA et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (11): 3975–4011.
9. MN. Chen, CC. Lin and -F. Liu Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2015; 18: 260–269.
10. Ghazanfarpour M., Latifneiad Roudsari R, Trealia G. et al. Topical administration of isoflavones for treatment of vaginal symptoms in postmenopausal women: A systematic review of randomised controlled trials. *J. Obstet. Gynaecol.* 2015 Feb 24: 1–5.
11. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of 2008 recommendation from European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr. Med. Res. Opin.* 2013; 29 (4): 305–13.

# Миома матки: в пользу оперативного лечения при бесплодии

А. А. Попов, д.м.н., проф., рук. отделения эндоскопической хирургии

А. А. Федоров, к.м.н., с.н.с.

Е. А. Логинова, аспирант

Т. Н. Мананникова, к.м.н., вед. научный сотрудник

А. А. Коваль, к.м.н., научный сотрудник

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

## *Better option for fibroids related infertility: in favor of surgery*

A. A. Popov, A. A. Fyodorov, E. A. Loginova

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

### Резюме

Частота миомы матки в популяции составляет 20–25%, а после 35 лет она достигает 52%. Однако только 20% всех миоматозных узлов являются «симптомными». В статье представлен современный взгляд на консервативные и органосохраняющие хирургические методы лечения миомы матки. Проанализированы результаты 721 миомэктомии, проведенной на базе эндоскопического отделения МОНИИАГ с 2010-го по 2014 год. Показанием к операции являлось наличие симптомной миомы матки (кровотечение, деформация полости, размер миомы более 4–5 см). Лапароскопическая миомэктомия выполнена у 502 больных (69,6%), лапаротомическая у 13%, трансцервикальная у 141 больной (19,9%). У 26 больных (3,6%) использован комбинированный доступ, у 7 больных (0,97%) — конверсия. Оценены репродуктивные исходы у 218 пациенток, которым была произведена миомэктомия. Кумулятивная частота наступления беременности составила 51,6%, из них спонтанно беременность наступила в 69% случаев. Отмечено одно осложнение в виде разрыва рубца на матке после миомэктомии на сроке 34 недели, что составило 1,3%. **Вывод.** Мы считаем, что миомэктомия при симптомной миоме матки является безопасным вмешательством, позволяющим сохранить репродуктивную функцию при незначительном количестве осложнений.

**Ключевые слова:** лапароскопическая миомэктомия, миома матки, разрыв матки, бесплодие, беременность после миомэктомии.

### Summary

Incidence of uterine fibroids in women population is 20–25%. At the age of 35 years the incidence increased to 52%, but only 20% of all fibroids became symptomatic. This article presents a modern view of conservative and surgical treatment of uterine fibroids. We study results of 721 myomectomies, which are performed at our department from 2010 to 2014 year. Laparoscopic myomectomy was done in 502 patients (69.6%), laparotomic in 13% cases, hysteroscopic myomectomy in 141 (19.9%) patients. In 26 (3.6%) cases a combined access was required, in 7 (0.97%) — a conversion. We analyzed the reproductive outcomes of 218 patients treated at our department. The cumulative frequency of pregnancies was 51.6%. Spontaneous pregnancy accounted for 69% of this number. A single (1.3%) complication in the form of the uterine scar rupture was documented in the week 34 of pregnancy. **Conclusion.** Myomectomy in symptomatic myoma is a safety procedure with a low rate of complications.

**Key words:** laparoscopy myomectomy, fibroids, uterine rupture, infertility, pregnancy after myomectomy.

Миома матки уже длительное время остается одной из самых распространенных незлокачественных заболеваний матки [1–3]. С одной стороны, имеется доказанное негативное влияние миомы на качество жизни женщин (кровотечение, сдавление смежных органов, ишемия). Частота миомы матки в популяции составляет 20–25%, а после 35 лет она достигает 52%. Истинная частота заболевания намного выше, так как при аутопсии миома выявляется у 75% женщин [4].

С другой стороны, имеются убедительные данные о репродуктивном здоровье и миоме [5–11]. В систематическом обзоре литературы «Фибромиома и результативность преодоления бесплодия» [5] указы-

вается, что при наличии субмукозной миомы частота имплантации в 3,9 раза, а частота наступления беременности — в 2,8 раза ниже. Также отмечено увеличение частоты спонтанного прерывания беременности, что более чем в два раза наблюдалось чаще у больных с субмукозной миомой. В этом же обзоре указано, что нет убедительных доказательств того, что интрамуральная или субсерозная фибромиома небольших размеров (до 4–5 см) неблагоприятно влияет на фертильность.

В 2008 году одной из фармакологических компаний был проведен опрос 145 гинекологов нескольких крупных городов России о том, как они лечат миому матки. Исследование показало, что большинство гинеколо-

гов принимают от 10 до 30 пациенток с миомой ежемесячно (в среднем 20), что на пять больных больше, чем больных с эндометриозом. Этот факт подчеркивает актуальность проблемы лечения миомы.

Этот же опрос показал, что наиболее часто миома встречалась у пациенток 36–50 лет (50%). Следующая по численности группа больных была в возрасте 21–35 лет (28%). Это как раз тот период времени, когда женщина принимает решение о планировании беременности и на этапе прегравидарной подготовки выявляется заболевание, прямо или косвенно влияющее на репродуктивное здоровье. Среди всех пациенток с миомой только у 28,8% диагноз был поставлен впервые. Хирургическое лечение было

Год	Несостоятельные рубцы на матке	
	Всего	После лапароскопической миомэктомии
2004	19	4
2005	21	
2006	23	4
2007	33	6
2008	36	7
Всего с 2004-го по 2008 год	132	27 (20,5%)

рекомендовано 29,3% больных. Это говорит о том, что каждая третья пациентка с миомой будет оперирована, а с учетом репродуктивного возраста большинства больных потребуются органосохраняющее хирургическое лечение.

