

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

13 (350) 2018



Современная ГИНЕКОЛОГИЯ

том № 2

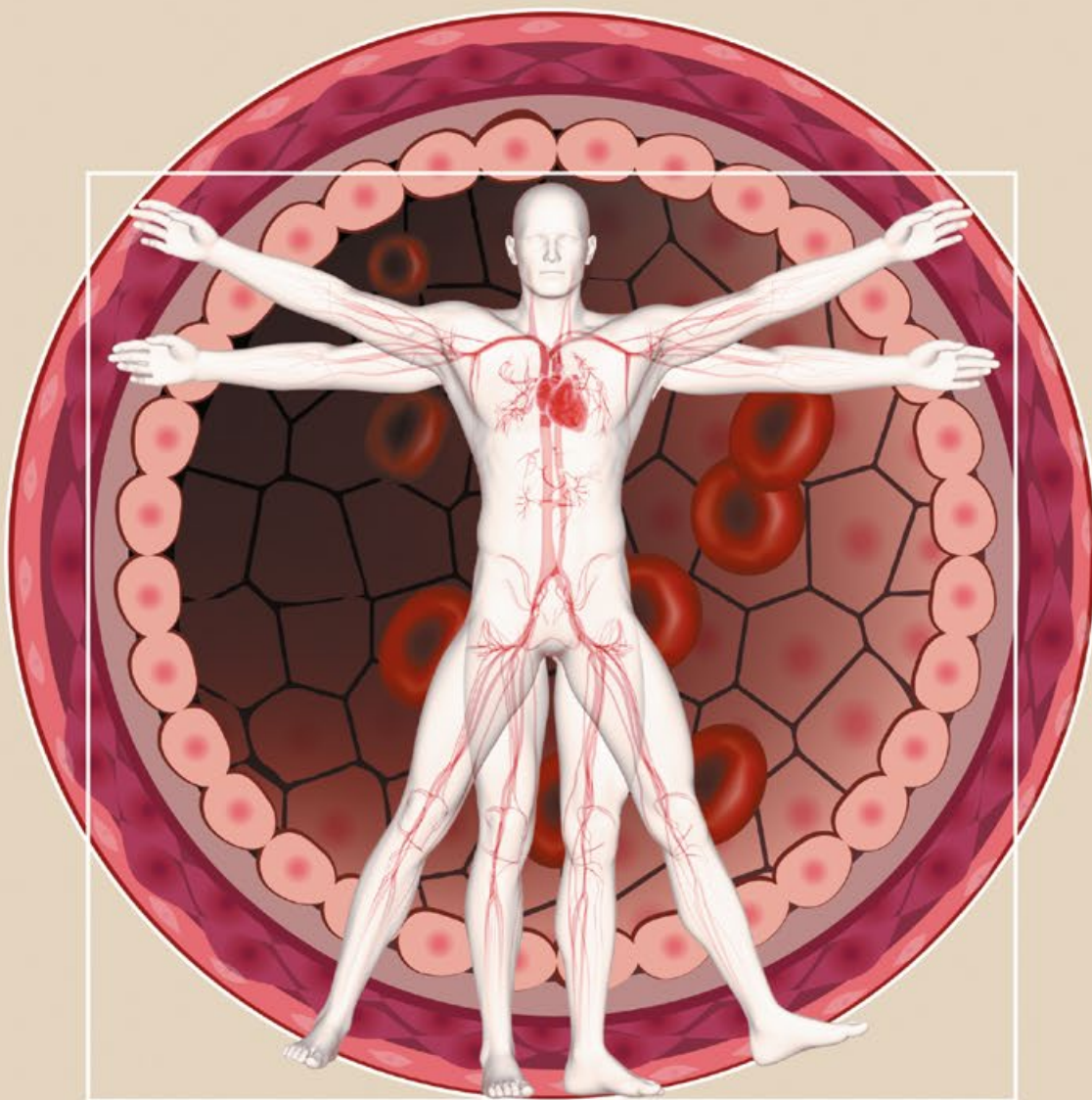
MEDICAL ALPHABET Modern
Russian Professional Medical Journal
GYNECOLOGY



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

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru



Информация о препарате ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (сулодексид)*

Регистрационные удостоверения П N012490/01 и П N012490/02 от 04.04.2008. Антикоагулянтное средство прямого действия. Капсулы. Каждая капсула для приёма внутрь содержит: сулодексид 250 ЛЕ (липопротеинлипазная единица) Ампулы. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Каждая ампула (2 мл) содержит: сулодексид 600 ЛЕ. Показания к применению: Ангипатии с повышенным риском тромбообразования, в том числе и после перенесённого инфаркта миокарда; нарушение мозгового кровообращения, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления; дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью; сосудистая деменция; окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза; флебопатии, тромбозы глубоких вен; микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия); тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами); лечение гепарин-индуцированной тромбоцитопении, поскольку не вызывает и не усугубляет её. При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения сулодексида с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у больных диабетом типа 1 во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных. Противопоказания: Гиперчувствительность; геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови; беременность (I триместр). Способ применения и дозы: Лечение начинается с ежедневного внутримышечного введения содержимого 1 ампулы препарата или внутривенного введения болюсно или капельно предварительно растворённого в 150–200 мл физиологического раствора в течение 15–20 дней. Затем в течение 30–40 дней препарат назначают внутрь по 1 или 2 капсулы 2 раза в день между приёмами пищи. Полный курс лечения повторяют не менее 2 раз в год. В зависимости от результатов обследования пациента по усмотрению врача режим дозирования может быть изменён.

* См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.
Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в ООО «Альфасигма Рус».

ООО Альфасигма Рус, 125009, Москва, Тверская улица, 22/2,
корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1, Тел./факс (495) 225-36-26
www.alfasigma.com.ru

АС-РУС-ВДФ-01(02-2018) Для специалистов здравоохранения



Современная гинекология Том №2

Медицинский алфавит №13 (350) 2018

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор
издательства Т.В. Синица

Почтовый адрес редакции:

1129515, Москва, ул. Академика Королева,
д. 13, стр. 1, подъезд 4, яч. 804А

Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

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

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

Объединенная Редакция журнала «Медицинский алфавит»

В.Г. Акимкин, д.м.н., проф., академик РАН
Е.В. Артамонова, д.м.н., проф.
В.Е. Балан, д.м.н., проф.
Н.Ф. Берестень, д.м.н., проф.
В.А. Голубев, 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., академик РАН
О.Н. Минушкин, д.м.н., проф.
Р.Г. Оганов, д.м.н., проф., академик РАН
С.Н. Щербо, д.м.н., проф.

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

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

Редакция оставляет за собой право сокращения
и стилистической правки текста без
дополнительных согласований с авторами.

Мнение редакции может не совпадать с точкой
зрения авторов опубликованных материалов.

Редакция не несет ответственности
за последствия, связанные с неправильным
использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам
печати теле-, радиовещания и средств массовых
коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.
Уст. тираж 12000. Формат А4.

Подписан в печать 20 апреля 2018 года.

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

За содержание рекламы ответственность несет
рекламодатель.

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

Содержание

- 6 **Об использовании многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов для профилактики железодефицитной анемии у беременных**
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили, Т.Р. Гришина, И.В. Гоголева, В.Н. Серов
- 20 **Применение гликозаминогликанов в акушерской практике для коррекции эндотелиальной дисфункции**
Г.А. Суханова, С.С. Мондоева, Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова
- 26 **Роль нарушений антиоксидантной защиты в течении внутрипеченочного холестаза беременных и развитии гестационных осложнений**
Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин, И.В. Кузнецова, Н.В. Гончаренко, А.Н. Герасимов
- 31 **Акне: не только косметическая проблема**
А.Б. Хурсева
- 35 **Влияние ультранизкодозированной и стандартной гормональной терапии на фибринолиз и образование тромбина у женщин в постменопаузе**
Ю.С. Дряпкина
- 39 **Новая альтернатива гормональной стратегии лечения женщин с климактерическим синдромом**
И.В. Кузнецова
- 45 **Гиперпластические процессы женских репродуктивных органов: расширение возможностей диагностики и альтернативной терапии**
Л.В. Покуль, Н.А. Чугунова, М.Р. Оразов, М.Г. Лебедева
- 52 **Тазовая боль и эндометриоз: вопросы диагностики и лечения**
И.В. Кузнецова, Д.И. Бурчаков
- 61 **Показатели локального иммунного статуса и содержание неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов**
Н.Ю. Каткова, О.И. Бодрикова, Л.Д. Андосова, К.А. Шахова, И.М. Безрукова, К.Б. Покусаева, И.С. Галкина
- 68 **Рациональная антибактериальная профилактика воспалительных осложнений в инвазивной гинекологии**
А.Л. Тихомиров, И.Б. Манухин, С.И. Сарсания, К.С. Тускаев, Т.А. Юдина
- 74 **Подписка**

Contents

- 6 **On use of multicomponent vitamin-mineral complexes for prevention of iron deficiency anemia in pregnant women**
O.A. Gromova, I. Yu. Torshin, N. K. Tetruashvili, T. R. Grishina, I. V. Gogoleva, V. N. Serov
- 20 **Application of glycosaminoglycans in obstetric practice for correction of endothelial dysfunction**
G. A. Sukhanova, S. S. Mondoeva, N. M. Podzolkova, I. V. Kuznetsova
- 26 **Role of antioxidant defense disorders during intrahepatic cholestasis of pregnant women and development of gestational complications**
Yu. B. Uspenskaya, A. A. Sheptulin, I. V. Kuznetsova, N. V. Goncharenko, A. N. Gerasimov
- 31 **Acne: not just cosmetic problem**
A. B. Khuraseva
- 35 **Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women**
Yu. S. Drapkina
- 39 **New alternative to hormonal strategy for treating women with menopausal syndrome**
I. V. Kuznetsova
- 45 **Hyperplastic processes of female reproductive: broadening possibilities of diagnosis and alternative therapy**
L. V. Pokul, N. A. Chugunova, M. R. Orazov, M. N. Lebedeva
- 52 **Pelvic pain and endometriosis: diagnosis and treatment**
I. V. Kuznetsova, D. I. Burchakov
- 61 **Indices of local immune status and content of neopterin and cortisol in various variants of premature birth**
N. Yu. Katkova, O. I. Bodrikova, L. D. Andosova, K. A. Shakhova, I. M. Bezrukova, K. B. Pokusaeva, I. S. Galkina
- 68 **Rational antibacterial prophylaxis of inflammatory complications in invasive gynecology**
A. L. Tikhomirov, I. B. Manukhin, S. I. Sarsaniya, K. S. Tuskaev, T. A. Yudina
- 74 **Subscription**

Редакционный совет

Главный редактор

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

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

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., научный руководитель института фармакоинформатики при ФИЦ «Информатика и управление» РАН, проф. кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ИвГМА», зам. директора по научной работе РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова», клинический фармаколог

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

Kuznetsova I. V., MD, DMSci, professor

Popov A. A., MD, DMSci, professor

Rogovskaya S. I., MD, DMSci, professor

Tapilskaya N. I., MD, DMSci, professor

Tkachenko L. V., MD, DMSci, professor

Chernukha G. E., MD, DMSci, professor

Shchukina N. A., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления списка литературы

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

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

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

Например: Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические состояния. // *Медицинский алфавит. — 2016. — Том 1 (Современная гинекология), № 7. — С. 24–27.*

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

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

Уважаемые коллеги!

Клиническая гинекологическая практика каждый день ставит перед нами новые задачи. Бурное развитие медицинских технологий не только не решило вопросов восстановления и сохранения женского здоровья, но и создало проблемы в чем-то более сложные по сравнению с теми, которые нам приходилось решать ранее.

Антибиотикотерапия позволила избавить человечество от уносящих тысячи жизней инфекционных заболеваний, но сформировавшаяся в настоящее время устойчивость бактерий к антибиотикам становится новым вызовом микромира человеку.

Продолжительность жизни увеличилась, но вместе с тем увеличилась и заболеваемость сердечно-сосудистой, онкологической патологиями, то есть теми болезнями, которые тяжким бременем ложатся на общество, семью и становятся испытанием для самих пациентов.

Вспомогательные репродуктивные технологии позволяют обрести счастье материнства женщинам, совсем недавно обреченным на бесплодие, но далекая от физиологической нагрузки, которую испытывает организм пациентки в процессе восстановления фертильности, оборачивается осложнениями, ставящими под угрозу и само материнство, и здоровье женщины.

Дополним эти примеры целым рядом вопросов этического характера, которые ежедневно встают перед нами в процессе консультирования больных. Что важнее: поставить диагноз или устранить симптом, никогда не узнав о его причине? Что правильнее: представить пациенту данные доказательной медицины об отсутствии эффективного метода его лечения или применить метод, не имеющий доказательной базы, но хотя бы способный помочь человеку поверить в выздоровление? Когда нужно применить новый нетривиальный метод диагностики или терапии, а когда настаивать на хорошо проверенном старом способе лечения?

Наша работа — это ежедневное творчество. Для того чтобы оно не перешло тонкой грани допустимого и не стало экспериментом над пациентом, нам необходим обмен информацией. В номере журнала, который вы держите в руках, содержатся статьи специалистов разного профиля — акушеров-гинекологов и терапевтов. Мы искренне надеемся, что результаты наших исследований и обобщений будут интересны читателям и принесут пользу в деле оказания помощи пациентам.



Научный редактор номера,
профессор Кузнецова И. В.

ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ»

2018 год

*Предварительные даты:

Иркутск – 15 июня, **Санкт-Петербург** – 19 июня,
Краснодар – 06 сентября, **Челябинск** – 18 сентября
Самара – 20 сентября, **Владивосток** – 02 октября,
Хабаровск – 04 октября, **Москва** – 08 октября,
Ярославль – 10 октября, **Волгоград** – 31 октября,
Екатеринбург – 28 ноября

* Возможны изменения.

Лекторы проекта:

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

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

БУРЧАКОВ ДЕНИС ИГОРЕВИЧ, врач-эндокринолог, сомнолог. Сотрудник кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ОРГАНИЗАТОРЫ:

EMED EVIDENCE MEDICINE
АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА»



МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ИМЖМ

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
ОРГАНИЗАТОР:

МБК
МОСКОВСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР

Об использовании многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов для профилактики железодефицитной анемии у беременных

О. А. Громова, д.м.н., проф., научный рук. института фармакоинформатики^{1,2}

И. Ю. Торшин, к. ф.-м. н., с.н.с.¹

Н. К. Тетруашвили, д.м.н., проф.³

Т. Р. Гришина, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии²

И. В. Гоголева, к.м.н., доцент кафедры фармакологии²

В. Н. Серов, д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки России³

¹Институт фармакоинформатики «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“» Российской академии наук, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

³ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

On use of multicomponent vitamin-mineral complexes for prevention of iron deficiency anemia in pregnant women

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, N. K. Tetruashvili, T. R. Grishina, I. V. Gogoleva, V. N. Serov

Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow; Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; Scientific and Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov, Moscow; Russia

Резюме

Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований показал, что осуществление биологических функций железа в организме человека невозможно без гема и синергидных железу кофакторов (ионы меди, цинка, кальция, марганца, кобальта и магния, витаминов B₂, PP, A, C, B₆, B₁₂, фолатов и тетрагидробиоптерина). Рассмотрены эффекты воздействия различных микронутриентов на патофизиологию железодефицитной анемии (ЖДА) и доказательная база по профилактическому приему многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Прием многокомпонентных железосодержащих ВМК в течение всей беременности является важным фактором профилактики ЖДА. ВМК для беременных должны содержать адекватную форму и дозировку органических форм железа (в частности, фумарата железа).

Ключевые слова: **анемия беременных, фумарат железа, интеллектуальный анализ данных, витаминно-минеральные комплексы.**

Summary

A systematic analysis of fundamental and clinical studies has shown that it is impossible for iron to perform its biological functions in the human body without heme and synergistic cofactors (copper, zinc, calcium, manganese, cobalt and magnesium ions, vitamins B₂, PP, A, C, B₆, B₁₂, folates and tetrahydrobiopterin). The effects of various micronutrients on the pathophysiology of iron-deficiency anemia (IDA) and the evidence base for the preventive intake of multicomponent vitamin-mineral complexes (VMC) are considered. The intake of multicomponent iron-containing VMCs throughout pregnancy is an important factor in preventing IDA. VMCs for pregnant should contain an adequate form and dosage of the organic forms of iron (in particular, iron fumarate).

Key words: **anemia in pregnancy, iron fumarate, vitamin-mineral complexes, data mining.**

Введение

Беременность, роды и лактация — крайне ответственные периоды в жизни женщины, требующие особой подготовки, в т. ч. нутрициальной. Дефициты эссенциальных микронутриентов (12 витаминов, 15 микроэлементов, и др.) в период прекоцепции и всего срока беременности негативно сказываются и на здоровье беременной, и на здоровье плода [1].

Тем не менее далеко не все беременные достаточно ответственно относятся к нутрициальной подготовке беременности. Многие акушеры, без

сомнения, слышали лозунги вроде «витамины нужны, но не все», «витамины надо назначать выборочно» и т. п. Все это, конечно, указывает на недостаточно высокий уровень социальной и профессиональной ответственности соответствующих индивидуумов.

Доказательная база, подтверждающая необходимость дотаций беременным именно многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов (ВМК), весьма обширна. В качестве примера рассмотрим всего лишь один вопрос — профилактику врожденных пороков развития (ВПР). Во-первых,

имеется обширная доказательная база о негативных эффектах дефицитов каждого из 12 витаминов на течение беременности и риск ВПР [2]. Во-вторых, имеется не менее обширная доказательная база того, что ни один из эссенциальных микронутриентов не «работает» в изоляции, и для проявления его активности важна обеспеченность определенными микронутриентами, синергидными данному.

Например, метаболизм фолатов неотрывно связан с витаминами B₆ (пиридоксин) и B₁₂ (цианкобаламин), а также с цинком, магнием [3] и омега-3 ПНЖК [4]. Риск «фолат-

резистентных» ВПР снижается при дотациях других витаминов, в частности, миоинозитола [5–7]. Фармакодинамическими синергистами йода в поддержании функции щитовидной железы и профилактике йодного кретинизма являются витамины А, В₂, РР, В₁₂, фолаты и микроэлементы цинк, селен, железо и медь [8]. Поэтому ВПР гораздо более эффективно профилактируются именно многокомпонентными ВМК, чем монопрепаратами фолиевой кислоты [9]. Таким образом, на риск пороков развития влияют далеко не только фолиевая кислота и йод.

В данной работе мы рассматриваем микронутриентные основы профилактики железодефицитной анемии (ЖДА) во время беременности. ЖДА по-прежнему представляет серьезную проблему в процессе ведения беременных. Например, крупномасштабное эпидемиологическое исследование беременных (n = 70895) показало, что ЖДА средней тяжести (гемоглобин ниже 100 г/л), существовавшая до формирования беременности, была ассоциирована с преждевременными родами (ОР: 1,53; 95 % ДИ: 1,05–2,23; P = 0,027), низким весом при рождении (ОР: 1,81; 95 % ДИ: 1,24–2,64; P = 0,002) и задержкой развития плода (ЗРП, ОР: 1,71; 95 % ДИ: 1,35–2,17, P < 0,001) по сравнению с группой женщин без анемии на момент установления беременности (гемоглобин в диапазоне 120–149 г/л). Легкая анемия (уровни гемоглобина 100–119 г/л) также была ассоциирована с низким весом при рождении (ОР: 1,21; 95 % ДИ: 1,06–1,39; P = 0,005) и ЗРП (ОР: 1,15; 95 % ДИ: 1,06–1,25; P = 0,001) (Корея) [10]. Таким образом, профилактика ЖДА является насущной проблемой в акушерско-гинекологической практике.

Известно, что большинство случаев ЖДА обусловлены именно дефицитом железа (ДЖ). Последний, однако, часто сочетается с дефицитами фолатов, витаминов В₆, В₁₂ [11] и других микронутриентов. Компенсация сочетанного микронутриентного дефицита во время беременности посредством многокомпонентных ВМК, содержащих железо и фолиевую кислоту,

Таблица 1
Ключевые слова, достоверно ассоциированные с использованием микронутриентной обеспеченностью беременных и риском ЖДА

Ключевое слово (англ.)	Ключевое слово (рус.)	v1	v2	Динф	α
Iron, Fe, Fe2+, Fe3+	Железо	36,97%	0,000%	7095	1
Anemia	Анемия	12,58%	0,000%	2415	2
Ferritin	Ферритин	3,95%	0,000%	759	6
Folic	Фолиевая	2,79%	0,397%	464,6	11
Magnesium, Mg	Магний	2,59%	0,574%	367,9	14
Folate	Фолат	2,46%	0,620%	319,3	15
Daily	Ежедневно	2,00%	0,338%	318,6	16
Supplement	Дотации	1,05%	0,165%	171,2	30
Weekly	Еженедельно	1,02%	0,165%	164,8	33
Intake	Потребление	1,55%	0,473%	159,9	35
Zinc, Zn	Цинк	1,12%	0,262%	154,1	37
Prophylaxis	Профилактика	0,65%	0,084%	109,3	52
Vitamin	Витамин	3,15%	1,258%	101,2	57
Dose	Доза	0,63%	0,118%	96,9	59
Adequate	Адекватная (доза)	0,52%	0,114%	74,59	80
Bioavailability	Биодоступность	0,27%	0,030%	47,14	136
Inflammation	Воспаление	0,29%	0,068%	40,37	156
Side effects	Побочные эффекты	0,20%	0,000%	39	160
Improve, Better	Улучшение	0,59%	0,215%	36,64	167
Riboflavin	Рибофлавин	0,19%	0,017%	33,36	181
Copper	Медь	0,25%	0,072%	28,37	214
Fumarate	Фумарат	0,10%	0,000%	20	275
Neurodevelopment	Развитие ЦНС плода	0,10%	0,013%	17,85	315
Liver	Печень	0,18%	0,059%	16,8	341
Predictors	Предикторы	0,22%	0,076%	16,72	342
Periconceptional	Прекоцепция	0,08%	0,008%	13,61	399
Ascorbate	Аскорбат	0,05%	0,000%	10	516
FGF23	FGF23	0,05%	0,008%	8,4	583
IL-6	Интерлейкин-6	0,06%	0,017%	6,27	772
Niacin	Ниацин	0,03%	0,000%	6	828
Omega-3, PUFA	Омега-3 ПНЖК	0,03%	0,004%	5,26	898
Multivitamin	Поливитамин	0,11%	0,046%	2,98	1159

Примечание. Список слов был получен в результате компьютеризованного анализа массива 19148 публикаций. v_1, v_2 — частоты встречаемости ключевого слова в выборке по исследуемой теме (выборка K_1) и в контрольной выборке абстрактов (выборка K_2), $D_{инф}$ — оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 ; α — ранг информативности ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{инф}$. Порядок ключевых слов — по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.

снижает риск пороков развития, распространенность низкого веса при рождении и ЗРП [12].

В настоящей работе мы представляем результаты систематического анализа взаимосвязей железа с синергидными ему микронутриентами в контексте применения многокомпонентных ВМК для профилактики ЖДА у беременных. Для выделения релевантных публикаций в большом массиве текстовых данных (более 19 тысяч публикаций только на ресурсе PubMed, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) были использованы современные математические методы распознавания, разрабаты-

ваемые в научной школе академика Ю. И. Журавлева (подробное описание этих методов представлено в работе [13] и в монографии [14]).

Результаты

По запросу *anemia AND (pregnant OR pregnancy)* в PubMed было найдено 19148 абстрактов статей в реферируемых журналах, по запросу *iron AND anemia AND (pregnant OR pregnancy)* — 3854 публикации. В результате анализа информативности терминов был получен список наиболее информативных ключевых слов, описывающих взаимосвязи

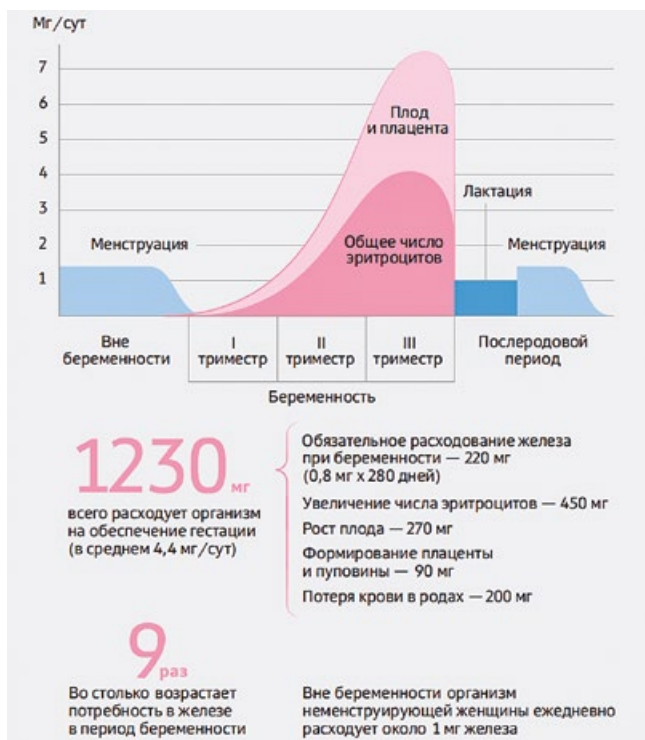


Рисунок 1. Расходование железа во время и вне беременности. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. /Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова — 3-е изд. перераб. и доп. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018—800 с.



Рисунок 2. Взаимодействие железорегулирующего гормона гепсидина и транспортного белка железа ферропортина контролирует гомеостаз железа в организме беременной. Стимулируя деградацию ферропортина, гепсидин уменьшает количество железа в плазме, связанного с трансферрином (ТФ). Поэтому снижение уровней гепсидина в плазме крови беременной увеличивает биодоступность железа для переноса через плаценту к плоду.

между ЖДА и микронутриентами у беременных (табл. 1). На основании полученных информативных ключевых слов были составлены уточненные поисковые запросы, и сформирован список из 52 репрезентативных исследований, цитируемых в настоящей статье.

Представленный в табл. 1 список наиболее информативных ключевых слов позволил эффективно рубрицировать весь массив исследований по взаимосвязям между обеспеченностью беременных различными микронутриентами и риском ЖДА, выделить следующие направления исследований:

- молекулярная патофизиология ЖДА (*воспаление, FGF23, интерлейкин-6, омега-3 ПНЖК*);
- взаимосвязь различных микронутриентов и ЖДА, синергисты железа (*фолаты, магний, цинк, витамин, рибофлавин, медь, аскорбат, ниацин*);
- клинические предикторы ЖДА (*анемия, предикторы, железо, ферритин*);
- эффекты приема органических солей железа у беременных (*биодоступность, фумарат, развитие ЦНС плода, печень, прекоцепция*);

- доказательная база по приему беременными многокомпонентных ВМК (*профилактика, улучшение, ежедневно, дотации, еженедельно, потребление, доза, адекватный, побочные эффекты, поливитамин*).

Далее последовательно рассмотрены молекулярная патофизиология ЖДА и синергисты железа, наблюдаемые в клинической практике эффекты воздействия различных микронутриентов на патофизиологию ЖДА, доказательная база по профилактическому приему многокомпонентных ВМК с целью долговременной профилактики ЖДА и, наконец, практически важные особенности состава и режима применения многокомпонентных ВМК у беременных.

О молекулярной патофизиологии ЖДА

Во время беременности физиологическая потребность организма в железе существенно увеличивается в девять раз, т.к. железо необходимо для поддержки фетоплацентарного развития и адаптации материнского организма к беременности (рис. 1).

Для удовлетворения возрастающей потребности в железе во втором

и третьем триместрах беременности всасывание железа из поступающей пищи и мобилизация железа из депо увеличиваются. Это происходит за счет снижения уровней железорегулирующего гормона гепсидина [15], который усиливает перенос железа через плаценту к плоду (рис. 2) и, как следствие, снижает уровни железа в плазме крови беременной.

В работе [16] представлены результаты биоинформационного анализа всех молекулярных синергистов железа. В ходе исследования была проанализирована информация по 23 500 белкам протеома человека, для которых установлены биологические роли. Из 23 500 белков функции 1 760 белков вовлечены в гомеостаз железа. Показано, что осуществление биологических функций железа в организме человека невозможно без таких синергидных железу кофакторов, как гем, ионы меди, цинка, кальция, марганца, кобальта и магния, кофакторов ФАД и ФМН (образуются из витамина B₂) и НАД (образуется из витамина РР), тетрагидробиоптерина (на основе молибдена), хинона, а также витаминов А, С, B₆, B₁₂ и фолатов. Результаты анализа предоставили фундаментальное обоснование для эффективного патогенетического лечения ЖДА [16].

Таким образом, протеомный анализ показал, что, *несмотря на свое название, ЖДА обусловлена далеко не только дефицитом железа в питании*. Кластерный анализ кофакторов-синергистов железа показал наличие двух кластеров: кластера «окислительно-восстановительных» кофакторов (НАД, ФАД, ФМН, железо-серные кластеры 2Fe-2S и 4Fe-4S, хинон и молибдоптерин) и кластер «центральных» синергистов иона железа — т.е. микронутриентов, которые наиболее часто сочетаются с ионом железа или с гемом в соответствующих белках — ионы меди, цинка, марганца и аскорбиновая кислота (рис. 3). Поэтому дефициты этих кофакторов соответствуют функциональному дефициту железа.

Другой пример: молекулярные механизмы физиологического синергизма между *железом и цинком* [17]. Наиболее фундаментальным представляется физиологическое взаимодействие на уровне дыхательной системы (обмен O_2 / CO_2) и регуляции pH крови. Большая часть цинка крови содержится в эритроцитах в составе цинковых металлоферментов — карбоновых ангидраз (прежде всего карбоангидразы I), которые взаимопревращают угольную кислоту и углекислый газ, $H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 \uparrow + H_2O$. Угольная кислота является как депо углекислоты, выделяющейся при клеточном дыхании, так и основным компонентом карбонатного буфера, поддерживающего pH крови в физиологическом диапазоне (pH = 7,25–7,35) [18].

Таким образом, с физиологической точки зрения, *железо и цинк участвуют в двух комплементарных процессах дыхания: транспорте кислорода и элиминации углекислоты*. При недостатке любого из микроэлементов нарушается баланс O_2 / CO_2 . Так как цинк также способствует поддержке кислотности крови на должном уровне, его недостаток будет способствовать сдвигу pH крови в сторону ацидоза. Эти и другие примеры подчеркивают важность самых различных микронутриентов для осуществления биологических ролей железа и, следовательно, для профилактики и терапии ЖДА.



Рисунок 3. Результаты систематического анализа взаимодействий между кофакторами, входящими совместно с ионами железа и (или) гемом в белки протеома человека, вовлеченные в гомеостаз железа. Расстояние между обозначениями кофакторов на диаграмме соответствует степени взаимодействия между кофакторами, оцениваемой на основе числа соответствующих белков. Меньшее расстояние соответствует большей степени взаимодействия.

Наблюдаемые в клинической практике эффекты воздействия различных микронутриентов на патофизиологию ЖДА

Упомянутые выше молекулярные механизмы синергизма между железом и другими микронутриентами подтверждаются в ходе проведения клинических исследований. Вполне очевидно, что прием препаратов железа будет способствовать устранению ЖДА. Мета-анализ 41 контролируе-

мого клинического исследования (n = 43274) подтвердил, что ежедневный пероральный прием препаратов железа и фолиевой кислоты во время беременности снижает риск ЖДА у матери на 70% (ОР: 0,30; 95% ДИ: 0,19–0,46; рис. 4), а дефицита железа — на 57% (ОР: 0,43; 95% ДИ: 0,27–0,66) [19].

Подчеркнем, что для профилактики ЖДА у беременных предпочтителен именно ежедневный прием препаратов железа. Мета-анализ 21 клинического

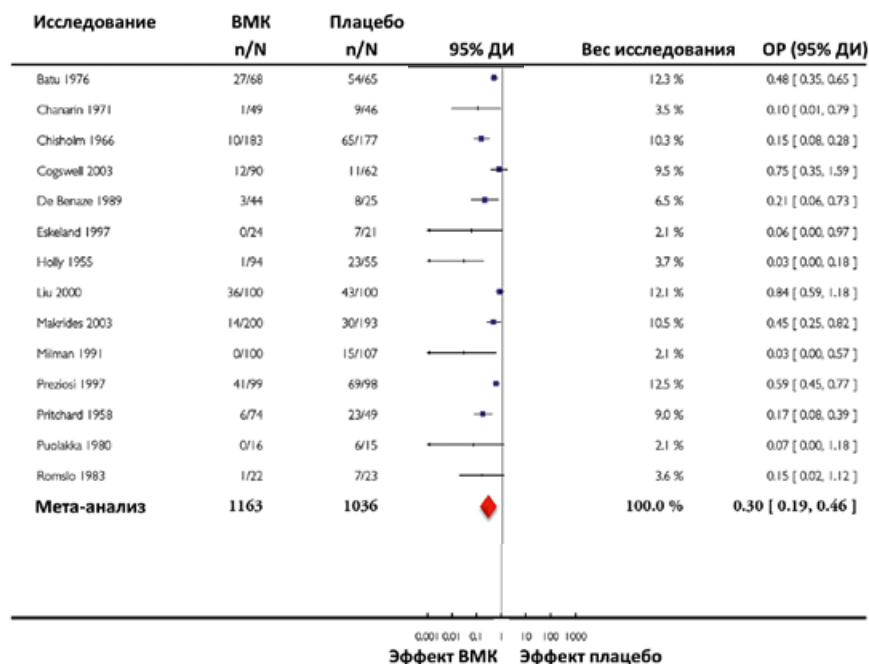


Рисунок 4. Мета-анализ 41 контролируемого клинического исследования перорального приема железа в составе ВМК во время беременности (n = 43274) указывает на снижение риска анемии у беременной (гемоглобин менее 110 г/л на 37-й неделе беременности) [21].

исследования ($n = 5490$) подтвердил, что прерывистый режим приема препаратов железа (1–3 раза в неделю) по сравнению с ежедневным приемом

повышал риск развития легкой анемии перед родами, хотя и был ассоциирован с меньшим риском побочных эффектов (ОР: 0,56; 95% ДИ: 0,37–0,84) [20].

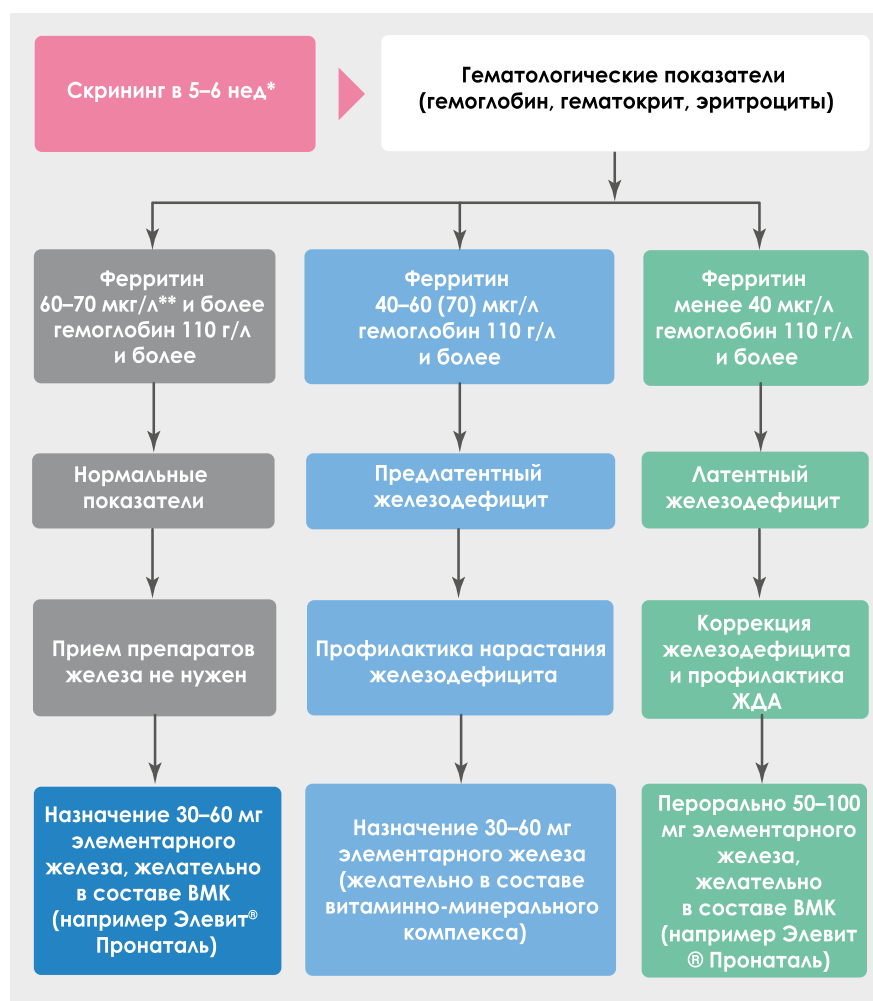


Рисунок 5. Диагностика и коррекция железодефицитных состояний у беременных.

Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. /Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмуродова — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018—800 с.