С даты проведения опроса (2008) прошло уже семь лет, однако кажется, что ситуация не изменилась. По-прежнему миома является наиболее часто диагностируемой доброкачественной опухолью матки, встречается наиболее часто в репродуктивном возрасте и может негативно влиять на репродуктивное здоровье [5–11].

Более 40% миом протекают бессимптомно и не требуют специального лечения. В этом случае достаточно проводить осмотр и УЗИ один раз в шесть месяцев, а лечение (оперативное или медикаментозное) следует назначать при появлении клинических проявлений.

В настоящее время существуют разные варианты лечения миомы. Прогестагены обладают низким терапевтическим эффектом, могут положительно влиять на некоторые симптомы миомы (например, кровотечение), часто не оказывая влияния на размер опухоли и скорость роста [12–14]. Большая часть препаратов сегодня имеют исторический интерес и не применяются на практике.

Левоноргестрелсодержащая внутриматочная спираль была предложена для контрацепции и лечения симптомной миомы (кровотечения, при быстром росте и т.д.) [12, 15, 16]. Гормональная внутриматочная система хорошо себя зарекомендовала на протяжении многих лет активного использования. Однако именно контрацептивный эффект делает ее использование невозможным при бесплодии.

Из наиболее перспективного медикаментозного лечения миомы матки следует признать улипристала ацетат [17–20]. Препарат может быть использован и как для подготовки миомы к удалению, так и для самостоятельного метода лечения (четырёхкратный трехмесячный курс) [20]. Описаны около 20 случаев беременности после использования такой терапии без хирургического лечения больших

и гигантских миом и бесплодия [19]. Однако опыт использования улипристала ацетата и опыт хирургического лечения миомы при бесплодии несопоставимы. Требуется дальнейшее и всестороннее исследование возможности применения улипристала ацетата как монотерапии при миоме и бесплодии.

Следует кратко остановиться на эмболизации маточных артерий (ЭМА) и фокусированной ультразвуковой абляции узлов (ФУЗ-абляции) под МРТ-контролем как малоинвазивных методов лечения миомы. Почему большинство хирургов не рекомендуют эти виды лечения у больных, планирующих беременность? [6, 21–26] Есть несколько причин для этого. Эффективность такого лечения далека от 100%, имеются много противопоказаний по локализации и размерам миомы. Не оправданно использование ФУЗ-абляции узлов у пациенток молодого возраста в связи с высокой частотой рецидива миомы. А такая ли это малоинвазивная и нетравматичная процедура с учетом длительности седации (а на деле анестезии), болевого синдрома после лечения ряда осложнений, негативно влияющих на репродуктивное здоровье? Это проявляется при проведении ВРТ в виде бедного овариального ответа и неадекватной реакции эндометрия на стимуляцию.

Нам кажется, что эмболизация маточных артерий и фокусированная ультразвуковая абляция узлов идеально подходят для пациенток с симптомной миомой матки, которые имеют показания к гистерэктомии, однако хотят сохранить матку как важную составляющую психоэмоционального

здоровья.

В связи с этим можно выделить две задачи, которые хирург решает при миомэктомии. В первом случае миомэктомия — это высокофункциональное оперативное вмешательство, сверхзадача которого состоит в сохранении или реабилитации репродуктивной функции женщины, то есть создании условий для зачатия, вынашивания беременности и рождении здорового ребенка.

Второй задачей миомэктомии является сохранение матки как менструирующего органа, наличие которого позволяет огромному большинству женщин соотносить свое нервно-психическое состояние с представлениями о доступном им стандарте качества жизни.

Необходимо помнить о стандартах выполнения миомэктомии у пациенток, планирующих беременность. Группа исследователей из Италии подтвердила эффективность и безопасность «правильной» миомэктомии [27]. Авторы проанализировали более 2 тысяч лапароскопических миомэктомий и получили следующие результаты: гематома шва на матке — 0,48%, ранение мочевого пузыря — 0,04%, саркома — 0,09%, конверсия — 0,34%, несостоятельность шва на матке — 0,26% (33 недели беременности). Беременность (спонтанная и при ЭКО) после миомэктомии наступила у 69,8% женщин.

Проанализирована частота несостоятельности рубца на матке после миомэктомий [28–31]. В Москве с 2004-го по 2008 год (табл. 1, рис. 1–4) зафиксированы 132 случая несостоятельного рубца на матке,

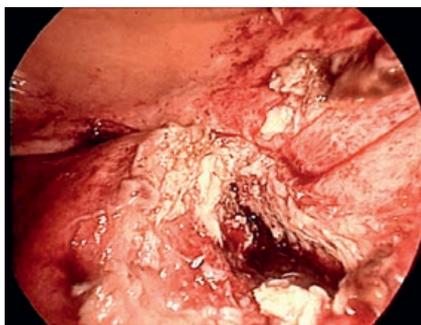


Рисунок 1. Повторная лапароскопия через один месяц после операции: отсутствие швов на матке после миомэктомии.



Рисунок 2. Повторная лапароскопия: дренирование гематомы через две недели после миомэктомии.

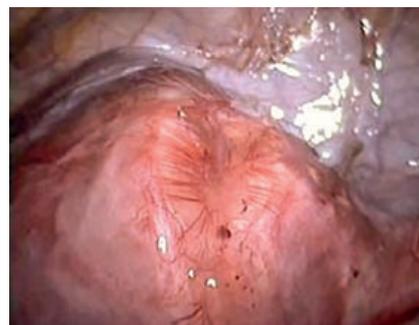


Рисунок 3. Формирование неполноценного рубца после миомэктомии (second look laparoscopy).