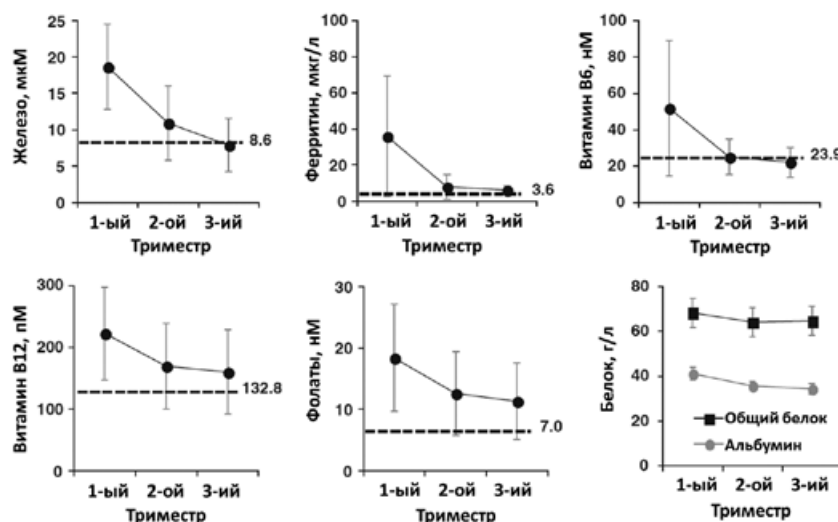


Рисунок 6. Динамика концентраций различных микронутриентов в сыворотке крови у здоровых беременных ($n = 79$). Витамин B₆ измеряли как сумму пиридоксаль-5-фосфата и пиридоксала. Пунктирные линии представляют собой нижние границы норм (по справочнику SRL Inc., Япония).

Для диагностики железодефицитных состояний у беременных нужен скрининг в 5–6 нед беременности или в более поздние сроки (при первичном визите) — гематокрит, концентрация гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа, коэффициент насыщения трансферрина железом (рис. 5). Несмотря на очевидность эффективности препаратов железа и фолатов для лечения ЖДА, данная комбинация нутриентов эффективна далеко не у всех беременных. Например, у 30% пациенток может отмечаться фолатрезистентная анемия, которая лечится с использованием дотаций миоинозитола [6]. Напомним, что встречается даже «железорезистентная анемия», обусловленная дефицитом других микронутриентов, например, дефицитом витамина B₆ [21]). Поскольку уровни железа, фолатов, витаминов B₆ и B₁₂ существенно падают к началу третьего триместра (рис. 6), этот факт обуславливает необходимость компенсации каждого из этих микронутриентов [21].

Мета-анализ 21 клинического исследования показал, что дотации витамина A способствуют повышению уровня гемоглобина и снижают риск развития ЖДА на 26% [22] ($p = 0,021$), рис. 7. Положительное влияние ретиноидов на гомеостаз железа опосредовано, по всей видимости, связыванием ретиноидов гемзависимыми белками: из этих 19 ретиноидсвязывающих белков 16 белков также связывают железо в составе гема. Эти 16 белков необходимы для ответа на гипоксию, поддержания метаболизма порфиринов (в т. ч. синтеза гема), ранозаживления, эмбрионального развития (в частности, для формирования конечностей эмбриона) [16].

Витамин D является одним из ключевых микронутриентов, способствующих снижению хронического воспаления [23]. Недостаточность витамина D и ДЖ взаимосвязаны, причем не только через регуляцию процессов воспаления посредством витамина D. В эксперименте было показано, что ДЖ вызывает нарушения кальций-фосфорного метаболизма, повышая уровень Са-регуляторного белкового гормона FGF23 (фактор роста фибробластов 23) и понижая

уровень 1,25-(ОН)₂-D в крови. ДЖ вызывает тканевую гипоксию, которая стимулирует экспрессию гена FGF23 и синтеза белка FGF23. Более высокие уровни белка FGF23 ингибируют активность фермента 1-альфа-гидроксилазы, который синтезирует биологически активную форму витамина D (1,25-(ОН)₂-D) что, в свою очередь, и приводит к снижению всасывания кальция и к нарушениям структуры костной ткани [24].

Взаимосвязь между ЖДА и дефицитом витамина D у беременных подтверждена в многочисленных клинических исследованиях. В частности, анализ когорты беременных (n = 1873, третий триместр) показал, что дефицит витамина D у беременных достоверно ассоциирован с повышенным риском развития гестационного диабета, анемии и преэклампсии. Почти у половины женщин было подтверждено наличие дефицита витамина D (48,4%), у 13,9% подтверждено наличие гестационного диабета, у 11,5% — анемии, у 8,6% — дефицита железа и у 6,9% — преэклампсии. Тяжелый дефицит витамина D (25ОНD менее 10 нг/мл) был значительно выше у беременных с гестационным диабетом (16,5%, контроль — 11%), ЖДА (17,1%, контроль — 11%), дефицитом железа (18,5%, контроль — 11,2%) и преэклампсией (19,8%, контроль — 11,4%) [25].

Доказательная база по профилактическому приему многокомпонентных ВМК, содержащих железо, фолиевую кислоту и другие микронутриенты

Совместный прием железа, фолиевой кислоты, ретинола и рибофлавина более эффективно уменьшал распространенность ЖДА средней тяжести у беременных (гемоглобин ниже 105 г/л, n = 366), чем прием комбинации «железо + фолиевая кислота». Прием комбинации из четырех микронутриентов способствовал повышению уровней гемоглобина в среднем на 5,4 ± 1,1 г/л больше, чем в группе получавших комбинацию «железо + фолиевая кислота» (P < 0,001). При совместном приеме этих четырех микронутриентов побочные эффекты со стороны ЖКТ встречались значительно реже (P < 0,05) [26].

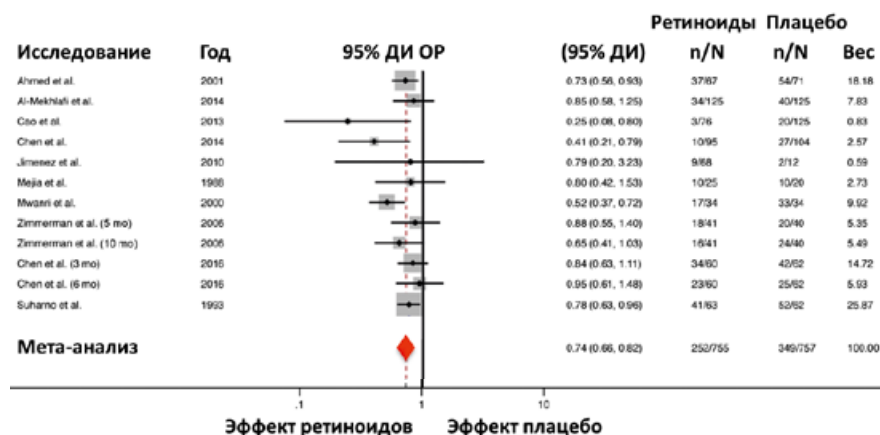


Рисунок 7. Мета-анализ эффектов дотаций витамина А на риск железодефицитной анемии [26].

Наличие ЖДА в третьем триместре ассоциировано с нарушениями умственного развития ребенка (в соответствии с оценками развития младенцев по шкале Бейли). Двухлетнее наблюдение за группой из 850 детей продемонстрировало, что ЖДА у беременной была ассоциирована с достоверно более низкими баллами по шкале Бейли (в среднем на 5 баллов ниже) у детей в возрасте 12, 18 и 24 месяцев. Прием беременными ВМК, содержащих железо (30 мг в сутки), фолиевую кислоту и другие микронутриенты, предотвращал снижение индекса психического развития у детей [27].

Мета-анализ 15 клинических исследований показал, что дотации многокомпонентных железосодержащих

ВМК в течение всей беременности ассоциированы с уменьшением риска анемии в третьем триместре (Hb < 110 г/л; ОР: 0,63; 95% ДИ: 0,45–0,88; P = 0,007), преждевременных родов (ОР: 0,31; 95% ДИ: 0,15–0,61; P = 0,001) и риска рождения ребенка с низким весом (ОР: 0,58; 95% ДИ: 0,36–0,91; P = 0,019) [28].

Мета-анализ 17 клинических исследований (n = 137791) подтвердил, что прием многокомпонентных железосодержащих ВМК снижал риск низкого веса при рождении (ОР: 0,88; 95% ДИ: 0,85–0,91; рис. 8), задержки развития плода (малый вес для гестационного возраста; ОР: 0,92; 95% ДИ: 0,86–0,98) и мертворождения (ОР: 0,91; 95% ДИ: 0,85–0,98). Результаты данного кохрейновского мета-анализа

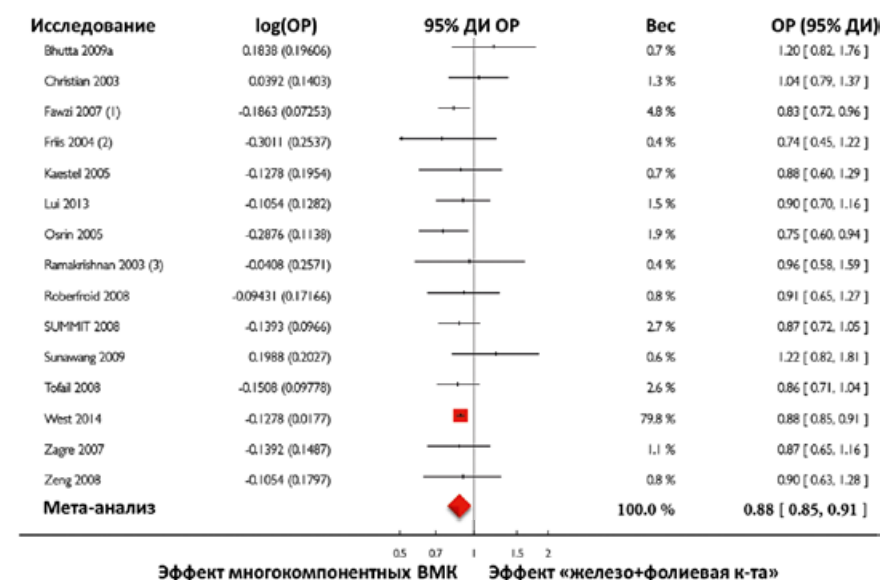


Рисунок 8. Мета-анализ 17 клинических исследований (n = 137791) по приему многокомпонентных железосодержащих ВМК во время беременности и риска низкого веса при рождении [38].

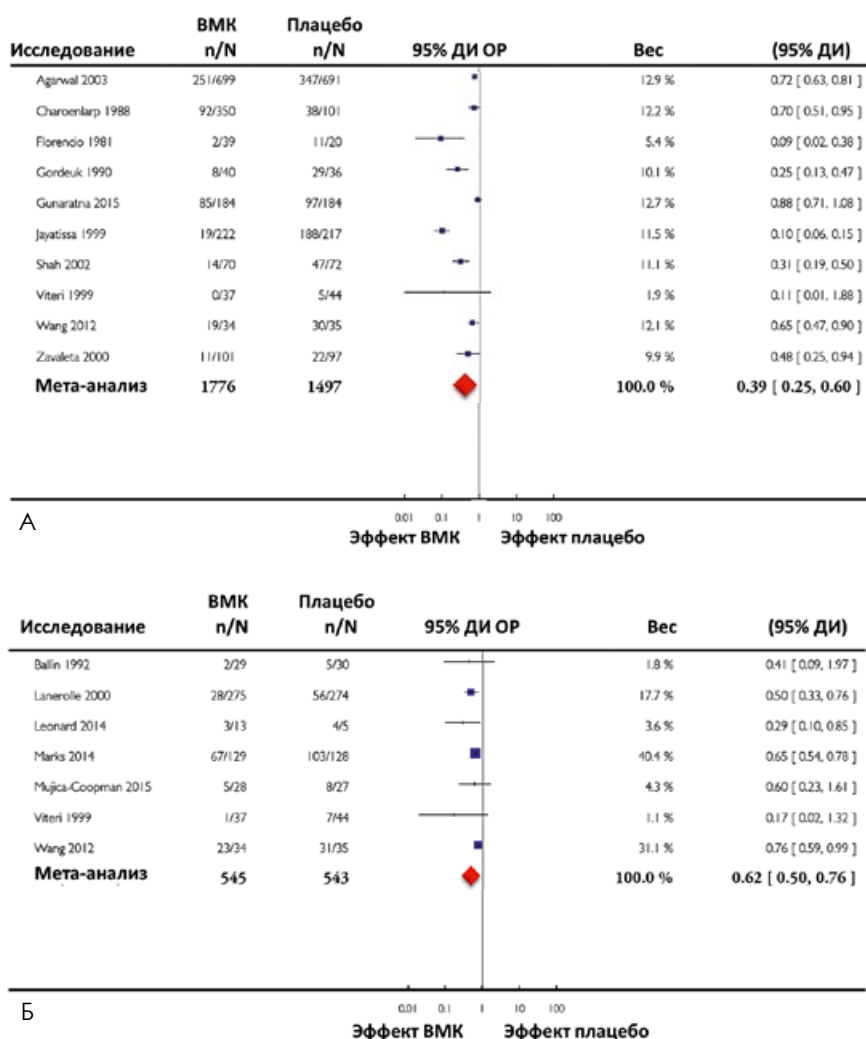


Рисунок 9. Мета-анализ 67 клинических исследований эффектов приема многокомпонентных железосодержащих ВМК во время беременности (n = 8506). А) Риск анемии. Б) Риск дефицита железа (ферритин менее 15 мкг/л).



Рисунок 10.

служат доказательной основой для замены подхода типа «железо + фолиевая кислота» на более совершенный. Авторы рекомендуют использовать именно многокомпонентные ВМК, содержащие и железо, и фолиевую кислоту, а также другие эссенциальные микронутриенты [29, 30].

Мета-анализ 67 клинических исследований (n = 85 06) подтвердил, что осуществляемые во время беременности ежедневные дотации железа в составе многокомпонентных железосодержащих ВМК снижают риск развития ЖДА (ОР: 0,39; 95 % ДИ: 0,25–0,60) и дефицита железа (ОР: 0,62; 95 % ДИ: 0,50–0,76; рис. 9), повышают уровень гемоглобина (в среднем на 5,3; 95 % ДИ: 4,14–6,45) и уменьшают симптоматическую усталость у женщин репродуктивного возраста [31].

Профилактика дефицита железа и анемии у беременных посредством приема fumarата железа в составе витаминно-минерального комплекса.

Рассматривая целесообразность выбора того или иного многокомпонентного ВМК для приема во время беременности, следует принимать во внимание по меньшей мере три проблемы: 1) недостаточную продолжительность применения ВМК во время беременности, 2) гипертрофированное внимание по отношению к каким-то отдельным микронутриентам и 3) использование устаревших фармацевтических субстанций железа в составе ВМК.

Вопрос о продолжительности применения ВМК во время беременности стоит остро, т.к. зачастую ВМК назначаются на короткие сроки — 3–6 месяцев. В то же время при оценке микронутриентной обеспеченности женщины в период зачатия, беременности и лактации эти три этапа следует рассматривать как континуум. Часто эти три этапа рассматриваются по отдельности. Например, в период лактации женщина, получавшая ВМК в течение всей беременности, прекращает прием витаминов [32]. Протоколы и рекомендации различных стран постулируют необходимость дотаций микронутриентов в течение всей беременности и во время лактации «до последней капли молока» [33].

Таблица 2

Предикторы железодефицитной анемии у женщин репродуктивного возраста
(по данным клинических исследований)

Исследование	Предикторы	ОР (95% ДИ)
Пакистан, < 49 лет (n = 7491), ЖДА у 18% [43]	Нет дотаций фолатов и железа	1,31 (1,05–1,64)
	Число беременностей > 3	1,30 (1,04–1,60)
	Интервал между родами < 24 мес.	1,27 (1,06–1,71)
	Недоедание	1,42 (1,23–1,63)
Эфиопия (n = 264) [44]	Число беременностей > 3	2,46 (1,14–5,29)
	Низкий балл разнообразия диеты	3,23 (1,19–8,71)
	Короткий менструальный цикл	2,37 (1,10–5,10)
	Послеродовые кровотечения	6,63 (2,96–14,9)
Турция (n = 1221), роды в период 37–42-й недели, ЖДА (гемоглобин < 11 г/дл) у 42% [45]	Число беременностей > 3	1,82 (1,24–2,96)
	На учете только со II триместра	1,63 (1,24–2,81)
	На учете только с III триместра	2,45 (1,41–4,06)
	Прием препаратов железа < 3 мес.	2,62 (1,51–4,17)
	Прием препаратов железа < 6 мес.	1,68 (1,13–2,91)
	Презеклампсия	1,55 (1,03–2,1)
	Осложнения родов	1,6 (1,13–2,22)
	Низкие уровни CD4-лимфоцитов после родов	1,73 (0,96–3,17)
Танзания, гемоглобин < 11 г/дл, MCV < 80 фл, через 18 мес. после родов (n = 2364) [46]	Нет дотаций фолатов и железа	1,82 (1,1–2,67)
	Число беременностей > 3	2,20 (1,54–3,86)
Турция (n = 823), ЖДА (Hb < 11,0 г/дл) у 27%, ДЖ (насыщение трансферрина < 10%) у 50%, дефицит В ₁₂ у 35%, дефицит фолатов у 72% [47]	III триместр	2,3 (1,42–4,56)
	Поедание глины	1,8 (1,31–2,73)

Наглядной иллюстрацией важности длительного приема ВМК во время беременности являются результаты клинко-эпидемиологических исследований предикторов ЖДА [34–38]. Например, в исследовании когорты женщин (n = 1221, Турция, роды на 37–42-й неделе) наличие ЖДА (гемоглобин ниже 11 г/дл) было установлено у 42 % участниц. Статистически достоверными предикторами ЖДА являлись число беременностей более трех (ОР: 1,82; 95 % ДИ: 1,24–2,96; P = 0,002); поздняя постановка на учет — во втором триместре (ОР: 1,63; 95 % ДИ: 1,24–2,81; P = 0,006) и тем более в третьем триместре (ОР: 2,45; 95 % ДИ: 1,41–4,06; p < 0,001); продолжительность приема препаратов железа менее трех месяцев (ОР: 2,62; 95 % ДИ: 1,51–4,17) и даже менее шести месяцев (ОР: 1,68; 95 % ДИ: 1,13–2,91); презеклампсия (ОР: 1,55; 95 % ДИ: 1,03–2,1; P = 0,041) [36]. Результаты этого и других исследований суммированы в табл. 2.

Очевидно, что наиболее типичными предикторами ЖДА у женщин репродуктивного возраста являются: 1) наличие более трех беременностей в анамнезе и 2) отсутствие адекватных дотаций железо- и фолатсодержащих ВМК (в т. ч. из-за слишком короткого периода приема этих ВМК — 3–6 месяцев). Как было отмечено ранее, обеспеченность железом прогredientно падает к третьему триместру, что обуславливает необходимость соответствующих микронутриентных дотаций в течение всей беременности (наиболее ярко этот результат был продемонстрирован в цитированном выше исследовании [36]).

Гипертрофированное внимание по отношению к каким-то отдельным микронутриентам не всегда имеет высокий уровень доказательности, кроме соображений «это модно — это не модно», «это популярно — это непопулярно» и т. п. На самом деле, у подавляющего большинства женщин репродуктивного возраста, в т. ч. беременных, выявляются множественные дефициты микронутриентов. В крупномасштабном российском исследовании

когорты женщин репродуктивного возраста (20–45 лет, n = 2 141) было установлено, что достаточная обеспеченность всеми эссенциальными микронутриентами (12 витаминов, 15 микроэлементов) отмечена менее чем у 10 % обследованных. Множественные дефициты витаминов и микроэлементов были достоверно ассоциированы с нарушениями липидного профиля крови, повышенным риском гипергомоцистемии, нарушениями барьерной функции кожи, эндометриозом, нарушениями иммунитета и ожирением у женщин репродуктивного возраста [39].

В крупномасштабном российском исследовании когорты беременных (n = 1 251) было показано, что железосодержащий многокомпонентный ВМК (Элевит Пронаталь) был более эффективным средством, чем более «простые» ВМК, содержащие всего несколько микронутриентов. Прием Элевита Пронаталь был ассоциирован с достоверно

более низкой встречаемостью неблагоприятных исходов беременности: осложнений беременности (P = 0,0001), тошноты (P = 0,0001), анемии беременных (P = 0,0202), сыпи на коже и зуда (P = 0,0420), запоров (P = 0,0230) и патологий плода (P = 0,0001). Именно Элевит, содержащий железо в виде высокоусвояемого железа фумарата, способствовал *эффективной профилактике ЖДА беременных* (1,1 %, контрольная группа — 6,7 %, P = 0,0202), что соответствует шестикратному снижению риска ЖДА (ОР: 0,15; 95 % ДИ: 0,03–0,82). В результате проведенного анализа данных была получена верифицированная балльная шкала для прогнозирования нормального течения беременности. Факторами, вносящими позитивный вклад, являлись только возрастная группа 18–24 лет и прием мультивитаминных препаратов для беременных (а именно Элевит Пронаталь). Наличие гипертонии, ожирения,

гиперкоагуляции, прием психотерапевтических средств, эстрогенсодержащих контрацептивов и др. являлись негативными факторами [40]. Безопасность и эффективность «Элевита Пронаталь» у беременных *доказана* в ходе клинического исследования, целью которого была оценка действенности средства для профилактики железодефицитной анемии и преэклампсии. В наблюдение были включены 60 беременных без анемии (со скрытым железодефицитом). Через 1 мес приема препарата авторы работы отметили достоверное увеличение уровня сывороточного железа, что свидетельствует о коррекции *предшествовавшего железодефицита* (латентного и прелатентного), (рис. 10).

Таким образом, *прием многокомпонентных железосодержащих ВМК в течение всей беременности является важным протективным фактором, в т. ч. в смысле профилактики ЖДА.*

В-третьих, следует принимать во внимание важные **фармацевтические особенности используемых ВМК**. Тот или иной ВМК может быть рекомендован для приема во время беременности и в то же время содержать неактивные, практически «балластные» формы микронутриентов (например, окислы железа и т. п.). Многочисленные фармакологические исследования показывают, что предпочтение следует отдавать органическим солям железа и других металлов, а также высокоусвояемым формам витаминов [14].

В случае железосодержащих субстанций *одной из наиболее эффективных и безопасных органических форм железа является fumarat железа*. Например, при исследовании группы здоровых беременных ($n = 301$) было показано, что продолжительный прием относительно небольших доз fumarata железа во время беременности позволяет снизить риск ДЖ (ферритин менее 12 мкг/л во время беременности и менее 15 мкг/л после родов) и ЖДА (ферритин менее 12 мкг/л и гемоглобин менее 110 г/л). Участницы получали fumarat железа в дозах 20 мг в сутки в расчете

на элементное железо ($n = 74$), 40 мг в сутки ($n = 76$), 60 мг в сутки ($n = 77$) и 80 мг в сутки ($n = 75$), начиная с 18-й недели беременности до 8-й недели после родов. Измерялись маркеры статуса железа (ферритин, растворимый рецептор трансферрина (sTfR), гемоглобин). Депо железа рассчитывали как отношение уровней рецептора sTfR и ферритина в сыворотке крови [50].

На 32-й неделе беременности анемия диагностировалась у 2,7% участниц в группах принимавших 20 или 40 мг в сутки fumarata железа и не была установлена ни у одной из пациенток, принимавших fumarat железа в дозах 60 или 80 мг в сутки. После родов ДЖ был обнаружен у 4,7% участниц в группе принимавших 20 мг в сутки, у 2,9% — в группе принимавших 40 мг в сутки и ни у одной из участниц, принимавших fumarat железа в дозах 60 или 80 мг в сутки. *Депо железа на начало эксперимента составило в среднем 10,4 мг/кг во всех группах. Содержание железа в депо снижалось достоверно медленнее у беременных, принимавших 40–80 мг в сутки железа ($P < 0,05$) [41].*

Помимо иллюстрации эффективности и безопасности fumarata железа, рассматриваемое исследование еще важно и тем, что позволило получить оценки доз для индивидуальной профилактики ДЖ и ЖДА. Например, для профилактики ДЖ беременным с ферритином менее 30 мкг/л рекомендуется прием 80–100 мг железа в сутки (в форме железа fumarata), а женщинам с уровнями ферритина в диапазоне 31–70 мкг/л — 40 мг железа в сутки. *Для профилактики ЖДА беременным с уровнями ферритина менее 70 мкг/л рекомендуется прием 40 мг железа в сутки в форме железа fumarata, а женщинам с уровнями ферритина более 70 мкг/л достаточен прием 20 мг в сутки [41].*

Дотации fumarata железа (40–60 мг в сутки в расчете на элементное железо) достаточны для профилактики ЖДА у большинства беременных. В рандомизированном исследовании, включившем здоровых женщин на 18-й неделе

беременности ($n = 427$), участницы получали железо в виде fumarata железа в дозах 20 мг ($n = 105$), 40 мг ($n = 108$), 60 мг ($n = 106$) и 80 мг ($n = 108$) в сутки. Распространенность ЖДА (ферритин менее 13 мкг/л, гемоглобин менее 110 г/л) на 39-й неделе беременности была значительно выше в группе принимавших fumarat железа в дозе 20 мг в сутки (10%), чем в случае более высоких дозировок (40 мг в сутки — 4,5%, 60 мг в сутки — 1,5%, 80 мг в сутки — 0%; $p = 0,02$). На 32-й неделе беременности среднее значение гемоглобина в группе принимавших 20 мг в сутки fumarata железа было ниже, чем в группе 80 мг в сутки ($p = 0,06$), и не было достоверных различий в статусе железа (ферритин, sTfR и гемоглобин) между группами 40, 60 и 80 мг в сутки [42].

Дотации 20–80 мг в сутки железа в виде fumarata железа не проявляют клинически значимого побочного действия на ЖКТ у беременных. В рандомизированном двойном слепом исследовании группа здоровых беременных ($n = 404$) была рандомизирована на четыре подгруппы: принимавших fumarat железа в дозах 20 мг ($n = 99$), 40 мг ($n = 100$), 60 мг ($n = 102$) или 80 мг ($n = 103$) в сутки ежедневно с 18-й недели беременности до родов. Преимущественно препарат принимался перед сном. На 32-й и 39-й неделях беременности частоты желудочно-кишечных симптомов (тошнота, рвота, боли в эпигастриальной области, отрыжка, изжога, метеоризм, борборигмы, колики, запор, необходимость использования слабительных средств, тонкие фекалии, диарея, черные фекалии) не отличались между группами и, следовательно, не были связаны с дозой железа [43]. Цитируя дословно выводы исследователей, дотации fumarata железа беременным, особенно в составе многокомпонентных ВМК, не должны прекращаться из-за чрезмерной заботы о несуществующих побочных эффектах [43].

Проведен мета-анализ 11 клинических исследований по применению fumarata железа для профилактики и терапии ЖДА у беременных, суммарно включивший 473 пациентов



НОВИНКА

ЭЛЕВИТ®



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



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



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

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

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

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

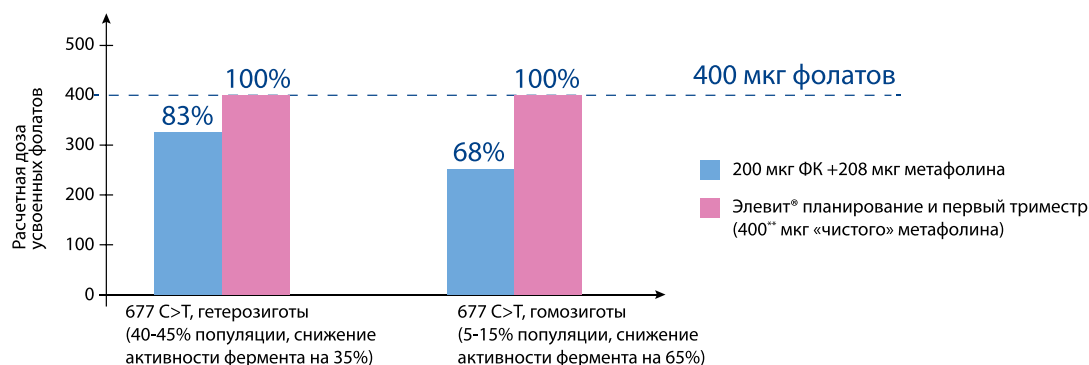
* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Элевит® планирование и первый триместр обеспечивает 100%* усвоение фолатов, независимо от генетического полиморфизма, т. к. содержит 400 мкг** «чистого» метафолина



Сравнение уровня усвоения фолатов в зависимости от состава комплексов и полиморфизма гена MTHFR¹



Элевит® планирование и первый триместр имеет полную формулу⁴ с 400 мкг** «чистого» метафолина, йодом, железом и витамином D

	Элевит планирование и первый триместр	Фемибион 1
ФОЛАТЫ И ДРУГИЕ ВАЖНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ ДЛЯ ПРЕГНАВИДАРНОГО ПЕРИОДА И ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА		
Метафолин	400**	200
Фолиевая кислота	нет	200
Йод	150 мкг	150 мкг
Железо	14 мкг	нет
Витамин D	5 мкг	нет
ДРУГИЕ ИНГРЕДИЕНТЫ		
	Витамины A, B1, B2, B3, B5, B6, B12, C, E, биотин, кальций, магний, медь, цинк, марганец, селен	Витамины B1, B2, B3, B5, B6, B12, C, E, биотин

Метафолин:

«Улучшенная» форма фолиевой кислоты со 100%* усвоением.

Железо:

Предупреждает железодефицит, рекомендовано ВОЗ и РОАГ^{2,3}.

Витамин D:

Участствует в формировании скелета, поддерживает развитие иммунитета матери и ребенка, рекомендован РОАГ³.

1. Донников А.Е. Мультивитаминные препараты для прегравидарной подготовки: оптимальное содержание фолиевой кислоты. // Медицинский алфавит. 2016. № 17, том № 2 Современная гинекология. с. 13-19. 2. WHO. Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: World Health Organization; 2016. 3. Серов В.Н. «Информационное письмо для акушеров гинекологов» РМЖ, 2017 № 15. 4. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

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

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

Реклама

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.

L.RU.MKT.CC.03.2018.2178

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

в группе «случай» (прием fumarата железа) и 470 в группе «контроль». Средний возраст пациенток составил 30 ± 5 лет; пациентки принимали препараты на основе fumarата железа в среднем по 58 ± 21 мг в сутки элементарного железа в течение 41 ± 25 суток. Мета-анализ позволил установить достоверные ассоциации между приемом fumarата железа и снижением встречаемости у пациенток проявлений ЖДА (ОР: 0,29; 95 % ДИ: 0,21–0,42; $P = 6,9 \times 10^{-11}$), микроцитоза (ОР: 0,32; 95 % ДИ: 0,20–0,50; $P = 1,2 \times 10^{-5}$), уровней ферритина менее 20 мкг/л (ОР: 0,37; 95 % ДИ: 0,24–0,56; $P = 7,1 \times 10^{-5}$) и уровней железа сыворотки менее 20 мкмоль/л (ОР: 0,29; 95 % ДИ: 0,19–0,45; $P = 5,3 \times 10^{-5}$) [44]. Таким образом, *многокомпонентные железосодержащие ВМК для профилактики ЖДА должны содержать адекватную форму и дозировку органических форм железа* (в частности, fumarата железа).

Закключение

Профессиональный выбор ВМК для нутрициальной поддержки беременности подразумевает *использование ВМК с максимально полным набором эссенциальных микронутриентов*, отличающихся высокой биоусвояемостью. Отсутствие даже одного эссенциального микронутриента (например, железа) в составе ВМК для беременных неизбежно порождает множество проблем. Например, при отсутствии среди компонентов ВМК железа возрастает риск ЖДА; при отсутствии цинка снижается иммунитет и возрастает риск малых пороков развития. Отсутствие адекватных дозаций железа, синергидных ему микронутриентов и слишком короткие курсы приема железосодержащих ВМК (менее шести месяцев) являются важными факторами риска ЖДА у беременных. Значимость этих двух факторов сравнима со значимостью таких важных факторов риска анемии у беременных, как: 1) короткий интервал между родами, 2) несколько беременностей в анамнезе, 3) наличие послеродовых кровотечений, 4) поздняя постановка на учет (со второго триместра) и др.

Представленные в работе результаты систематического анализа фундаментальных и клинических исследований показали, что осуществление биологических функций железа в организме человека невозможно без 14 синергидных железу микронутриентов: ионов меди, цинка, кальция, марганца, магния; витаминов B_2 , РР, А, С, D_3 , B_6 , B_{12} ; тетрагидробиоптерина и фолатов. Поэтому для профилактики ЖДА необходим прием многокомпонентных ВМК, содержащих адекватные формы железа в адекватных дозировках в течение всей беременности. Например, препарат Элевит Пронаталь содержит большинство (11 из 14) синергидных железу микронутриентов: витамин А (3600 МЕ), витамин D_3 (500 МЕ), витамин С (100 мг), фолиевую кислоту (0,8 мг), витамин B_2 (1,8 мг), витамин РР (19 мг), витамин B_6 (2,6 мг), витамин B_{12} (4 мкг), цинк (7,5 мг), медь (1 мг), марганец (1 мг). Кроме того, Элевит Пронаталь содержит железо (60 мг) в виде нетоксичного fumarата железа, а также витамин Е (15 мг), витамин B_1 (1,6 мг), витамин B_5 (10 мг), биотин (200 мкг), косвенно способствующие усвоению железа (прежде всего за счет поддержания энергетического метаболизма клеток). ***Препарат Элевит Пронаталь имеет существенную доказательную базу [9, 45, 46] и значимо (в шесть раз) снижает риск ЖДА у беременных при непрерывном приеме в течение шести и более месяцев [41] по сравнению с комплексами не содержащими в составе железа (например, Фемибийон, Йодилайф).***

Цитируемые в настоящей статье результаты крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований и мета-анализов указывают на существование весьма обширной доказательной базы по эффектам многокомпонентных железосодержащих ВМК. Необходимость применения микронутриентов во время беременности закреплена в нормативных документах Минздрава РФ «Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности, приказ Минздрава РФ № 662 от 14.09.06» (в котором

прописаны рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до трех лет), приказ № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» от 21.06.2013, в ГОСТ 58040–2017 «Комплексы витаминно-минеральные. Общие технические условия (приказ № 2094-ст от 26 декабря 2017 года), в методических рекомендациях «О применении специализированных продуктов и витаминно-минеральных комплексов в лечебном питании» и др. [47] В этих и в других нормативных актах подчеркивается, что *композиционный состав ВМК для беременных должен обеспечивать и эффективность, и безопасность применения этих ВМК*. Применение ВМК должно восполнять микронутриентные дефициты, наиболее часто наблюдаемые у женщин репродуктивного возраста и также способствовать коррекции выявленных метаболических нарушений, снижению риска патологии беременности. Приказы № 662, 395н зарегистрированы в Минюсте РФ и являются нормативными правовыми актами, исполнение которых обязательно всеми медицинскими учреждениями РФ.

Список литературы

1. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мiskonцепциях и других чудовищах / Москва: Издательство МЦНМО, 2013. — 693. [2] с.: ил.; 23 см. — Библиогр. в конце гл. — 340 экз. — ISBN 978–5–4439–0088–9.
2. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетраушвили Н. К., Лисицына Е. Ю. Систематический анализ взаимосвязи дефицита витаминов и врожденных пороков развития. *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 6. С. 34–40.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю., Рудаков К. В. Клиническая и молекулярная фармакология фолиевой кислоты. Фолаты для беременных — все точки над i. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2010, Т. 3. № 1. С. 38.
4. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития (литературный обзор). *Гинекология*. 2013. Т. 15. № 2. С. 71–77.
5. Громова О. А., Тетраушвили Н. К., Торшин И. Ю., Лиманова О. А. Фундаментальные исследования, доказательная медицина и перспективы использования