при этом каждый четвертый приходился на рубец после миомэктомии (27 или 20,5%). При этом были выявлены некоторые закономерности. У большинства беременных разрыв рубца во время беременности происходил в сроках 30–34 недель. Наиболее частая локализация разрыва — дно матки и задняя стенка. При этом показанием к миомэктомии служили интерстициальные узлы небольших размеров (3–4 см). У 70% пациенток швы на дефекты миометрия не накладывались (рис. 1). Последнее заключение, на наш взгляд, является главной причиной столь высокой частоты осложнений после миомэктомии. Второй по ча-



Рисунок 4. Разрыв рубца на матке при беременности 16 недель.

стоте причиной несостоятельности послужило наличие гематомы в области швов после миомэктомии, что препятствовало формированию полноценного рубца (рис. 2).

### Результаты миомэктомий на базе МОНИИАГ

За период с 2010-го по 2014 год в отделении эндоскопической хирургии МОНИИАГ была выполнена 721 миомэктомия. Период наблюдения составил 14–76 месяцев. Показанием к операции послужило наличие симптомной миомы матки (кровотечение, деформация полости, размер миомы более 4–5 см). Также среди показаний к миомэктомии следует особо выделить рост миомы в период предшествующей беременности.

Средний диаметр миоматозных узлов составил 43,3 мм, а средний общий размер матки соответствовал 8,4 недели беременности. Большинство узлов располагались интрамурально (43,5%), несколько меньше субсерозно (40,7%). Подслизистое расположение отмечено у 15,8% больных. В 51,8% случаев миомы располагались по передней стенке, у 55,3% по задней стенке, в дне матки миомы располагались у 28,7% больных.

Лапароскопическая миомэктомия выполнена у 502 больных (69,6%), миомэктомия при лапаротомии у 13%. Трансцервикальный доступ был использован у 141 больной (19,9%). У 26 больных (3,6%) пришлось использовать комбинированный доступ. Конверсия была отмечена у 7 больных (0,97%). В 468 случаях (64,8%) миомэктомию удалось выполнить из одного разреза, из двух разрезов у 16,6%, из трех у 8,6% больных.

Детальному анализу были подвергнуты 218 пациенток (табл. 2), которые были оперированы в нашем отделении с 2011-го по 2013 год. У 149 пациенток из 218 (68%) миомэкто-

Таблица 2  
Результаты лечения 218 больных с фибромиомой



мия выполнялась как этап подготовки к беременности. Кумулятивная частота наступления беременности составила 51,6%, из них беременность наступила спонтанно в 69% случаев. В пяти случаях из 77 беременных отмечено самопроизвольное прерывание (12,7%). Отмечено одно осложнение в виде разрыва рубца на матке после миомэктомии на сроке 34 недели, что составило 1,3%. Экстренная лапаротомия позволила сохранить жизнь ребенка и сохранить матку.

### Выводы

- Большинство миом протекают бессимптомно, особенно небольшие узлы (до 4–5 см), без деформации полости и в большинстве случаев не требуют удаления.
- Миомы любого размера, деформирующие полость (0–II типов) должны быть удалены на этапе прегравидарной подготовки.
- Миомэктомия в настоящее время является безальтернативным вмешательством на этапе подготовки к беременности.
- Перспективной следует признать терапию улипристала ацетатом как самостоятельный метод лечения миомы у больных, планирующих беременность
- Миомэктомия (лапаротомическая, лапароскопическая, трансцервикальная) как высокотехнологичная операция должна выполняться по строго индивидуальным показаниям: *the best surgery for the best patient!*

### Список литературы

1. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / Под ред. Е. В. Коханевич. М., 2006. 480 с.
2. Буянова С. Н., Юдина Н. В., Гукасян С. А. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с миомой матки, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 5. С. 67–71.
3. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г. Гинекология. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с.
4. Сидорова И. С. Миома матки. Москва: МИА, 2003. С. 256.
5. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. 198 (4): P. 357–366.
6. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, Cheung A, Sierra S, Case A, Dwyer C, Graham J, Liu K, Murdock W, Vause T, Wong B, Burnett M. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015; 37 (3). P. 277–288.
7. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2016. № 1. P. 1–8.
8. Lu N, Wang Y, Su YC, Sun YP, Guo YH. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer. Gynecol. Obstet. Invest. 2015; 79 (1): 62–68.
9. Yan L, Ding L, Li C, Wang Y, Tang R, Chen ZJ. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. Fertil. Steril. 2014; 101 (3): 716–721.
10. Namazov A, Karakus R, Gencer E, Sozen H, Acar L. Do submucous myoma characteristics affect fertility and menstrual outcomes in patients underwent hysteroscopic myomectomy? Iran J. Reprod. Med. 2015 Jun; 13 (6): 367–72.
11. Taylor E, Gomel V. The uterus and infertility. Fertile Steril. 2008; 89: 1–16.
12. Moroni R, Vieira C, Ferriani R, Candido-Dos-Reis F, Brito L. Pharmacological treatment of uterine fibroids. // Ann. Med. Health Sci. Res. 2014. № 4. P. 185–192.
13. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. Hum. Reprod. Update 2004; 10: 341–8.
14. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. Obstet. Gynecol. 2004; 103: 1331–6.
15. Senol T, Kahramanoglu I, Dogan Y, Baktiroglu M, Karateke A, Suer N. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use as an alternative to surgical therapy for uterine leiomyoma. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2015. № 42 (2). P. 224–227.
16. Machado RB, de Souza IM, Beltrame A, Bernardes CR, Morimoto MS, Santana N. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: its effect on the number of hysterectomies performed in perimenopausal women with uterine fibroids. // Gynecol. Endocrinol. 2013. № 29 (5). P. 492–495.
17. Willame A, Marci R, Petignat P, Dubuisson J. Myoma migration: an unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20 (8): 1439–1444.
18. Puchar A, Luton D, Koskas M. Ulipristal acetate for uterine fibroid-related symptoms. // Drugs Today (Barc). 2015. 51 (11). P. 661–667.
19. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, Votino R, Dolmans MM, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. Fertil. Steril. 2014 Nov; 102 (5). P. 1404–1409.
20. Olejek A, Olszak-Wąsik K, Czerwinska-Bednarska A. Long-term intermittent pharmacological therapy of uterine fibroids — a possibility to avoid hysterectomy and its negative consequences. // Prz. Menopauzalny. 2016. № 15 (1). P. 48–51.
21. Mara M., Kubinova K. Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons. // Int. J. Womens Health. 2014 № 20 (6). P. 623–629.
22. Carpenter TT, Walker WJ. Pregnancy following uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: a series of 26 completed pregnancies. // BJOG 2005. № 112 (3). P. 321–325.
23. Lumsden MA. Embolization versus myomectomy versus hysterectomy: which is best, when? Hum. Reprod. 2002; 17: 253–9.
24. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. // Fertil. Steril. 2010. № 93 (1). P. 199–209.
25. Hamoda H, Pepas L, Tasker F, Reidy J, Khalaf Y. Intermediate and long-term outcomes following uterine artery fibroid embolization. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015. № 191. P. 33–38.
26. Arthur R, Kachura J, Liu G, Chan C, Shapiro H. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2014. № 36 (3). P. 240–247.
27. Sizzi O, Rossetti A, Malzoni M, Minelli L, La Grotta F, Soranna L, Panunzi S, Spagnolo R, Imperato F, Landi S, Fiaccamento A, Stola E. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy. // JSLs. 2007. 14 (4). P. 453–62.
28. Савельева Г. М., Курцер М. А., Бреусенко В. Г., Капушева Л. М., Азиев О. В., Штыров С. В., Краснова И. А., Аксенова В. Б. Эндоскопическая миомэктомия: за и против // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6 (1): 57–60.
29. Ушаков Ю. Э., Пругло А. К., Будаев В. С., Косолапова Н. В. Случай разрыва матки во время беременности после консервативной миомэктомии без ушивания матки в анамнезе. // Таврический медицинко-биологический вестник. 2013. Т. 16, № 2, ч. 2 (62). С. 166–168.
30. Стрижаков А. Н., Баев О. П., Рыбин М. В., Тимохина Т. Ф. Разрыв матки во время беременности после лапароскопической миомэктомии // Акушерство и гинекология: научно-практический журнал. 2003. № 3. С. 60–61.
31. Коноплянников А. Г. Основная операция в акушерстве: Безопасный выход? Трагедия? Москва. 2015. [www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2016/03/Konoplyannikov\\_operatsiya\\_kesarevo-sechenie-anest.pdf](http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2016/03/Konoplyannikov_operatsiya_kesarevo-sechenie-anest.pdf).