- активных форм фолатов в акушерстве и гинекологии. Фарматека. 2013. № 3 (256). С. 14–24.
6. Лиманова О. А., Громова О. А., Торшин И. Ю., Громова А. Н., Гришина Т. Р. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013. № 28. С. 32–41.
7. Громова О. А., Серов В. Н., Торшин И. Ю., Керимкулова Н. В., Лиманова О. А. Роль витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой в профилактике врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки. Эффективная фармакотерапия. 2015. № 36. С. 4–15.
8. Громова О. А., Торшин И. Ю., Кошелева Н. Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных. РМЖ. 2011. Т. 19. № 1. С. 51–58.
9. Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? Гинекология. 2012; 5: 38–46.
10. 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.
11. Yi SW, Han YJ, Ohrr H. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67 (4): 337–42 doi.
12. Milman N. Anemia — still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol.* 2011; 90 (4): 369–77 doi.
13. Imdad A, Bhutta ZA. Intervention strategies to address multiple micronutrient deficiencies in pregnancy and early childhood. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2012; 70: 61–73 doi.
14. Торшин И. Ю., Гусев Е. И., Громова О. А., Калачева А. Г., Рудаков К. В. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 11. С. 79–86.
15. Торшин И. Ю., Громова О. А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. 2012. 748 с. ISBN 978–5–4439–0051–3.
16. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106 (Suppl): 1567S–1574S doi.
17. Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension.* 1990; 16 (5): 477–483.
18. Торшин И. Ю., Громова О. А., Гришина Т. Р., Рудаков К. В. Иерархия взаимодействий цинка и железа: физиологические, молекулярные и клинические аспекты. Трудный пациент. 2010, Т. 8. № 3. С. 45–53.
19. Torshin I. Yu (Ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series, ISBN 1–60692–217–0.
20. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (7): CD004736 doi.
21. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (10): CD009997 doi.
22. Saaka M, Oosthuizen J, Beatty S. Effect of joint iron and zinc supplementation on malarial infection and anaemia. *East Afr J Public Health.* 2009; 6 (1): 55–62.
23. Громова О. А., Торшин И. Ю., Сониная Н. П., Керимкулова Н. В. Сколько нужно назначать омега-3 пнжк беременной? о профилактической, лечебной и избыточной дозе. о дозировании омега-3 пнжк при соматической и акушерской патологии. вопросы эффективности и безопасности. Земский врач. 2013. № 3 (20). С. 39–46.
24. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D. Смена парадигмы; под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 568 с.: ил.; 25 см. — Библиогр. в конце гл. — 3000. — ISBN 978–5–9704–4058–2.
25. Clindenbeard EL, Farrow EG, Summers LJ, Cass TA, Roberts JL, Bayt CA, Lahm T, Albrecht M, Allen MR, Peacock M, White KE. Neonatal iron deficiency causes abnormal phosphate metabolism by elevating FGF23 in normal and ADHR mice. *J Bone Miner Res.* 2014; 29 (2): 361–9 doi.
26. Bener A, Al-Hamaq AO, Saleh NM. Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons. *Int J Womens Health.* 2013; 5: 523–31 doi.
27. Ma AG, Schouten EG, Zhang FZ, Kok FJ, Yang F, Jiang DC, Sun YY, Han XX. Retinol and riboflavin supplementation decreases the prevalence of anemia in Chinese pregnant women taking iron and folic acid supplements. *J Nutr.* 2008; 138 (10): 1946–507.
28. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics.* 2013; 131 (3): e755–63 doi.
29. Kang Y, Dang S, Zeng L, Wang D, Li Q, Wang J, Ouzhu L, Yan H. Multi-micronutrient supplementation during pregnancy for prevention of maternal anaemia and adverse birth outcomes in a high-altitude area: a prospective cohort study in rural Tibet of China. *Br J Nutr.* 2017; 118 (6): 431–440 doi.
30. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4: CD004905 doi.
31. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (11): CD004905 doi.
32. Low MS, Speedy J, Styles CE, De-Regil LM, Pasricha SR. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD009747 doi.
33. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81 (5): 1206S–1212S.
34. Громова О. А., Торшин И. Ю., Авдеева Н. В. Агрессивное акушерство: с витаминами или без? Об опыте разных стран. Земский врач. № 1, 2011, с. 31–38.
35. Habib MA, Raynes-Greenow C, Soofi SB, Ali N, Nausheen S, Ahmed I, Bhutta ZA, Black KI. Prevalence and determinants of iron deficiency anemia among non-pregnant women of reproductive age in Pakistan. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018; 27 (1): 195–203.
36. Ebuy Y, Alemayehu M, Mitiku M, Goba GK. Determinants of severe anemia among laboring mothers in Mekelle city public hospitals, Tigray region, Ethiopia. *PLoS One.* 2017; 12 (11): e0186724 doi.
37. Taner CE, Ekin A, Solmaz U, Gezer C, Cetin B, Kelesoglu M, Erpala MB, Ozeren M. Prevalence and risk factors of anemia among pregnant women attending a high-volume tertiary care center for delivery. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2015; 16 (4): 231–6.
38. Petraro P, Duggan C, Urassa W, Msamanga G, Makubi A, Spiegelman D, Fawzi WW. Determinants of anemia in postpartum HIV-negative women in Dar es Salaam, Tanzania. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67 (7): 708–17 doi.
39. Karaoglu L, Pehlivan E, Egri M, Deprem C, Gunes G, Genc MF, Temel I. The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC Public Health.* 2010; 10: 329 doi.
40. Лиманова О. А., Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Калачева А. Г., Habbaspashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н. В., Еронова Е. Ю., Белинская А. Ю., Гришина Т. Р., Громова А. Н., Федотова Л. Э., Рудаков К. В., Громова О. А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 2. С. 5–15.
41. О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. К. Тетруашвили, В. Н. Серов, В. М. Коденцова, С. И. Малявская, Е. В. Мозговая, Т. Р. Гришина, А. Н. Громова, А. Г. Калачева, Н. В. Керимкулова, О. А. Лиманова, О. Н. Грачева. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов. Медицинский алфавит № 6 / 2018, том № 1. Современная гинекология. С. 10.
42. Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy — should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann Hematol.* 2006; 85 (9): 567–73 doi.
43. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, Hertz J. Iron prophylaxis during pregnancy — how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20–80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84 (3): 238–47 doi.
44. Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L. Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy — myth or reality? *Acta Haematol.* 2006; 115 (1–2): 53–7 doi.
45. Торшин И. Ю., Громова О. А., Лиманова О. А., Гришина Т. Р., Башмакова Н. В., Керимкулова Н. В., Серова О. Ф., Крапачина Т. П., Косенко И. М. Метаанализ клинических исследований по применению fumarate железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекология. 2015. Т. 17. № 5. С. 24–31.
46. 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>.
47. Громова О. А., Торшин И. Ю., Авдеева Н. В. О доказательной медицине применения витаминно-минеральных комплексов во время беременности: читаем с подстрочником. Медицинский алфавит. 2017. Т. 3. № 23 (320). С. 21–28.



«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии»

8–11 сентября 2018 года

11

–Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР

СОЧИ – СЕНТЯБРЬ

*Считаем
дни до Сочи!*



Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru.
Сайт: praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens;
группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens;
профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens



StatusPraesens
Profimedia

Применение гликозаминогликанов в акушерской практике для коррекции эндотелиальной дисфункции

Г. А. Суханова, д.м.н., врач-гематолог¹

С. С. Мондоева, к.м.н., врач — акушер-гинеколог², преподаватель³

Н. М. Подзолкова, д.м.н., проф., врач акушер-гинеколог, зав. кафедрой акушерства и гинекологии⁴

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф., врач — гинеколог-эндокринолог, гл. научный сотрудник⁵

¹Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва

³ГАПОУ «Республиканский базовый медицинский колледж имени Э. Р. Раднаева» Минздрава Бурятии, г. Улан-Удэ

⁴Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

⁵Научно-исследовательский отдел женского здоровья научно-образовательного клинического центра ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Application of glycosaminoglycans in obstetric practice for correction of endothelial dysfunction

G. A. Sukhanova, S. S. Mondoeva, N. M. Podzolkova, I. V. Kuznetsova

Medical Scientific and Educational Centre of Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow; National Medical Research Centre for Hematology, Moscow; Republican Basic Medical College n.a. E. R. Radnaev, Ulan-Ude; Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow; Education Research Department of Women's Health of the Scientific and Educational Clinical Centre of Moscow First State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Дисфункция эндотелия лежит в основе развития многих сосудистых нарушений во время беременности, приводящих к развитию акушерских осложнений: привычного невынашивания, ФПН, СЗРП, позднего гестоза. Применение гепарин-сульфатов с целью коррекции дисфункции эндотелия делает их перспективными для более широкого использования в акушерской практике, в том числе и при тромбофилиях и связанного с ними синдроме потери плода.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, тромбофилия, привычное невынашивание беременности, гликозаминогликаны, применение гликозаминогликанов в акушерской практике.

Summary

Dysfunction of endothelium underlies development of many vascular disturbances during pregnancy, and leads to development of many obstetric complications: loss of a fetus, placental vascular complications, intrauterine fetal growth restriction, preeclampsia. Application with the purpose of correction of dysfunction of an endothelium does a heparin-sulfates their perspective for wider use in an obstetric practice, including at thrombophilias and the syndrome of loss of a fetus bound to them.

Key words: dysfunction of an endothelium, thrombophilia, loss of a fetus, glycosaminoglycans, application of glycosaminoglycans in the obstetric practice.

В настоящее время имеются многочисленные данные о роли дисфункции эндотелия в патогенезе таких акушерских осложнений, как привычное невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность (ФПН), синдром задержки развития плода (СЗРП), поздний гестоз и др. Дисфункция эндотелия, развивающаяся у беременных, страдающих сахарным диабетом, гипертонической болезнью, аутоиммунными заболеваниями, врожденными или приобретенными тромбофилиями, приводит к нарушению микроциркуляции в плаценте и препятствует нормальному течению беременности.

При физиологической беременности наблюдается стимуляция и активация фетоплацентарного комплекса, что приводит к возрастанию коагулянтного

потенциала — почти в два раза увеличивается содержание всех факторов свертывания на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности. Начиная со II триместра беременности отмечается повышение продукции эндотелием и секреции в кровь фактора Виллебранда, тромбосана, эндотелина-1, тромбомодулина и фибронектина, что позволяет высказать предположение о формировании синдрома эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе даже при физиологическом течении беременности [1].

Эндотелий — это внутренняя выстилка сосудов, выполняющая различные функции (табл. 1), и одну из основных — поддержание тромбо-резистентности сосудистой стенки [2].

В норме антикоагулянтная и анти-тромботическая способность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Однако под действием повреждающих факторов изменяется фенотип эндотелиального слоя, и проявляется его прокоагулянтная активность. Повреждение эндотелия может быть результатом воздействия различных факторов: механической травмы сосудов, воздействия провоспалительных цитокинов, эндотоксинов и других компонентов клеточной стенки бактерий, иммунных комплексов, атерогенных стимулов (липопротеины низкой плотности, гомоцистеин) [3].

Эндотелиальная дисфункция отражает генерализованное нарушение всех функций эндотелия, что сопровождается нарушением регуляции

Таблица 1

Функции эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, PGI ₂ , t-PA, экто-АДФаза, аннексин-II, тромбомодулин и другие факторы
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2, тканевой тромбопластин и другие факторы
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и другие молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	Эндотелин-1, EDHF, NO, PGI-2 и другие факторы
Регуляция роста сосудов	VEGF, ангиостатины и другие факторы

Примечание: NO — оксид азота; PGI₂ — простагландин I₂; t-PA — тканевой активатор плазминогена; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; PAI-2 — ингибитор активатора плазминогена-2; ICAM-1 — молекула внутриклеточной адгезии-1; VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия-1; EDHF — эндотелиальный фактор гиперполяризации; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

сосудистого тонуса, проницаемости, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической и противовоспалительной активности эндотелиального слоя [2, 4].

Беременность является своеобразным сердечно-сосудистым и метаболическим стрессом для организма женщины. Развитие таких осложнений, как гестационный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, преждевременные роды и др. свидетельствует о том, что женщина не прошла успешно этот стресс-тест и может отражать наличие у нее исходной эндотелиальной дисфункции и (или) латентного сосудистого заболевания или метаболического нарушения [Kssja R. J., Greer I. A. Manifestations of chronic disease during pregnancy. JAMA 2005; 294: 2751–2757].

Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты являются сложным процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который объективно нарушается при тромбофилии и сахарном диабете и часто приводит к развитию гестоза, ФПН или СЗРП.

В случае нарушения процессов инвазии трофобласта не происходит физиологической перестройки спиральных артерий, и они остаются чувствительными к патологическим изменениям гемодинамики материнского организма. Прогрессирование беременности в таких условиях ведет к нарушению плацентарной перфузии и формированию последующих осложнений — гестоза, ФПН, СЗРП, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и гипоксии плода. Важное значение отводится недостаточному

синтезу простациклина (PGI₂) в трофобласте, фетоплацентарном комплексе и пупочных артериях, что приводит к отложению фибрина и развитию эндотелиоза клубочков почек, а также развитию ДВС-синдрома [5].

Для беременных с гестозом характерна циркуляция в крови множества маркеров активации эндотелия, включая сниженный уровень PGI₂ и оксида азота (NO), повышенный уровень эндотелина-1, клеточного фибронектина и тромбомодулина (ТМ), повышение экспрессии молекул адгезии. В условиях эндотелиальной дисфункции нарушается баланс про- и антикоагулянтных механизмов. При этом поверхность эндотелия приобретает прокоагулянтную активность. В условиях эндотелиопатии при гестозе наблюдается снижение экспрессии важнейших естественных антикоагулянтов, включая протеины С и S, антитромбина III (АТIII). Важнейшую роль в дисбалансе коагуляционного каскада у беременных с гестозом играют ингибиторы фибринолиза. Так, концентрация ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1), синтез которого во время беременности в основном осуществляется плацентой, и PAI-2 повышается у беременных с гестозом. В ответ на повреждение или активацию эндотелиальные клетки экспрессируют гликопротеины экстрацеллюлярного матрикса с прокоагулянтной активностью, такие как фибронектин, фактор Виллебранда. При этом уровни PAI, ТМ и фибронектина четко коррелируют с тяжестью гестоза [3, 6].

Важнейшим фактором повреждения эндотелия, снижения противотромботического потенциала, нарушения регуляции тонуса сосудистой стенки и развития микротромбозов

являются врожденные и приобретенные тромбофилии. Эффекты, свойственные тромбофилиям, объясняют нарушения nidации плодного яйца, инвазии цитотрофобласта и плацентации. Этим процессам в настоящее время отводится ведущая роль в возникновении гестозов [5].

Под термином «тромбофилия» понимают повышенную склонность организма человека к возникновению тромбозов сосудов, ишемий и инфарктов органов вследствие нарушения свойств крови и патологических сдвигов в системе гемостаза [7].

В настоящее время известны более 40 генов, мутационные изменения которых ассоциируются с тромбофилиями. Для каждого из видов тромбофилии характерны определенные маркерные нарушения в разных звеньях гемостаза.

Среди множества наследственных форм тромбофилии важная роль в структуре репродуктивных потерь принадлежит:

- дефициту физиологических антикоагулянтов — АТ III, протеинов С и S;
- резистентности фактора Va к активированному протеину С (APC-R);
- мутации MTHFR;
- синдрому липких тромбоцитов;
- мутации фактора V Leiden;
- мутации протромбина;
- полиморфизму гена PAI-1.

Эндотелиальные повреждения, лежащие в основе антифосфолипидного синдрома (АФС), а также генетические формы тромбофилии все чаще стали рассматриваться как важнейшие факторы разнообразных осложнений беременности, в том числе и синдрома потери плода (СПП) [3, 8].

Как приобретенные, так и врожденные тромбофилии способствуют развитию эндотелиопатии с последующим развитием гемокоагуляционных и микроциркуляторных нарушений в капиллярах различных органов.

В первую очередь возникают многочисленные повреждения эндотелиального покрова ворсин плаценты, что приводит к нарушению целостности щеточной каймы и повреждению синцитиотрофобласта и соответственно к нарушению функции плаценты. Дальнейшее неблагоприятное воздействие повреждающих факторов вызывает оголение базального слоя и даже стромы ворсин и высвобождение дополнительных плацентарных коагулирующих агентов (тромбоксана A_2 , тканевого фактора [ТФ], коллагена). Обнажение коллагена базального слоя ворсин, который является мощным активатором фактора Хагемана, приводит к запуску внутреннего пути коагуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве. Клинически это проявляется развитием первичной или вторичной плацентарной недостаточности (ПН), повышением частоты случаев замершей беременности, угрозы аборта и преждевременных родов, СЗРП, ПОНРП и другими тяжелыми осложнениями беременности и родов [5].

Одним из важных факторов, участвующих в развитии дисфункции эндотелия и тромбоза, является повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) в крови — гипергомоцистеинемия (ГГЦ). ГЦ обладает выраженным повреждающим воздействием на клетку, поэтому существуют специальные защитные механизмы выведения его из клетки в кровоток. Избыточное накопление гомоцистеина в крови приводит к повреждению и последующей активации эндотелиальных клеток и значительно повышает риск развития тромбозов.

Тромбогенное действие ГЦ может быть связано также с неспецифическим ингибированием синтеза простациклина, активацией фактора V, торможением активации протеина C, нарушением экспрессии ТМ, блокадой связывания тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками. Кроме того, высокие уровни ГЦ усиливают агрегацию тромбоцитов вследствие снижения синтеза

эндотелием релаксирующего фактора и NO, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток [9].

ГЦ обладает выраженным токсическим и тромбофилическим действием, что обуславливает повышенный риск развития ряда серьезных осложнений беременности, таких как ФПН, ПОНРП, поздний гестоз (нефропатия, преэклампсия и эклампсия) и др.; ГГЦ может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии. Микротромбообразование и нарушение микроциркуляции приводят к целому ряду акушерских осложнений, в том числе к развитию позднего гестоза. ГГЦ способствует формированию хронической ФПН и внутриутробной гипоксии плода, что способствует рождению детей с низкой массой тела, снижению функциональных резервов их главных жизнеобеспечивающих систем и развитию целого ряда осложнений периода новорожденности, включая повышение детской смертности. В тяжелых случаях ГГЦ может приводить к развитию неуправляемых состояний и досрочному прерыванию беременности по медицинским показаниям.

В рамках давнего крупного исследования Hordaland Homocysteine Study измерялся уровень общего ГЦ (total homocysteine, tHcy) в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (всего 14492 беременности) [Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M., et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 962–8], и была выявлена корреляция между повышением уровня ГЦ и увеличением риска преэклампсии (отношение шансов [ОШ]: 1,32; 95% ДИ: 0,98, 1,77; P для тенденции = 0,02), преждевременных родов (ОШ: 1,38; 95% ДИ: 1,09, 1,75; P для тенденции = 0,005), резкого снижения веса новорожденного для гестационного срока (ОШ: 2,01; 95% ДИ: 1,23, 3,27; P для тенденции = 0,003) и мертворождением (ОШ: 2,03; 95% ДИ: 0,98, 4,21; P для тенденции = 0,02). В связи с важностью проблемы неблагоприятное влияние ГГЦ на исходы беременности продолжают изучаться. Так? результаты популяционного когортного исследования (n = 5805) [Bergen N.E.,

Jaddo V.W., Timmermans S., et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG* 2012; 119 (6): 739–51] показали, что высокие уровни ГЦ коррелируют с более низким весом плаценты ($P < 0,001$) и снижением веса новорожденного ($P < 0,001$). Оценка концентрации ГЦ в крови матери (n = 227) и в пуповинной крови на момент родов показала, что оба показателя были статистически значимо выше в случае преэклампсии по сравнению с женщинами с нормотензией [Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S., et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 520–524]. Следует подчеркнуть, что в последние 15 лет частота преэклампсии возросла на 40% [Duley L. The global impact of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130–137], к возможным причинам относят «эпидемию» ожирения, поздний возраст первородящих женщин и рост числа многоплодных беременностей.

ПН наблюдается у каждой третьей беременной группы высокого риска, составляя 49% в структуре акушерских осложнений, а в отдельных регионах России достигает 60–70% [Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства. Лечащий врач. 2011; 3: 50–4]. К наиболее значимым факторам риска ПН относят экстрагенитальные заболевания, в первую очередь артериальную гипертензию, частота которой у беременных женщин колеблется в диапазоне от 7 до 30% [Макаров О.В., Волкова Е.В., Винокурова И.Н., Джохадзе Л.С. Лечение артериальной гипертензии у беременных. Проблемы репродукции. 2011; 6: 87–92]. Установлено, что патогенетическими механизмами структурно-функциональных изменений плаценты при ПН является дисфункция эндотелия которая инициирует изменения тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, связанных с гиперкоагуляцией и повышением активности тромбоцитов [Heimrath J., Paprocka ., Czekanski A., et al. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014; 62 (4): 353–56].

В настоящее время наиболее эффективным патогенетическим методом коррекции эндотелиальной дисфункции является применение антикоагулянтов — гликозаминогликанов (ГАГ), которые способствуют улучшению состояния эндотелия и тем самым нормализуют кровообращение как в системном, так и в маточно-плацентарном кровотоке. Эндогенные ГАГ выполняют в организме самые разнообразные функции: регуляцию гемостаза, поддержание селективной проницаемости сосудистых стенок, регуляцию почечной фильтрации, защиту от токсических веществ. ГАГ стенок сосудов способствуют поддержанию нормального отрицательного заряда эндотелия, защищают эндотелий от повреждения, стимулируют выделение тканевого активатора плазминогена и липолитического фермента, тогда как ГАГ циркуляции обладают выраженной антитромботической и умеренной антикоагулянтной активностью, модулируют процессы пролиферации и заживления, восстанавливают проходимость сосудов.

Наиболее изучено действие сулодексида, применяющегося в лечебно-профилактических целях:

Он является перспективным антикоагулянтным средством для использования в акушерской практике с целью коррекции состояния эндотелия [10]. Несомненным его преимуществом по сравнению с обычным гепарином и НМГ является эффективность не только при парентеральном введении, но и при приеме внутрь. В последнее время этот препарат широко изучается для лечения и профилактики сосудистых заболеваний во многом благодаря благоприятному комплексному действию на эндотелий (тропность к эндотелию до 90 %) [Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014 Jun; 33 (3): 229–35. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Dec 24; 8: 49–65. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *Int Angiol*. 2014 Jun; 33 (3): 263–74 Masola V., Zaza G., Onisto M., et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects.

Int Angiol. 2014 Jun; 33 (3): 243–54]. Сулодексид способствует восстановлению функции и тромборезистентного потенциала эндотелия и стенок микрососудов, воздействует на реологические свойства крови (снижает вязкость), повышает фибринолиз, усиливает выделение фермента липазы липопroteина, что снижает уровень липидов в крови [10, 11. Hoppensteadt D.A., см. выше].

Сулодексид — высокоочищенный ГАГ, является биологическим продуктом и представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов, включает 80 % гепарина сульфата с высокой афинностью к антитромбину III (АТ III) и 20 % дерматан-сульфата с афинностью к кофактору гепарина II. Такой состав препарата обеспечивает его выраженные антикоагулянтное и антитромботическое действия [Hoppensteadt D.A.]. Сулодексид отличается от гепарина не только биодоступностью при пероральном приеме, но и более длительным периодом полувыведения и меньшим риском кровотечения. Важно, что препарат оказывает множество защитных действий в отношении эндотелия, независимо от влияния на механизмы свертывания крови, к которым относятся восстановление поврежденного гликокаликса и внутриклеточного матрикса, а также антипролиферативный, противовоспалительный, антиоксидантный, антипротеолитический и антиишемический эффекты [Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *Int Angiol*. 2014 Jun; 33 (3): 263–74].

Вазопротекторный эффект сулодексида связан также с его способностью повышать отрицательный заряд и антиагрегационную активность эндотелиальных клеток, увеличивая резистентность последних к воздействию гомоцистеина, медиаторов воспаления, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, ингибировать адгезию тромбоцитов и лейкоцитов в случае повреждения эндотелия [Karthyayan V.J., Lip G. Y. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front Biosci*. (Elite Ed). 2011; 1 (3): 1100–108. LaMarca B. Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. *Minerva Ginecol* 2012; 64 (4): 309–20].

Все эти эффекты могут иметь огромное значение для профилактики серьезных акушерских осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией, о которых говорилось выше.

Плацентарная недостаточность

В одном исследовании авторы изучали возможность профилактики осложнений со стороны плода у женщин с гестационной артериальной гипертензией (АГ) при назначении сулодексида [Федоренко А. В., Дикке Г. Б. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. *Фарматека* 2015; № 3: стр. 34]. Были отобраны 60 беременных женщин в возрасте от 20 до 39 лет с гестационной АГ, впервые развившейся во время настоящей беременности, которые были разделены на две группы (опытную и сравнения) по 30 человек в каждой, 20 беременных женщин с нормотензией составили группу контроля. Из методов исследования использовали определение маркера эндотелиальной дисфункции — фактора Виллебранда (ФВ), ультразвуковое исследование (УЗИ), доплерографию, кардиотокографию. Женщины первой (опытной) группы в комплексе с традиционной антигипертензивной терапией и фолиевой кислотой в качестве таргетной терапии получали сулодексид (в дозе 250 ЛЕ два раза в день внутрь на протяжении 25–30 дней) с расчетом на устранение дисфункции эндотелия и предотвращение нарушений гемокоагуляции и микроциркуляции, прежде всего в плаценте. Женщины второй группы (группы сравнения) получали только антигипертензивную терапию и фолиевую кислоту без сулодексида. Лечение начинали при констатации повышения АД и проведения необходимого объема обследования. Изучение лабораторных параметров и данных функциональных исследований было проведено перед началом лечения (22–26 недель) и через две недели после него (28–32 недели).

Авторы обнаружили, что, несмотря на проводимую стандартную антигипертензивную терапию, формирование гестационной АГ у женщин во второй половине беременности сопро-

вождалось повышением уровня ФВ и развитием нарушений гемодинамики IA-степени (76,6%), УЗ-признаками ПН (63,3%), гипоксией плода (43,3%) с развитием ЗРП у 30% женщин, свидетельствовавших о внутриутробном страдании плода. У женщин, в комплекс лечения которых был включен сулодексид, признаки ПН присутствовали в меньшей степени: уровень ФВ был более чем в два раза ниже, нарушение гемодинамики IA-степени (63,3%), УЗ-признаки ПН (23,3%), гипоксия плода (10%), развитие ЗРП (6,6%) встречались существенно реже. Таким образом, коррекция дисфункции эндотелия с помощью сулодексида является патогенетическим лечением ПН (снижение риска на 2/3 [ОР 0,37] еще на доклинической стадии и служит профилактикой осложнений со стороны плода у женщин с гестационной АГ.

Гестозы

Сулодексид является эффективным средством патогенетического воздействия на процессы эндотелиального повреждения у беременных с высоким риском развития гестоза. Проведенные исследования показали, что назначение данного препарата со второго триместра у беременных с соматической патологией, предрасполагающей к развитию гестоза, позволяет снизить частоту развития его тяжелых форм и хронической ФПН, пролонгировать беременность и тем самым улучшить перинатальные показатели [12]. Авторы недавнего систематического обзора и мета-анализа показали, что сулодексид статистически значимо снижает уровень артериального давления у пациентов с гипертензией, а также отметили его способность снижать альбуминурию/протеинурию [Olde Engberink R. H., Rorije N. M., Lambers Heerspink H. J., et al. The blood pressure lowering potential of sulodexide — a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Dec; 80 (6): 1245–53].

В последнее время важная роль в развитии преэклампсии отводится нарушению целостности и функции гликокаликса эндотелиальных клеток [<http://grantome.com/grant/NIH/R21-HD083659-01A1>], участвующего в образовании NO, уменьшении воспаления и адгезии тромбоцитов, регуляции гра-

диента осмотического давления и транспорте липидов [Gandley R. E., Althouse A., Jeyabalan A., et al. Low Soluble Syndecan-1 Precedes Preeclampsia *PLoS One.* 2016 Jun 14; 11 (6): e0157608. doi: 10.1371/journal.pone.0157608]. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях, в том числе у пациентов с сахарным диабетом второго типа и ожирением сулодексид благоприятно влиял на гликокаликс [Li T., Liu X., Zhao Z., et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glyco-calyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget* 2017; 8 (53): 91350–91361 Eskens B. J. M., Vink H., van Teeffelen. Improvement of Insulin Resistance in Diet-Induced Obese Mice by Sulodexide, an Endothelial Glycocalyx Mimetic. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 2 (2): 1027 Broekhuizen L. N., Lemkes B. A., Mooij H. L., et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010 Dec; 53 (12): 2646–55].

В настоящее время для симптоматического лечения преэклампсии широко используется сулодексид [Айламазян Э. К. и др. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Руководство. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 400 с. Фраза приводится в статье Попова Т. А., см. ниже], обладающий эндотелиопротекторными свойствами [Masola V., et al.], существенным антитромботическим потенциалом и малым количеством побочных эффектов [Hoppensteadt D. A., et al.]. Имеются данные об антиоксидантном действии препарата [Gabryel B., Jarzabek K., Machnik G., et al. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc. Res* 2015; 103: 26–35. Мондоева С. С., Суханова Г. А., Подзолкова Н. М. Применение сулодексида в акушерской практике: обзор литературы. *Проблемы репродукции* 2008 № 2: 73–76].

Во многих исследованиях показано, что дисфункция митохондрий плаценты является первым звеном патофизиологического каскада, приводящего к развитию преэклампсии [Myatt L., Muralimanoharan S., Maloyan A. Effect

of preeclampsia on placental function: influence of sexual dimorphism, microRNA's and mitochondria. *Adv Exp Med Biol* 2014; 814: 133–146. Shi Z., Long W., Zhao C., et al. Comparative proteomics analysis suggests that placental mitochondria are involved in the development of pre-eclampsia *PLoS One* 2013; 8 (5), e64351]. В одном исследовании авторы изучали влияние сулодексида на функциональное состояние митохондрий плаценты крыс при экспериментальной преэклампсии, для которой характерна дисфункция митохондрий и нарушение процесса окислительного фосфорилирования [Попова Т. А., Перфилова В. Н., Жакупова Г. А. и соавт. Влияние сулодексида на функциональное состояние митохондрий плаценты самок крыс с экспериментальной преэклампсией. *Биомедицинская химия*, 2016 том 62, вып. 5, с. 572–576]. Авторы убедительно показали, что сулодексид в отличие от препарата компаратора, улучшает процессы окислительного фосфорилирования и увеличивают функциональную активность митохондрий у животных с экспериментальной преэклампсией.

Сахарный диабет

При применении препарата у беременных с сахарным диабетом первого типа было отмечено значительное снижение повышенной агрегационной функции тромбоцитов, снижение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции — фактора Виллебранда, количества циркулирующих эндотелиоцитов [13, 14].

Аутоиммунные заболевания

Среди факторов, которые влияют на гемостаз, особое место занимают тиреоидные гормоны, способные воздействовать не только на функциональную активность тромбоцитов, но и регулировать интенсивность плазменного и тканевого фибринолиза, а угнетение фибринолитической активности является одним из патогенетических факторов развития тромбозов. Авторы отечественного исследования решили изучить эффективность применения натурального антикоагулянта сулодексида у беременных (n = 34) с аутоиммунным гипертиреозом, осложненным ГГЦ [Щербаков А. Ю.,

Меликова Т. А. Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексид у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии. Патология. — 2017. — Т. 14, № 1(39). — С. 57–6]. Контрольную группу составили 29 соматически здоровых беременных женщин.

Результаты исследования показали, что для беременных основной группы характерна хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, которая проявляется в виде субклинической формы ДВС-синдрома, приводящего к осложненному течению беременности, родов и патологическому состоянию плода. Включение в комплексную терапию антикоагулянта сулодексид привело к существенному изменению показателей всех звеньев гемостаза у беременных основной группы, в частности, к нормализации показателей общего коагуляционного потенциала и фибринолитической системы. Отмечалось снижение активности внутрисосудистого свертывания крови и агрегации тромбоцитов, а также уровня ГЦ. По мнению авторов, клиническими показателями эффективности терапии явилось устранение симптомов угрозы прерывания беременности. В целом результаты мониторингирования эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексид не выявили тромбоцистических осложнений, преэклампсии, СЗРП, ПОНРП и преждевременных родов.

Тромбофилии

Как уже отмечалось, возрастание коагулянтного потенциала во время беременности и снижение фибринолитической и антикоагулянтной активности создают дополнительные условия для развития тромбоза при существующей генетической или приобретенной тромбофилии. В настоящее время ГС широко применяются при нарушениях гемостаза у пациенток с тромбофилией для профилактики и лечения ФПН и СПП [8, 15, 16, 17].

Как известно, АФС часто сопровождается привычным невынашиванием беременности, вследствие развития гипоплазии плаценты и выраженной ФПН. Отечественными учеными раз-

работана методика комплексной профилактики привычного невынашивания беременности при АФС. Начиная с раннего срока беременности, женщинам с выявленным АФС и отягощенным акушерским анамнезом применялось комплексное профилактическое лечение, включающее в себя препарат ГС сулодексид [18].

Накопленный опыт успешного применения сулодексид у беременных с крайне высоким риском тромбоза позволяет рассматривать его как средство профилактики тромбоэмболических осложнений в акушерстве. Назначение данного препарата в течение всей беременности предупреждает развитие тромбозов и СПП [20, 21]. Важно, что в ряде работ было показано отсутствие тератогенного эффекта данного препарата, что позволяет применять его на ранних сроках беременности [19].

Таким образом, высокая клиническая эффективность применения ГС, в частности, сулодексид, с целью коррекции дисфункции эндотелия и профилактики тромбозов делает их перспективными средствами для более широкого использования в акушерской практике, в том числе при хронических заболеваниях (артериальной гипертензии, сахарном диабете, ожирении и др.), аутоиммунной патологии, тромбофилиях и связанных с ними осложнениях беременности (гестационный диабет, гипертензия беременных, поздние гестозы, привычные потери беременности и СЗРП) в анамнезе. Как уже отмечалось, развитие этих осложнений может свидетельствовать о наличии у женщины ранней эндотелиальной дисфункции и (или) латентного сосудистого заболевания (микрососудистых или гемостатических нарушений) или метаболического расстройства. В настоящее время акушерские осложнения относят к специфическим факторам риска ССЗ у женщин, об этом клиницист не должен забывать [Mosca L., Benjamin E. J., Berra K., et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of CVD in women. 2011 update. A guideline from the American Heart Association Circulation 2011; 123 (11): 1243–62].

Список литературы

1. Климов В. А. Эндотелий при физиологической беременности. Акушерство и гинекология, 2006, № 5, С. 11–14.
2. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Сборник статей. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под ред. Петрищева Н. Н., СПб, 2003, С. 4–38.
3. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиншина С. В., Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве, М., МИА, 2006, С. 54–74, 115–161, 177–241.
4. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д., Капитонова О. А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее коррекции. Материалы ассамблеи «Врач-провизор-пациент», 2003, С. 57.
5. Венцовский Б. М., Запорожан В. Н., Сенчук А. Я., Скачко Б. Г. Гестозы. Руководство для врачей. Медицинское информационное агентство, М., 2005, с. 97–111.
6. Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. и др. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. Учебно-методическое пособие под ред. Айламазян Э. К., СПб, «Издательство Н-Л», ООО, 2003, С. 8–15.
7. Баркаган З. С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. Проблемы гематологии и переливания крови. 1996, № 3, С. 5–15.
8. Зайнулина М. С., Корнюшина Е. А., Степанян М. Л., Мозговая Е. В., Александрова Л. А. Тромбофилии в акушерской практике. Методические рекомендации под ред. Айламазян Э. К., Петрищева Н. Н. — СПб.: Издательство Н-Л, ООО, 2005, С. 18–28, 39–40.
9. Доброхотова Ю. Э., Сухих Г. Т., Файзуллин Л. З. Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша. / Русский медицинский журнал. 2005, Т. 13, № 17, С. 1110–1113.
10. Баркаган З. С. Гепариноиды (www.cscrussia.ru/rus/publication/).
11. Харенберг Дж. Обзор фармакодинамических, фармакокинетических и терапевтических свойств препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексид). (www.cscrussia.ru/rus/publication/).
12. Печерина Л. В., Мозговая Е. В. Применение сулодексид с целью профилактики гестоза. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя» М., 2004, С. 160–161.
13. Айламазян Э. К., Петрищев В. В., Мозговая Е. В. Лечение сосудистых осложнений у больных инсулинозависимым сахарным диабетом во время беременности. Акушерство и гинекология, 2000 № 2, С. 18–22.
14. Зайнулина М. С., Мозговая Е. В., Нияри Д. А. Диагностическое значение эндотелиограммы у беременных с поздним гестозом и сахарным диабетом. Журнал акушерства и женских болезней. 1999, № 3, С. 22–24.
15. Аржанова О. Н., Кошелева Н. Г., Ковалева Т. Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие. — СПб. Нормед, 2000, С. 32.
16. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003, С. 461–469.
17. Серов В. Н., Пасман Н. М., Стуров В. Г., Дробинская А. Н. Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога. Методические рекомендации. Новосибирск, 2007, С. 60–66.
18. Баркаган З. С., Момот А. П., Сердюк Г. В., Цыпкина Л. П. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. М. «Нью-Диамед», 2003, С. 36–37.
19. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М., 2004, С. 414–420.
20. Суханов В. А. Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология, 2006, № 2 (www.urmj.ru/arhiv.htm).
21. Суханова Г. А. Тромбофилии как фактор развития тромбоцистических состояний. В кн.: Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. Под ред. Воробьева А. И., М. НьюДиамед, 2006 г. с. 364–372.

Роль нарушений антиоксидантной защиты в течении внутрипеченочного холестаза беременных и развитии гестационных осложнений

Ю. Б. Успенская, к.м.н.¹

А. А. Шептулин, д.м.н., проф.²

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.¹

Н. В. Гончаренко³

А. Н. Герасимов, д.ф.-м.н., проф.⁴

¹Кафедра акушерства и гинекологии № 1 и

²кафедра пропедевтики внутренних болезней,

³централизованная лабораторно-диагностическая служба ЛГК,

³отделение патологии беременных № 2 УКБ № 2, клиника акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева,

⁴кафедра медицинской информатики и статистики медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Role of antioxidant defense disorders during intrahepatic cholestasis of pregnant women and development of gestational complications

Yu. B. Uspenskaya, A. A. Sheptulin, I. V. Kuznetsova, N. V. Goncharenko, A. N. Gerasimov

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

Резюме

До настоящего времени не до конца ясны механизмы возникновения гестационных осложнений при внутрипеченочном холестазе беременных (ВХБ) и не известны четкие предикторы их развития. Окислительный стресс и нарушения антиоксидантной защиты, являющиеся патогенетическим звеном различной патологии беременности, могут играть роль в развитии осложнений беременности при ВХБ и служить прогностическим маркером их возникновения. Цель исследования. Определение роли нарушений антиоксидантного статуса в развитии осложнений беременности у пациенток с ВХБ. Материалы исследования. В проспективное исследование были включены 97 беременных женщин, имевших ВХБ. Из них методом случайной выборки была выделена группа 57 пациенток. Пациенткам выделенной группы проводилось клиническое и лабораторное обследование с определением биохимических маркеров повреждения функции печени, УЗИ. Антиоксидантный статус оценивался на основании определения содержания ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза [СОД], глутатионпероксидаза [ГТП]) и их коферментов (цинк, селен). Выраженность кожного зуда устанавливалась в диапазоне от 0 до 3 исходно (при выявлении ВХБ), а также через 1 и 2 недели лечения. Лечение проводилось препаратами урсодеоксихолевой кислоты в дозе от 500 мг до 2 г в сутки. Результаты. У пациенток с ВХБ, имевших осложнения беременности (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия плода, преэклампсия, необходимость в проведении кесарева сечения), отмечены более низкие уровни СОД, ГТП, селена и цинка в сравнении с пациентками, не имевшими этих осложнений. Факторами, способствующими нарушениям антиоксидантной защиты у пациенток с ВХБ, оказались его раннее начало и длительное течение, многоплодная беременность, применение программ вспомогательных репродуктивных технологий и препаратов половых гормонов, наличие билиарного сладжа и низкая эффективность лечения кожного зуда. Заключение. Истощение защитных механизмов, препятствующих развитию окислительного стресса, является одним из звеньев патогенеза развития осложнений беременности у пациенток с ВХБ. Нарушения антиоксидантной защиты при ВХБ можно рассматривать как предиктор развития осложнений беременности и показание для активного ведения пациенток.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, окислительный стресс, ферменты антиоксидантной защиты, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, селен, гестационные осложнения.