# Некоторые аспекты проблемы рака шейки матки в мире и в Республике Армения

**Л. С. Куджоян**, к.м.н., куратор-преподаватель циклов усовершенствования по гинекологии и кольпоскопии<sup>1</sup>, член научного совета Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям, член Российской ассоциации гинекологов-эндокринологов

**С. И. Роговская**, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии<sup>2</sup>, президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям

<sup>1</sup>Национальный институт здравоохранения имени академика Авдалбекяна Минздрава Республики Армения, г. Ереван

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

## *Some aspects of cervical cancer problems in world and Republic of Armenia*

L.S. Kujoyan, S.I. Rogovskaya

National Institute of Public Health, Yerevan, Armenia; Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

### Резюме

**Проблема рака шейки матки (РШМ) в течение многих десятилетий продолжает оставаться актуальной. По прогностическим оценкам экспертов (с учетом роста населения и увеличения ожидаемой продолжительности предстоящей жизни), к 2020 году в развивающихся странах рост показателей заболеваемости и распространенности РШМ составит около 40%, а в развитых странах — 11%. Общеизвестен факт, что если сегодня не проводить своевременные мероприятия по профилактике и лечению РШМ, то после 2050 года ежегодно в мире РШМ будет заболеть 1 млн женщин. Согласно международным данным уровень смертности от РШМ в Армении по сравнению с РФ и некоторыми европейскими государствами (например, Румынией) в три раза ниже, но все же почти в три раза выше, чем в Финляндии, Бельгии, Швеции. Для раннего выявления РШМ необходимы адекватные программы скрининга. Их успешное проведение зависит как от повышения уровня информированности населения относительно ранних признаков и симптомов онкологических заболеваний, так и от поэтапной работы медперсонала с целью взятия на учет пациентки с выявленной патологией и ее ведения в соответствии с протоколом.**

Ключевые слова: **рак шейки матки, скрининг.**

### Summary

**The problem of cervical cancer for many decades continues to be the focus of the world's outstanding oncologists. According to the predictive estimations of experts (taking into account the population growth and the expected life expectancy increase), by 2020 in developing countries, the incidence and prevalence of cervical cancer will be about 40%, and in developed countries about 11%. It is a well known fact that if today we don't carry out up-to-date measures for the prevention and treatment of cervical cancer, after 2050, each year in the world 1 million women will have cervical cancer. According to the international data, death rate from cervical cancer in Armenia is 3 times lower compared to Russia and some European countries (i.e. Romania), but still almost 3 times higher than in Finland, Belgium, Sweden. For early detection of cervical cancer, screening programs are necessary. Their successful implementation depends on both increasing the level of awareness of the population about the early signs and symptoms of cancer, and on the step-by-step work of medical personnel with the aim of promptly taking the patient on record and keeping it in accordance with protocol.**

Key words: **cervical cancer, screening.**

Рак шейки матки (РШМ) является важнейшей медико-социальной проблемой как в Армении, так и во всех странах. По данным ВОЗ, РШМ занимает ведущее место в числе наиболее распространенных видов онкологических заболеваний среди женщин Европейского региона ВОЗ, доля которого в структуре общей онкологической заболеваемости составляет около 3,8% [25].

В последние годы во многих развивающихся странах прослежена тенденция омоложения заболеваемости в возрасте до 35 лет. В целом заболеваемость РШМ в мире составляет 15,3 на 100 тыс. женщин или 529828 случаев в год [27]. Считают, что при сохранении тенденции к 2050 году заболеваемость РШМ в мире достигнет 1 млн случаев в год.