Summary

To date, the mechanisms of the onset of gestational complications in intrahepatic cholestasis of pregnant women (VCB) are not fully understood, and clear predictors of their development are not known. Oxidative stress and antioxidant defense disorders, which are a pathogenetic link in various pathologies of pregnancy, can play a role in the development of complications of pregnancy in VCB and serve as a prognostic marker for their occurrence. Purpose of the study. Determination of the role of antioxidant status disorders in the development of complications of pregnancy in patients with VCB. Materials of the study. A prospective study included 97 pregnant women who had VCB. Of these, a group of 57 patients was randomly selected. Patients of the isolated group underwent clinical and laboratory examination with determination of biochemical markers of damage to liver function, ultrasound. Antioxidant status was assessed on the basis of the determination of the content of antioxidant defense enzymes (superoxide dismutase [SOD], glutathione peroxidase [GTP]) and their coenzymes (zinc, selenium). Severe pruritus was established in the range from 0 to 3 initially (with the detection of VCB), and after 1 and 2 weeks of treatment. The treatment was carried out with ursodeoxycholic acid preparations at a dose of 500 mg to 2 g per day. Results. In patients with VCB who had complications of pregnancy (preterm delivery, intrauterine fetal hypoxia, preeclampsia, the need for caesarean section), lower levels of SOD, GTP, selenium and zinc were observed compared to patients who did not have these complications. Factors contributing to the disturbance of antioxidant protection in patients with VCB were its early onset and prolonged course, multiple pregnancies, the use of assisted reproductive technologies and sex hormone drugs, the presence of biliary sludge and the low efficacy of treatment of pruritus. The conclusion. The depletion of protective mechanisms that inhibit the development of oxidative stress is one of the links in the pathogenesis of complications of pregnancy in patients with VCB. Disorders of antioxidant protection in VCB can be considered as a predictor of the development of pregnancy complications and an indication for active management of patients.

Key words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, oxidative stress, enzymes of antioxidant defense, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, selenium, gestational complications.

Одной из нерешенных до конца проблем современного акушерства является внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). Интерес к ВХБ определяется как недостаточной изученностью патогенеза его развития, так и непредсказуемостью и неясностью причин развития опасных осложнений со стороны плода.

Основой развития специфической холестатической реакции у генетически предрасположенных лиц является недостаточность транспортных систем печени, которая формируется под влиянием высоких уровней половых гормонов и их метаболитов, характерных для поздних сроков беременности [1, 2, 3]. До настоящего времени не до конца ясны механизмы возникновения нарушений со стороны плода и неблагоприятных исходов беременности при ВХБ. Высказываются гипотезы о неблагоприятном влиянии токсических гидрофобных желчных кислот на плаценту, сократительную функцию миокарда и сердечный ритм у плода, нарушения соотношения белков сурфактанта в легких и функции надпочечников [4, 5, 6, 7, 8, 9], однако четкие механизмы и предикторы развития осложнений беременности при ВХБ пока не ясны.

Неотъемлемым звеном патогенетической цепи развития многочисленных осложнений беременности является окислительный стресс [10]. Беременность сама по себе ассоциирована с окислительным стрессом и даже при ее физиологическом течении повышает нагрузку на антиоксидантные системы. При нормальном течении беременности сохраняется равновесие между окислительной агрессией и антиоксидантной защитой. Декомпенсация антиоксидантных ресурсов с дисбалансом между активными формами кислорода и антиоксидантами наблюдается при беременностях, осложненных преэклампсией, гестационным сахарным диабетом, невынашиванием и синдромом задержки роста плода [10]. Основными эндогенными факторами антиоксидантной защиты являются ферменты (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза), содержащие в качестве кофакторов селен и цинк. Взаимосвязь дефицита селена и различной патологии беременности, в том числе и ВХБ, была выявлена во многих исследованиях [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Учитывая, что селен играет одну из ключевых ролей в обеспечении биосинтеза ферментов антиоксидантной защиты [18], можно предположить, что наличие его дефицита при ВХБ является фоном для развития или отражением уже существующего окислительного стресса.

Таким образом, суммируя вышеприведенные данные, можно предположить, что расстройства антиоксидантной защиты и окислительный стресс могут являться частью патогенеза и предикторами развития осложнений беременности при ВХБ. В связи этим нами было проведено исследование, целью которого явилось определение роли нарушений антиоксидантного статуса в развитии осложнений беременности у пациенток с ВХБ.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 97 беременных женщин, имевших ВХБ. Из них методом

случайной выборки была выделена группа, в которую вошли 57 пациенток. Им проводилось клиническое и лабораторное обследование с определением биохимических маркеров нарушения функции печени. Антиоксидантный статус оценивался на основании определения содержания ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза [СОД], глутатионпероксидаза [ГТП]) и их кофакторов (цинк, селен). Выраженность кожного зуда устанавливалась в диапазоне от 0 до 3 баллов исходно (при выявлении ВХБ), а также через 1 и 2 недели лечения. Лечение проводилось препаратами урсоедексиновой кислоты (УДХК) в дозе от 500 мг до 2 г в сутки. При изучении перинатальных исходов определялись срок родов, способ родоразрешения, наличие признаков внутриутробной гипоксии плода. У матери учитывались анамнестические сведения, данные акушерского и соматического анамнеза, срок беременности на момент возникновения ВХБ, сопутствующая акушерская патология, использование программ вспомогательных репродуктивных технологий и экстракорпорального оплодотворения (ВРТ и ЭКО) для наступления зачатия, прием препаратов половых гормонов во время данной беременности.

Уровень факторов антиоксидантной защиты у больных с ВХБ, имевших осложнения беременности, сравнивался с таковым у пациенток с ВХБ, протекавшим без указанных осложнений.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ IBM PSS Statistics 22.

95-процентные доверительные границы к частоте (95 % ДИ) рассчитывали на основе биномиального распределения.

При сравнении числовых показателей в двух группах рассчитывали статистическую значимость p_1 среднего арифметического при помощи дисперсионного анализа и распределения рангов при помощи критерия Манн-Уитни (p_2) и Колмогорова-Смирнова (p_3).

Связи между числовыми показателями, включая выраженность зуда в баллах, искали при помощи коэффициента корреляции Пирсона r и коэффициента ранговой корреляции Спирмена r_s .

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — статистическая погрешность среднего.

Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток группы наблюдения составил $29,2 \pm 5,7$ года. К моменту диагностики ВХБ средний срок беременности у обследованных пациенток достигал $30,6 \pm 7,4$ недели гестации.

В табл. 1 представлены исходные клинические характеристики и частота осложнений беременности у 57 наблюдавшихся пациенток с ВХБ.

При анализе клинических проявлений у наблюдавшихся пациенток средний показатель выраженно-

Таблица 1
Характеристика клинических особенностей и частота осложнений беременности у пациенток с ВХБ

Клинические особенности	Абс.	Отн.	95% ДИ	
			От	До
Многоплодная беременность	12	21,05%	12,74%	31,91%
Возникновение беременности после применения ЭКО и ВРТ	13	22,81%	14,13%	33,89%
Прием препаратов половых гормонов во время беременности	42	73,68%	62,24%	83,03%
Билиарный сладж	41	71,93%	60,34%	81,57%
Внутриутробная гипоксия плода	17	29,82%	19,91%	41,54%
Преждевременные роды	22	38,60%	27,56%	50,66%
Частота случаев проведения кесарева сечения	19	33,33%	22,91%	45,24%
Преэклампсия	10	17,54%	10,05%	27,87%

Таблица 2
Характеристика лабораторных параметров антиоксидантной защиты

Показатель	M	Min	Max	Квартиль 25%	Me	Квартиль 75%
Уровень СОД, ЕД/мл	179,98	145	287	158	169	198
Уровень ГТП, ЕД/л	4921,82	3983	7824	4110,5	4910	5481
Уровень селена, мкг/л	86,72	30	121	72	87	104
Уровень цинка, мкг/л	822,12	663	1125	768	812	878,5

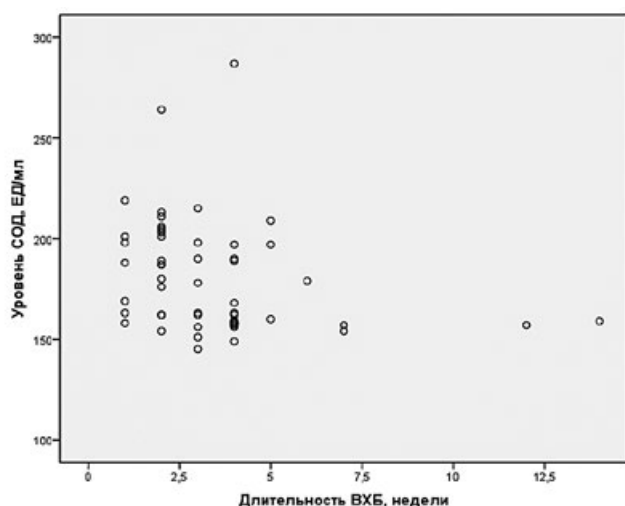


Рисунок 1. Зависимость уровня СОД от длительности течения ВХБ.

сти кожного зуда составил 1 балл у одной пациентки (1,8% ДИ: 0,4–6,3%), 2 балла у 22 пациенток (38,6% ДИ: 27,6–50,7%), 3 балла у 34 женщин (59,6% ДИ: 47,6–70,9%).

В табл. 2 представлена характеристика лабораторных показателей антиоксидантной защиты.

Взаимосвязь клинических характеристик и антиоксидантного статуса у пациенток с ВХБ

Использование программ ВРТ и ЭКО оказалось взаимосвязано с более низкими уровнями ГТП. Из 13 пациенток, у которых беременность наступила после использования ВРТ, средняя величина показателя ГТП составила $4420,9 \pm 186,4$ ЕД/л, у 44 пациенток с естественно наступившей беременностью — $5069,8 \pm 131,8$ ЕД/л ($p_2 = 0,006$; $p_3 = 0,009$).

Были выявлены достоверные различия уровня СОД, селена и цинка у женщин с ВХБ, принимавших и не принимавших препараты половых гормонов во время беременности (препараты прогестерона и эстрогенов). У пациенток, принимавших препараты половых гормонов, уровень СОД составил $176,6 \pm 4,6$ ЕД/мл; у пациенток, не получавших гормональную терапию, — $189,3 \pm 4,9$ ЕД/мл ($p_2 = 0,017$; $p_3 = 0,018$). В случаях приема пациентками препаратов половых гормонов во время беременности концентрация селена составила $82,05 \pm 3,38$ мкг/л, у пациенток, не получавших половые гормоны, — $99,80 \pm 3,34$ мкг/л ($p_1 = 0,005$; $p_2 = 0,004$; $p_3 = 0,001$). Уровень цинка у женщин, получавших гормональную терапию, достигал $817,7 \pm 15,3$ мкг/л, у пациенток, не получавших этого лечения, — $834,6 \pm 19,9$ мкг/л ($p_3 = 0,034$).

Уровень ГТП у пациенток с многоплодной беременностью ($4422 \pm 191,6$ ЕД/л) был достоверно ниже, чем у пациенток с одноплодной беременностью — $5055 \pm 130,9$ ЕД/л ($p_1 = 0,024$; $p_2 = 0,011$; $p_3 = 0,004$).

Заслуживающей внимания оказалась отрицательная корреляция между выраженностью кожного зуда через две недели лечения и уровнем СОД (коэффициент корреляции $-0,306$; $p = 0,02$; коэффициент ранговой корреляции $-0,374$; $p = 0,004$).

Наличие билиарного сладжа во время беременности у женщин с ВХБ оказалось дополнительным фактором, способствовавшим нарушениям антиоксидантной защиты. У пациенток, имевших билиарный сладж, уровень СОД составил $177,27 \pm 4,68$ ЕД/мл, у пациенток, не имевших билиарного сладжа, — $186,94 \pm 5,09$ ЕД/мл ($p_2 = 0,045$). Аналогично более низкий уровень ГТП выявлен у пациенток с билиарным сладжем ($4741,76 \pm 114,95$ ЕД/л) в сравнении с пациентками, не имевшими билиарного сладжа ($5383,25 \pm 259,32$ ЕД/л) ($p_1 = 0,011$; $p_2 = 0,025$).

У наблюдавшихся пациенток были обнаружены отрицательные корреляционные связи между длительностью ВХБ и уровнями СОД (коэффициент корреляции $r = -0,306$; $p = 0,02$; коэффициент ранговой корреляции $r = -0,374$; $p = 0,004$), ГТП (коэффициент корреляции $r = -0,314$; $p = 0,017$; коэффициент ранговой корреляции $r = -0,341$; $p = 0,009$), селена (коэффициент корреляции $r = -0,235$; $p = 0,079$; коэффициент ранговой корреляции $r = -0,392$; $p = 0,003$) и цинка (коэффициент корреляции $r = -0,277$; $p = 0,037$, ранговой корреляции $r = -0,316$; $p = 0,017$), см. рис. 1, 2.

Взаимосвязь нарушений антиоксидантного статуса и осложнений беременности

Невынашивание беременности

В обследованной группе пациенток обнаружена взаимосвязь между снижением параметров антиоксидантной защиты и невынашиванием беременности. Так, уровень СОД, ГТП и селена у пациенток, имевших преждевременные роды, был ниже, чем у женщин с беременностью, доношенной к моменту родоразрешения. У пациенток, не доносивших беременность, уровень СОД составил $166,0 \pm 3,1$ Ед/мл, у пациенток, доносивших беременность до срока, — $188,7 \pm 5,2$ Ед/мл ($p_1 = 0,002$; $p_2 = 0,001$; $p_3 = 0,005$). Величина показателя ГТП у женщин, имевших преждевременные роды, составила $4676,3 \pm 183,6$ ЕД/л, у женщин с родами в срок — $5076,2 \pm 144,4$ ЕД/л ($p_2 = 0,025$, $p_3 = 0,046$). У женщин, имевших преждевременные роды, уровень селена достигал $82,05 \pm 3,11$ мкг/л, у пациенток со срочными родами — $89,7 \pm 4,1$ мкг/л ($p_3 = 0,011$).

Преэклампсия

У пациенток с беременностью, осложнившейся преэклампсией, показатели СОД, ГТП и цинка были достоверно ниже, чем у пациенток, не имевших данного осложнения. У женщин с беременностью, сопровождавшейся преэклампсией, уровень СОД составил $159,8 \pm 3,6$ Ед/мл, у пациенток, не имевших преэклампсии, — $184,2 \pm 4,1$ Ед/мл ($p_1 = 0,01$; $p_2 = 0,004$; $p_3 = 0,024$). Средние показатели ГТП у пациенток с преэклампсией составил $4049,8 \pm 16,7$ ЕД/л, у женщин, не имевших преэклампсии, — $5107,3 \pm 124,1$ ЕД/л ($p_1 = 0,001$; $p_2 = 0,001$; $p_3 = 0,001$). Уровень цинка при наличии преэклампсии составил $769,8 \pm 18,1$ мкг/л, при отсутствии этого осложнения — $833,2 \pm 14,1$ мкг/л ($p_2 = 0,035$; $p_3 = 0,024$).

Внутриутробная гипоксия плода

У пациенток, с беременностью, осложнившейся внутриутробной гипоксией плода (ВГП), уровни СОД и селена были достоверно ниже, чем у женщин, не имевших данной патологии. Уровень СОД у пациенток с ВГП составил $165,8 \pm 3,6$ Ед/мл, у пациенток, не имевших ВГП, — $186 \pm 4,7$ Ед/мл ($p_1 = 0,011$; $p_2 = 0,004$, $p_3 = 0,027$). У женщин с беременностью, сопровождавшейся ВГП, уровень селена составил $76,4 \pm 3,2$ мкг/л, у беременных, не имевших ВГП, — $91,1 \pm 3,5$ мкг/л ($p_1 = 0,016$; $p_2 = 0,003$; $p_3 = 0,005$).

Кесарево сечение

При оценке роли окислительного стресса как фактора, обуславливающего более частую необходимость проведения кесарева сечения, учитывались лишь осложнения беременности, ассоциированные с ВХБ.

У пациенток, имевших осложнения беременности, потребовавшие проведения кесарева сечения, уровни СОД, ГТП и цинка были достоверно ниже, чем у пациенток, имевших естественные роды. У женщин, осложнения беременности которых потребовали проведения оперативных родов, уровень СОД составил $167,1 \pm 4,3$ Ед/мл,

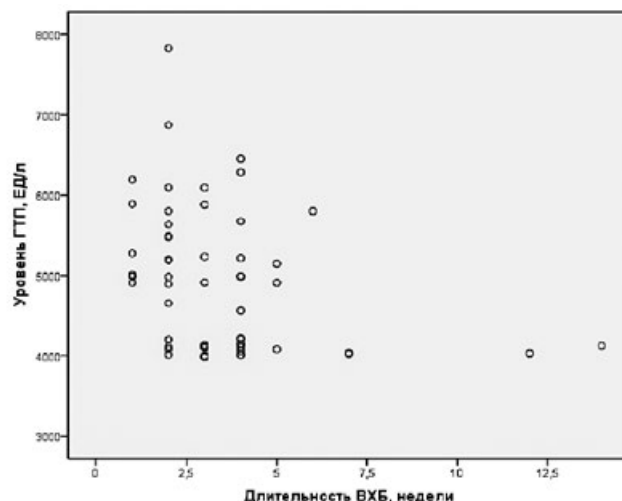


Рисунок 2. Зависимость уровня ГТП от длительности течения ВХБ.

у пациенток с естественными родами — $186,4 \pm 4,7$ Ед/мл ($p_1 = 0,012$; $p_2 = 0,006$; $p_3 = 0,039$). У пациенток, которым было произведено кесарево сечение уровень, ГТП составил $4517,7 \pm 157,4$ ЕД/л, у женщин с самопроизвольными родами — $5123,8 \pm 144,6$ ЕД/л ($p_1 = 0,012$; $p_2 = 0,003$; $p_3 = 0,013$). Величина показателя цинка у женщин, которым было произведено кесарево сечение, составила $779 \pm 14,3$ мкг/л, у женщин, имевших естественные роды, — $843,6 \pm 16,2$ ($p_1 = 0,013$; $p_2 = 0,011$; $p_3 = 0,039$).

Обсуждение

Недостаточная эффективность снижения кожного зуда у беременных с ВХБ на фоне лечения УДХК взаимосвязана с более низкими значениями СОД. Отсюда следует, что более тяжелые формы ВХБ, резистентные к лечению, способствуют развитию окислительного стресса. Раннее начало и длительное течение ВХБ обуславливают более длительную персистенцию неблагоприятного биохимического фона, что способствует истощению компенсаторно-приспособительных ресурсов и развитию окислительного стресса.

Известно, что длительное использование гормональных контрацептивов взаимосвязано с развитием окислительного стресса [19, 20, 21]. По-видимому, подобным образом, у пациенток с ВХБ применение препаратов половых гормонов во время беременности способствует формированию окислительного стресса. Использование программ ВРТ для наступления беременности, которые сопровождаются высокой гормональной нагрузкой как за счет продуцируемых в высоких концентрациях собственных половых гормонов при проведении гиперстимуляции суперовуляции, так и за счет половых гормонов, назначаемых для пролонгирования беременности высокого риска, также способствует снижению показателей антиоксидантной защиты.