В соответствии с данными GLOBOCAN [26], показатели заболеваемости РШМ в РФ составляют 13,3 случая на 100 тыс. женщин или 13708 случаев в год, в Европейском регионе — 10,5 случая на 100 тыс. женщин или 54323 случая в год, в Америке — 15,3 случая на 100 тыс. женщин или 80711 случаев в год, в Армении эти показатели составляли 16,6 случая на 100 тыс. женщин, т.е. ежегодно выявляются 260–300 случаев рака шейки матки, удельный вес которого в структуре злокачественных новообразований среди женского населения составляет 6,3%. Согласно данным, опубликованным в статистическом ежегоднике Минздрава РА (2016) «Здоровье и здравоохранение», за последние 12 лет показатели тенденции заболеваемости изменились незначительно (рис. 1).

Анализ показателей заболеваемости раком шейки матки за 2015 год показал, что самые высокие показатели заболеваемости диагностируются в возрастных группах 50–59 и 60–69 лет, а самые низкие в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет, что в целом согласуется со многими мировыми данными (рис. 2).

По данным ВОЗ, благодаря внедрению скрининговых исследований по раннему выявлению рака шейки матки и совершенствованию подходов лечения за последние 30 лет уровень смертности от рака шейки матки во всех возрастных группах снизился на 31%, а в возрастной группе до 65 лет на 48% [10, 18, 19]. Показатели смертности среди женщин младше 65 лет снизились на 23% [16, 33, 34].

По официальным данным ВОЗ, в период с 2009-го по 2014 год показатели смертности по разным странам на 100 тыс. женщин очень вариабельны: Австрия — 1,7–2,1; Армения — 4,6–2,1; Бельгия — 1,6–2,0; Финляндия — 0,7–0,9; Румыния — 9,3–10,8; Россия — 5,6–5,8; Швеция — 1,2–1,6. Как показывают эти цифры, уровень смертности от РШМ в Армении ниже, чем в РФ и некоторых европейских государствах: в частности, в три раза ниже, чем в Румынии, но тем не менее почти в три раза выше, чем, например, в Финляндии, Бельгии, Швеции (табл.).

Опираясь на данные ВОЗ по показателям заболеваемости и смертности по всем странам, которые доступны на официальном сайте, можно отметить, что самые высокие показатели смертности от рака шейки матки наблюдаются в Румынии, а самые низкие — в Финляндии и Швеции (рис. 3).

Несмотря на многие достижения, в настоящее время в Европейском регионе ВОЗ от рака шейки матки умирает одна женщина из 25 тысяч. Рак шейки матки остается вторым по распространенности видом рака среди женщин в возрасте 15–44 лет. Учитывая степень технического прогресса и развития в регионе, можно надеяться, что женщины из года в год будут лучше защищены от этой болезни [3, 4, 19].

К сожалению, доля больных РШМ, выявленных на ранних стадиях, когда медицинская помощь наиболее эффективна, остается относительно небольшой. К примеру, внедрение скрининговых программ в США позволило выявить в преинвазивных, I–II стадиях заболевания, 70–80% больных [21, 27]. В России только у небольшой части больных, взятых на учет по поводу РШМ, выявляются ранние стадии [1, 3, 5]. В Армении также выявляемость на ранних стадиях низкая и составляет 37%, а на III–IV стадиях — 63%. Безусловно, ранняя выявляемость влияет на продолжительность жизни после постановки диагноза, которая за период 2012–2015 годов составила 56% (рис. 4).

В последние десятилетия во всем мире продемонстрировано, что для раннего выявления предрака и сни-

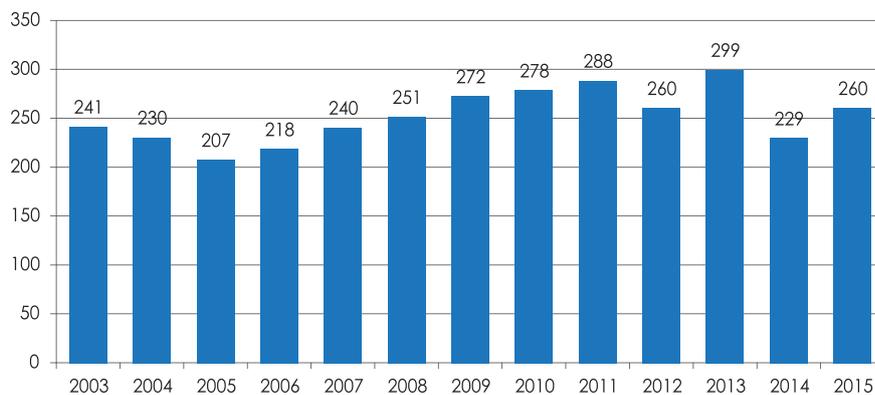


Рисунок 1. Заболеваемость раком шейки матки женского населения Республики Армения (абс. данные) в 2002–2015 годах [2].

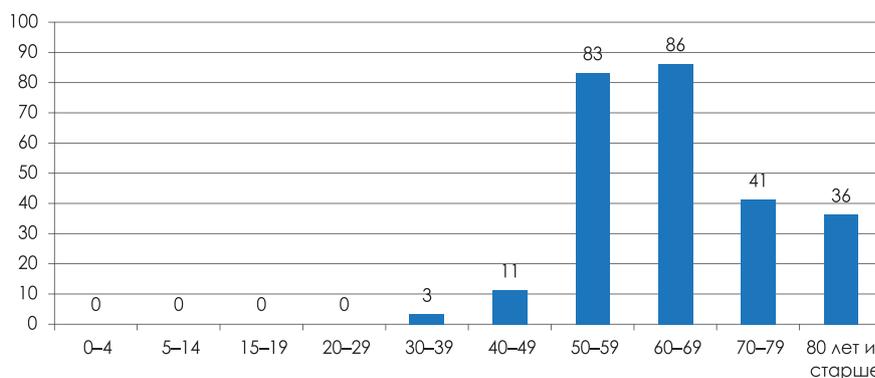


Рисунок 2. Заболеваемость раком шейки матки женского населения Республики Армения по возрастным группам в 2015 году [2].

**Таблица**  
Смертность от рака шейки матки в возрасте до 64 лет на 100 тыс. женщин (ВОЗ, 2009–2014 годы)

Страна	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Австрия	2,0	1,7	1,8	2,1	1,6	1,7
Армения	2,6			4,6	–	2,1
Бельгия	2,0	1,6	2,0	1,6	1,6	–
Финляндия	0,9	0,9	0,8	0,8	0,7	0,7
Румыния	10,8	10,4	9,7	9,6	9,3	9,3
Россия	5,6	5,6	5,8	–	–	–
Швеция	1,4	1,4	1,6	1,2	1,6	1,2

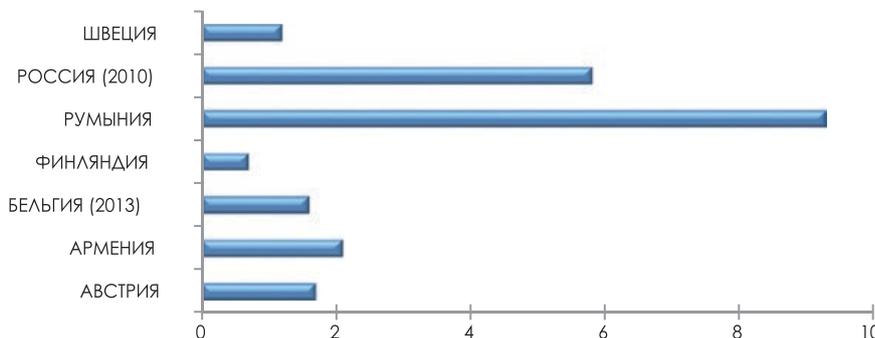


Рисунок 3. СК преждевременной смертности (0–64) от рака шейки матки (ВОЗ, 2009).

жения заболеваемости РШМ с целью снижения заболеваемости необходимы адекватные программы скрининга. Их успешное проведение зависит как от повышения информированности населения относительно ранних признаков и симптомов онкологических заболеваний, так и от поэтапной работы медперсонала с целью скорейшего взятия на учет пациенток с выявленной

### Рак шейки матки

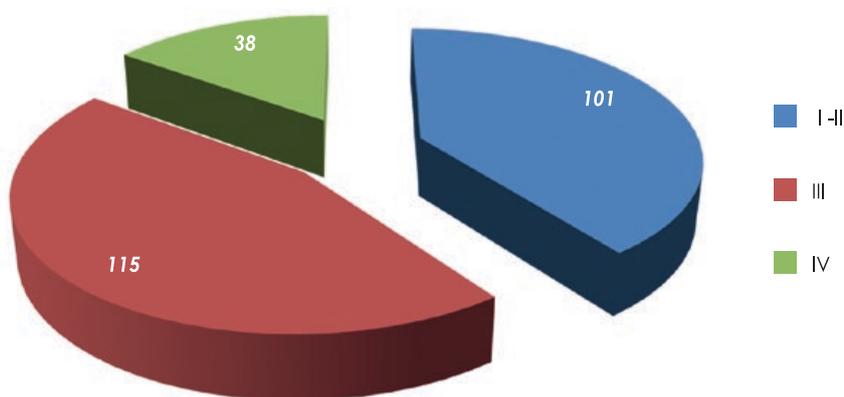


Рисунок 4. Рак шейки матки по стадиям в Республике Армения в 2015 году [2].

патологией и их ведения в соответствии с протоколом [6, 15, 27, 34].

В Республике Армения в последние годы осуществляются мероприятия по внедрению программ, повышающих информированность населения и медицинского персонала касательно возможностей профилактики онкологических заболеваний, в том числе в отношении рака шейки матки.

Общеизвестно, что подходы к проведению скрининга на РШМ варьируются в разных странах. Выбор программы скрининга должен проводиться с учетом медицинской, социальной и экономической эффективности для конкретной страны; в частности, следует учитывать специфические условия Армении [2, 4, 7, 14, 15, 27, 29].

#### Список литературы

- Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология 2012; 1: 18–23.
- Здоровье и здравоохранение. Статистический ежегодник, 2016, МЗ РА.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). // М: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014.
- Новик В. И. Скрининг рака шейки матки. // *Практ. онкол.* 2010; 11: 2: 66–73.
- Материалы с сайта [www.demographia.ru](http://www.demographia.ru).
- Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. Под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской. М. 2012.
- Роговская С. И., Подзолкова Н. М. Профилактика рака шейки матки. Современные стратегии // *Доктор РУ. Прил. по онкологии.* — 2011. — № 2. — С. 24–27.
- Шейка матки, влагалище, вульва. // *Физиология / патология / кольпоскопия / эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей.* — под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. 2014.
- Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003 ([http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf), accessed 1 October 2016).
- Ambroggi M, Biasini C, Del Giovane C, Fornari F, Cavanna L. Distance as a barrier to cancer diagnosis and treatment: review of the literature. *The Oncologist.* 2015; 20 (12): 1378–85.
- Arbyn M., Sasieni P., Meijer C. J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV-test positivity rate. *J. Cell Mol. Med.* 2009; 13: 648–659.
- Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: global survey. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246223/1/9789241565363-eng.pdf?ua=1>, accessed 1 October 2016).
- Balogh EP, Ganz PA, Murphy SB, Nass SJ, Ferrell BR, Stovall E. Patient-centered cancer treatment planning: improving the quality of oncology care. Summary of an Institute of Medicine workshop. *The Oncologist.* 2011; 16 (12): 1800–5.
- Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A et al. Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Technical Publication No. 43); 2014 ([http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/IARC\\_Technical\\_Report\\_No43.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/IARC_Technical_Report_No43.pdf), accessed 1 October 2016).
- Brotherton J. M., Fridman M., May C. L. et al. // *Lancet.* — 2011. — Vol. 377, N 9783. — P. 2085–2092.
- Cancer control: diagnosis and treatment. WHO Guide for effective programmes. Geneva: World Health Organization; 2008 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43827/1/9789241547406\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43827/1/9789241547406_eng.pdf), accessed 1 October 2016).
- Cancer control: early detection. WHO Guide for effective programmes. Geneva: World Health Organization; 2007 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43743/1/9241547338\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43743/1/9241547338_eng.pdf), accessed 1 October 2016).
- Cancer control knowledge into action. WHO guide for effective programmes. Geneva: World Health Organization, 2006.
- Cancer control: policy and advocacy. WHO Guide for effective programmes. Geneva: World Health Organization; 2008 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43995/1/9241547529\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43995/1/9241547529_eng.pdf), accessed 1 October 2016).
- Cancer control: prevention. WHO Guide for effective programmes. Geneva: World Health Organization; 2007 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43575/1/9241547111\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43575/1/9241547111_eng.pdf), accessed 1 October 2016).
- Cruswell J. M., Rancohoff D. F., Rramer B. S. Principles of cancer screening: Lessons from history and study design issues. *Semin. Oncol.* 2010; 37: 202–215.
- Designing health financing systems to reduce catastrophic health expenditure. Technical briefs for policy-makers. Geneva: World Health Organization; 2005 (WHO/EIP/HSF/PB/05.02; [http://www.who.int/health\\_financing/pb\\_2.pdf](http://www.who.int/health_financing/pb_2.pdf), accessed 1 October 2016).
- Donovan B., Franklin N., Guy R. et al. // *Lancet Infect Dis.* — 2011. — Vol. 11, N 1, P. 39–44.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 (<http://globocan.iarc.fr>, accessed 1 October 2016).
- Garland S M. Cervical Cancer and other HPV-related diseases: Asia Oceania perspective // *The 27th International Papillomavirus Conference*, 17–22 September, 2011, Germany. — Berlin; 2011 [www.hpv2011.org](http://www.hpv2011.org).
- Giuliano AR. Prevention of Invasive Cervical Cancer in US: Past, Present and Future, Ph D. // *The 27th International Papillomavirus Conference*, 17–22 September, 2011, Germany. — Berlin; 2011. — [www.hpv2011.org](http://www.hpv2011.org).
- Global health observatory: the data repository [website]. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/gho/database/en>, accessed 30 January 2017).
- GLOBOCAN. — 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base N 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. — 2010. — [www.hpv2011.org](http://www.hpv2011.org).
- Guide to cancer early diagnosis ISBN 978–92–4–151194–0 World Health Organization 2017.
- Health literacy: the solid facts. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013 ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/190655/e96854.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/190655/e96854.pdf), accessed 1 October 2016).
- International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization) Cervical cancer screening. IARC Handbooks of Cancer prevention Vol. 10. Lyon, IARC Press, 2005.
- Knaul K, Horton S, Yerramilli P, Gelband H, Atun R. Financing cancer care in low-resource settings. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, editors. *Cancer: disease control priorities*, 3rd edition, volume 3. Washington (DC): International Bank for Reconstruction and Development/World Bank; 1 November 2015 (<http://dcp-3.org/chapter/1360/financing-cancer-care-low-resource-settings>, accessed 1 October 2016).
- Rogovskaya SI, Shabalova IP, Mikheeva IV, Minkina GN, Podzolkova NM, Shipulina OY, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in the Russian Federation, the Western Countries of the Former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. *Vaccine* 2013; 31(5): H46–58.
- Rubin G, Berendsen A, Crawford SM, Dommett R, Earle C, Emery J et al. The expanding role of primary care in cancer control. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (12): 1231–72.
- Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2005; 89: 4–12.
- Sasieni P., Castanon A., Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009; 339: 2963–2968.
- WHO global strategy on people-centred and integrated health services. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/sericedeliverysafety/areas/people-centred-care/global-strategy/en/>, accessed 1 October).



## МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4



31 Октября – 3 Ноября 2017 года

# Российская научно-практическая конференция ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

## ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Ассоциация гинекологов-эндокринологов России
- Российская ассоциация по менопаузе
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

## РУКОВОДИТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ:

Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор  
**Г.Т. Сухих**

Руководитель отделения гинекологической эндокринологии, профессор  
**Г.Е. Чернуха**

## Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие

**в Российской научно-практической конференции «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения»**

В ходе конференции будут рассматриваться следующие ключевые вопросы здоровья женщин на различных этапах репродуктивного старения:

- Мультидисциплинарный подход к репродуктивной медицине. Возрастные аспекты
- Достижения онкологии в XXI веке
- Функциональная гипоталамическая анорексия
- Современная репродуктология – от аборта к эффективной контрацепции
- Рентген-радиологические методы диагностики сочетанной патологии мио-эндометрия
- Современные подходы к диагностике и лечению нетипической и атипической гиперплазии эндометрия
- Миома матки: актуальные вопросы диагностики и лечения
- Ультразвуковая диагностика гормонально активных опухолей яичников
- ЭКО и эндометриоз
- Синдром поликистозных яичников и бесплодие
- Основные факторы раннего канцерогенеза и пути профилактики рака молочной железы
- Новые научные тренды и стратегии в терапии климатических расстройств
- Заболевания органов репродуктивной системы в возрастном аспекте
- Вагинальная микробиота в постменопаузе
- Эстетические аспекты гинекологической эндокринологии
- Дифференцированные подходы к назначению гормонотерапии при преждевременной недостаточности яичников
- Диагностика постменопаузального остеопороза
- Первичная профилактика в anti-age программах у женщин

## РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ:

Мария Сизова  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)  
моб.: +7 (929) 646-51-66  
e-mail: reg@mediexpo.ru

## ОТЕЛИ, БИЛЕТЫ, ЭКСКУРСИИ:

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 120)  
моб.: +7 (926) 095-29-02  
e-mail: hotel@mediexpo.ru

## УЧАСТИЕ В ВЫСТАВКЕ:

Анастасия Князева  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)  
моб.: +7 (929) 642-66-45  
e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

## М+Э МЕДИ Экспо

Более подробная информация на сайте:  
web: mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66  
e-mail: expo@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». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге  
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	<b>ООО «Альфмед»</b> (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) 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: _____
Квитанция	<b>ООО «Альфмед»</b> (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) 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: _____
Кассир	
Кассир	

### 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



# ХОРОШЕЕ САМОЧУВСТВИЕ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

Сочетание фитоэстрогенов,  
кальция + D<sub>3</sub> и витаминов  
позволит Вам оставаться  
красивой и работоспособной.



Сделано в  
Германии



Оказывает общеукрепляющее действие  
на женщин в период пре- и постменопаузы.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Св-во о гос.рег. № RU.77.99.11.003.E.003836.04.14 от 24.04.2014 г.

Реклама



# Редуксин®

Здоровье  
в правильной  
форме

- Способствует формированию правильных привычек питания<sup>1-5</sup>
- Достоверно снижает вес и уменьшает окружность талии<sup>1-5</sup>
- Не вызывает привыкания и синдрома отмены<sup>1</sup>
- Обладает высоким профилем безопасности<sup>1-6, \*</sup>



на правах рекламы

РУ № ПС 002110 от 29.02.12

**1**  
капсула  
в день

## Принимать можно длительно – 1 год

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Редуксин®

**Регистрационный номер:** № ЛС-002110 от 29.02.2012; **МНН:** сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая; **Лекарственная форма:** капсулы 10 мг (сибутрамина гидрохлорида моногидрат 10 мг и целлюлоза микрокристаллическая 158,5 мг), капсулы 15 мг (сибутрамина гидрохлорида моногидрат – 15 мг и целлюлоза микрокристаллическая – 153,5 мг); **Показания к применению:** снижение массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м<sup>2</sup> и более или с индексом массы тела 27 кг/м<sup>2</sup> и более при наличии сахарного диабета 2 типа и дислипидемии. **Противопоказания:** установленная повышенная чувствительность к сибутрамину или к другим компонентам препарата, наличие органических причин ожирения, нервная анорексия или нервная булимия, психические заболевания, синдром Жиль де ля Туретта (генерализованные тики), одновременный прием ингибиторов МАО или применение в течение 2-х недель до приема препарата Редуксин® и 2-х недель после окончания его приема других препаратов, действующих на центральную нервную систему, ингибирующих обратный захват серотонина, снотворных препаратов, содержащих триптофан, а также других препаратов центрального действия для снижения массы тела или для лечения психических расстройств; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление выше 145/90 мм рт.ст.), тиреотоксикоз, тяжелые нарушения функции печени и/или почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, феохромоцитомы, закрытоугольная глаукома, фармакологическая, наркотическая или алкогольная зависимость, беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет и старше 65 лет. **С осторожностью** при наличии: хронической недостаточности кровообращения, глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы, холелитиазе, артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе), неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе), эпилепсии, нарушении функции печени и/или почек легкой и средней степени тяжести, моторных и вербальных тиках в анамнезе, склонности к кровотечению, нарушению свертываемости крови, приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов. **Способ применения и дозы:** Редуксин® принимается внутрь 1 раз в сутки. Начальная доза 10 мг/сутки, при плохой переносимости возможен прием 5 мг/сут. Капсулы принимаются утром. Если в течение 4-х недель приема снижение массы тела менее 2 кг, то доза увеличивается до 15 мг/сут. Лечение препаратом Редуксин® не должно продолжаться более 3 месяцев, если масса тела за это время снизилась менее, чем на 5%. Лечение не следует продолжать, если масса тела пациента стала вновь увеличиваться на 3 кг и более. Длительность лечения не более 1 года. Лечение препаратом Редуксин® должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями под контролем врача, имеющего практический опыт лечения ожирения. **Побочное действие:** Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения. Их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, незначительный и обратимый характер. Очень часто или часто возникает сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, парестезии, а также изменение вкуса, тахикардия, ощущение сердцебиения, повышение артериального давления, вазодилатация, потеря аппетита и запор, тошнота и обострение геморроя, повышенное потоотделение. **Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению**

1. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией DiabetusMetipridus. Всероссийская наблюдательная программа «ВЕСНА» – результаты и выводы. //Эффективная фармакогерия. Эндокринология. – Спецвыпуск – 2013.-Май.- С.7-11. 2. Журавлева М.В., Черных Т.М. Рациональная фармакотерапия ожирения: особенности применения препарата Редуксин® //Вестник семейной медицины.-2013.- № 4.-С.44 – 50 3. Мельниченко Г.А., Ромашова Т.И., Журавлева М.В. Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера». Итоги первого года проведения. // Ожирение и метаболизм, 2014.- №1.- С.62-68. 4. Никитова Т.В. Эпидемиология, патогенез, лечение ожирения// Практическая медицина. Акusherство. Гинекология. Эндокринология. 2015-№ 1.- С. 158-162. 5. Ромашова Т.И. Основные принципы регуляции энергетического баланса //ConsiliumMedicum. 2014.- № 4.- С.98 -102 6. Ершова Е.В., Комшилова К.А., Галиева М.О. Сибутрамин: мифы и реальность. // Ожирение и метаболизм, 2014.-№4.- С.12-17. \*Обладает самой широкой собственной доказательной базой по безопасности применения среди всех сибутраминсодержащих лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