Наличие многоплодной беременности у пациенток с ВХБ ассоциировано с развитием окислительного стресса. Возможно, в этом случае ведущую роль в декомпенсации защитных антиоксидантных систем

(помимо повреждающего воздействия высокого уровня желчных кислот) также играет большая концентрация половых гормонов, характерная для многоплодной беременности. Таким образом, учитывая эти данные, можно заключить, что в развитии окислительного стресса у пациенток с ВХБ значимую роль играют гормональные факторы.

Образование билиарного сладжа у пациенток с ВХБ также оказалось взаимосвязанным с расстройствами антиоксидантного статуса.

Недостаток ферментов антиоксидантной защиты и их кофакторов при осложненной беременности в отсутствие ВХБ и при его наличии дает основание предположить, что одной из причин развития осложнений беременности служит декомпенсированный окислительный стресс, представляющий собой универсальную реакцию в ответ на различные триггерные воздействия. Наличие фонового дефицита селена при различной патологии беременности и подтвержденного при внутрипеченочном холестазе беременных, вероятно, можно расценивать как самостоятельный фактор, повышающий риск развития осложнений беременности.

Таким образом, полученные данные дают основание полагать, что истощение защитных механизмов, препятствующих развитию окислительного стресса, является одним из звеньев патогенеза осложнений беременности у пациенток с ВХБ. Нарушения антиоксидантной защиты при ВХБ можно рассматривать также как предиктор развития осложнений беременности и показание для активного ведения пациенток. Возможность применения антиоксидантов у пациенток с ВХБ требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Гормональные факторы играют значимую роль в развитии окислительного стресса у пациенток с ВХБ, о чем свидетельствует снижение активности антиоксидантной защиты на фоне многоплодной беременности, частоты использования программ ВРТ для наступления зачатия и применения препаратов половых гормонов во время беременности.
2. Длительное течение ВХБ, низкая эффективность лечения кожного зуда и наличие билиарного сладжа у пациенток с ВХБ способствуют развитию декомпенсации антиоксидантных защитных механизмов.
3. Истощение факторов антиоксидантной защиты у пациенток с ВХБ взаимосвязано с развитием осложнений беременности (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия плода, преэклампсия) и более частым проведением кесарева сечения.

Список литературы

1. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther*. Jun 12006; 23 (11): 1649–53.
2. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014 Jul; 124 (1): 120–33.
3. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010 Feb 13. 375 (9714): 594–605.

4. Al Inizi S, Gupta R, Gale A: Fetal tachyarrhythmia with atrial flutter in obstetric cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93 (1): 53–4.
5. Shand AW, Dickinson JE, D'Orsogna L: Refractory fetal supraventricular tachycardia and obstetric cholestasis. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24 (3): 277–81.
6. Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *PLoS One* 2010; 5: e9689.
7. Wang C, Chen X, Zhou SF, Li X. Impaired fetal adrenal function in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Med Sci Monit*. 2011; 17 (5): CR265–71.
8. Shi Y. Expression of pulmonary surfactant protein A mRNA in lungs of fetal rats with maternal intrahepatic cholestasis. *Chinese journal of perinatal medicine*. 2011; 14 (5).
9. Yu L, Ding YL, Wang CX. Relationship between total bile acid concentration and fetal pulmonary surfactant in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011; 46 (5): 324–8.
10. Duhig K, Chappell LC, Shennan AH. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet Med*. 2016 Sep; 9 (3): 113–6.
11. Dobrzynski W, Trafikowska U, Trafikowska A, Pilecki A, Szymanski W, Zachara BA. Decreased selenium concentration in maternal and cord blood in preterm compared with term delivery. *Analyst* 1998; 123: 93–7.
12. Tara F, Rayman MP, Boskabadi H, et al. Selenium supplementation and premature (prelabour) rupture of membranes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30: 30–4.
13. Kilinc M, Guven MA, Ezer M, Ertas IE, Coskun A. Evaluation of serum selenium levels in Turkish women with gestational diabetes mellitus, glucose intolerant, and normal controls. *Biol Trace Elem Res* 2008; 123: 35–40.
14. Barrington JW, Lindsay P, James D, Smith S, Roberts A. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 130–2.
15. Kocak I, Aksoy E, Ustun C. Recurrent spontaneous abortion and selenium deficiency. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65: 79–80.
16. Kauppi A, Korpela H, Makila UM, Yrjanheikki E. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 150–2.
17. Reyes H, Baez ME, Gonzalez MC, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32: 542–9.
18. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233–41.
19. Andozia MB, Vieira CS, Franceschini SA, Torqueti Tolloni MR, Silva de Sa MF, Ferriani RA. Ethinylestradiol and estradiol have different effects on oxidative stress and nitric oxide synthesis in human endothelial cell cultures. *Fertil Steril*. 2010; 94: 1578–82.
20. Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U, Collette G, Haleng J, Chermamy-Bien JP, et al. Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40–48 years from the ELAN study in the province of Liege, Belgium. *Hum Reprod*. 2007; 22: 2335–43.
21. Chen JT, Kotani K. Different Effects of Oral Contraceptive and Dydrogesterone Treatment on Oxidative Stress Levels in Premenopausal Women. *J Clin Med Res*. 2018 Feb; 10 (2): 146–153.



Акне: не только косметическая проблема

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

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

Acne: not just cosmetic problem

A. B. Khuraseva

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Резюме

Угревая сыпь (*acne vulgaris*) является одним из самых распространенных кожных заболеваний. Известная связь угревой болезни и гиперандрогении обосновывает применение комбинированных оральных контрацептивов в терапии данного заболевания. Топическая терапия также применяется для лечения акне. Целью настоящего исследования явилась оптимизация лечения пациенток с угревой сыпью на основе сравнения эффективности двух подходов в лечении. В исследовании приняли участие 67 пациенток 18–25 лет с угревой сыпью легкой и средней степени тяжести, получавшие лечение в зависимости от исходного статуса и репродуктивных планов. В результате проведенного исследования разработан алгоритм дифференцированного назначения терапии пациенткам с легкими или умеренными акне.

Ключевые слова: акне, гинекологическая патология, дифференцированная терапия, топическая терапия.

Summary

Acne vulgaris is one of the most common skin diseases. The well-known association of acne and hyperandrogenia justifies the use of combined oral contraceptives in the therapy of this disease. Topical therapy is also used to treat acne. The purpose of this study was to optimize the treatment of patients with acne on the basis of comparing the effectiveness of this two approaches in the treatment. The study involved 67 patients 18–25 years old with acne of mild to moderate severity, who received treatment depending on the initial status and reproductive plans. As a result of the study, an algorithm for differentiating the treatment for patients with mild or moderate acne was developed.

Key words: acne, gynecological pathology, differentiated therapy, topical therapy.

Акне (*acne*) или угревая болезнь чаще воспринимается как косметическая проблема, и такие пациенты обращаются за помощью к дерматологам-косметологам. Однако в основе данной патологии лежит многообразие причин возникновения, таких как эндокринная и иммунная дисфункции, расстройство желудочно-кишечного тракта, нервно-психические нарушения. Это обуславливает интерес к данному заболеванию не только дерматологов и косметологов, но и других медицинских специалистов.

Акне — один из самых распространенных дерматозов, который встречается практически в любом возрастном периоде: от новорожденности до менопаузы. Однако пик заболеваемости, как правило, приходится на подростковый период: в возрасте 15–16 лет частота юношеских угрей (*acne vulgaris*) колеблется от 59 до 95%. У женщин после 25 лет частота акне снижается до 25%. Имеются данные, что у подростков частота возникновения акне не отличается в зависимости от пола, в то время как женщины среднего репродуктивного возраста чаще страдают от угревых высыпаний по сравнению с мужчинами [8, 9].

Проведенное А. А. Кубановой и соавт. масштабное исследование, охватившее 1349 больных акне, установи-

ло наследственную предрасположенность в развитии и течении дерматоза. Так, более чем у половины пациентов (55,1%) были указания на наличие акне в семье. Авторы отмечают, что в подавляющем большинстве случаев (83,0%) угревой болезнью страдали мать и (или) отец [4].

По нашим данным, в подростковом периоде клинические проявления жирной себореи и акне были достоверно чаще у крупных при рождении девочек (53,9%), чем у сверстниц, имевших нормальную массу тела при рождении (37,4%) [6].

Значимая частота возникновения акне в подростковом возрасте объясняется физиологическими причинами, такими как транзиторная гиперандрогения, являющаяся частью естественного пубертатного сценария [10].

Имеется закономерность обострения акне во второй фазе менструального цикла за 7–12 дней до менструации. Это патогенетически обусловлено стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с последующей задержкой Na^+ и воды, что способствует возникновению микроотека кожи и отягощает ключевые звенья патогенеза акне [2].

В практической работе нередко возникает необходимость дифференцировать транзиторные возрастные

изменения от истинных патологических процессов. Если проявления угревой болезни в подростковом периоде физиологически обусловлены, то персистенция или манифестация акне в зрелом возрасте является маркером соматического и (или) гормонального неблагополучия и, как правило, свидетельствует о нарушении выработки половых стероидов. В свете знаний о том, что кожа человека имеет стероидчувствительные рецепторы, а ее придатки (волосяные фолликулы, сальные и потовые железы) являются тканью-мишенью для андрогенов, становится понятно, что гиперандрогенные состояния как яичникового, так надпочечникового генеза, как правило, ассоциируются с акне [1, 3, 20].

Следует отметить, что у пациенток с поздними акне имеют место трудности терапии, обусловленные нерациональным предшествующим медикаментозным лечением. Известно, что как местное, так и системное применение антибиотиков у 82% женщин оказывается малоэффективным и даже приводит к рубцовым изменениям и гиперпигментации [17, 22].

Все это обуславливает актуальность данной проблемы и необходимость разработки новых эффективных подходов и схем лечения.

Цель исследования: изучить особенности гинекологической патологии у пациенток с акне и оптимизировать терапию.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 67 пациенток, обратившихся на прием к гинекологу. Все они имели акне легкой и средней степени тяжести. Возраст женщин варьировал от 18 до 25 лет. Причины обращения к гинекологу были следующие: нарушения менструального цикла (НМЦ) — 59,7% (n = 40); бесплодие — 20,9% (n = 14); по направлению от косметолога — 13,4% (n = 9); другие различные причины (вульвовагиниты, цервициты и др.) — 6,0% (n = 4). Проведены клинико-лабораторное, ультразвуковое гинекологическое и гормональное обследования.

С целью увеличения эффективности терапии, сокращения ее продолжительности, а также увеличения длительности ремиссий и снижения частоты рецидивов оптимально использовать совместно с системными антиандрогенными препаратами (комбинированные оральные контрацептивы [КОК] с антиандрогенным эффектом и др.) топические противогревые средства. Для сравнения эффективности монотерапии и комплексной терапии 67 пациенток с акне были разделены на две группы, сопоставимые по степени тяжести заболевания. В первую группу вошли 33 пациентки, получавшие только антиандрогенную терапию (КОК с дроспиреноном Димиа). Пациентки второй группы (n = 34) одновременно с системной терапией (КОК с дроспиреноном Димиа) местно использовали Куриозин® гель 0,1% (гиалуронат

цинка). Согласно инструкции гель рекомендовали наносить тонким слоем на очищенную кожу два раза в день. Достоинством этого препарата является то, что, с одной стороны, входящая в его состав гиалуроновая кислота обладает антибактериальными и регенерирующими свойствами, а, с другой стороны, цинк оказывает бактерицидное действие, а также блокирует чувствительность 5-α-редуктазы к андрогенам.

Эффективность терапии оценивали по сравнению с исходными данными через 3 и 6 недель в соответствии со следующими критериями: клиническое выздоровление — полное исчезновение акне; значительное улучшение — уменьшение акне не менее чем на 70%; улучшение — уменьшение высыпаний не менее чем на 25%; отсутствие эффекта — уменьшение высыпаний менее чем на 25%; ухудшение — увеличение высыпаний.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью программы многомерного анализа Statistica 6 с использованием методов вариационной статистики, критерия Фишера-Стьюдента (t). За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Из анамнеза выяснено, что патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) страдала каждая четвертая пациентка (25,4%; n = 17). Погрешность в диете с избыточным потреблением углеводов отметили 35,8% женщин (n = 24). Отягощенный семейный анамнез (угревая болезнь у матери) имел место у 25,4% пациенток.

Ультразвуковое обследование диагностировало поликистозные яичники у 32,8% женщин (n = 22), гиперандрогения, подтвержденная лабораторно, была у большинства пациенток (71,6%, n = 50). Следует отметить, что среди пациенток с гиперандрогенией чаще было выявлено повышение андростендиона — у 56% (n = 28), у 24% (n = 12) был повышен свободный тестостерон, а сочетанное увеличение тестостерона и андростендиона имело место в 20% случаев (n = 10). Нарушение выработки и соотношения гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) констатировано у 23,9% пациенток (n = 16). Гинекологическая патология не выявлена только у четырех человек (6%).

Для всех женщин с акне мы предложили курс КОК с антиандрогенным эффектом. Был использован КОК с низкой дозой ЭЭ (20 мкг) в сочетании с дроспиреноном (ДРСП) и режимом 24 + 4, а именно препарат Димиа®. Антиандрогенные свойства ДРСП хорошо известны и изучены, а три дополнительные гормонсодержащие таблетки усиливают лечебный эффект при акне [14]. Дроспиренон, обладающий антиминералокортикоидным действием, оказывает в качестве дополнительного положительного эффекта противоотечное действие на устья сальных желез, тем самым уменьшая обострение акне в предменструальный период, и в целом снижает выраженность угревой сыпи [13].

Все пациентки прошли полный курс терапии, не было выявлено нежелательных реакций или побочных эффектов, требующих отмены препарата. В результате проведенного лечения

Таблица

Результаты терапии	Исследуемые группы							
	1-я группа Дифференцированная системная терапия без топической терапии, n = 33				2-я группа Дифференцированная системная терапия в сочетании с топической терапией (Куриозин® гель), n = 34			
	Через 1 месяц терапии		Через 3 месяца терапии		Через 1 месяц терапии		Через 3 месяца терапии	
	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.
Клиническое выздоровление	9,1 ± 5,0	3	24,2 ± 7,5	8	20,6 ± 6,9	7	35,3 ± 8,2	12
Значительное улучшение	18,2 ± 6,7	6	30,3 ± 8,0	10	29,4 ± 7,8	10	44,1 ± 8,5	15
Улучшение	54,5 ± 8,7	18	36,4 ± 8,4	12	47,1 ± 8,6	16	20,6 ± 6,9	7
Отсутствие улучшения	18,2 ± 6,7*	6	9,1 ± 5,0	3	2,9 ± 2,9	1	0	0
Ухудшение	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: * — статистически значимые различия между первой и второй группами.



24 + 4
ДИМИА®

20 мкг этинилэстрадиола
3 мг дроспиренона

*Сгладить
гормональные
колебания*



ДП-001779

ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

- Микродозированный контрацептив с дроспиреноном в режиме **24+4**
- Антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие
- Менструальный цикл становится более регулярным



ГЕДЕОН РИХТЕР

Инструкция по применению препарата Димиа®

Реклама

к концу третьего месяца у всех больных в обеих группах отмечалась положительная динамика (см. табл.). Так, уже через месяц в обеих группах, получавших Димиа, клиническое улучшение отмечалось более чем в 80% случаев, через три месяца — более чем в 90% случаев (90,9% в первой группе, 100% во второй группе).

Угревая болезнь — это не только косметологическая, но и психологическая проблема, поскольку она оказывает значимое влияние на психоэмоциональную сферу и социальную адаптацию. Назначение КОК с дроспиреноном (Димиа) как в сочетании с Куриозином, так изолированно позволяет добиться быстрого и выраженного клинического эффекта в терапии акне.

Список литературы

1. Аравийская Е. Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности // Леч. врач. 2003; (4): 4–6.
2. Горякина М. В., Белоусова Т. А. Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин // РМЖ. 2012. № 22. С. 1153.
3. Доброхотова Ю. Э., Джобавя Э. М., Рагимова З. Ю. и др. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога, эндокринолога: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Кубанова А. А., Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В., Дворова Е. К., Фадеева Е. И. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2013; (5): 102–114.
5. Мордовцев В. Н., Селина В. Ю. К вопросу о местном лечении обычных угрей // РМЖ. 2001; (11): 480.
6. Хурсева А. Б. Поиски путей коррекции синдрома гиперандрогении у девочек, рожденных с большой массой тела // Акушерство и гинекология. 2009; (5): 68–71.
7. Юцковская Я. А., Юцковский А. Д., Маслова Е. В., Метляева Н. Б. Опыт междисциплинарного подхода к терапии и косметологической реабилитации кожи пациентов с угревой болезнью // Вестник дерматологии и венерологии. 2005; (2): 32–35.
8. Amado JM, Matos ME, Abreu AM, Loureiro L, Oliveira J, Verde A, et al. The prevalence of acne in the north of Portugal. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006; 20: 1287–1295.
9. Collier C. N., Harper J. C., Cantrell W. C. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J Am Acad Dermatol. 2008; 58: 56–59 [PubMed].
10. Dawson A., Dellavalle R. Acne vulgaris. BMJ 2013; 8: 346.
11. Del Rosso J. Q., Bikowski J., Baum E. Prevalence of truncal acne vulgaris: a population study based on private practice experience // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 56. AB3.
12. Dumont-Wallon G., Dreno B. Specificity of acne in women older than 25 years // Presse Med. 2008. Vol. 37. P. 585–591.
13. Gollnik H., Cunliffe W., Berson D et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol 2003. 49 (1 Suppl): 1–37.
14. Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone / 20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Contraception 2008; 77: 249–256.
15. Nijsten T, Rombouts S, Lambert J. Acne is prevalent but use of its treatments is infrequent among adolescents from the general population. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21: 163–168.
16. Rabe T., Luxembourg B., Ludwig M. et al. Contraception and Thrombophilia — a statement from the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF e.V.) and the Professional Association of German Gynaecologists (BVF e.V.) // J. Reproduktionsmed. Endokrinol. 2011; 8 (1): 178–218.
17. Rivera R., Guerra A. Management of acne in women over 25 years of age // Actas Dermosifiliogr. 2009. Vol. 100. P. 33–37.
18. Schramm G., Steffens D. A 12-months evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. Contraception. 2003; 67 (4): 305–12.
19. Schramm GA, Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. Contraception 2011; 84 (4): 390–401.
20. Seirafi H., Farnaghi F., Vasheghani-Farahani A. et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne // Int. J. Dermatol. 2007. Vol. 46. P. 1188–1191.
21. Terouanne B, Paris F, Servant N, Georget V, Sultan C. Evidence that chlormadinone acetate exhibits antiandrogenic activity in androgen-dependent cell line. Mol Cell Endocrinol. 2002 Dec 30; 198 (1–2): 143–7.
22. Williams C., Layton A. M. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy // Am. J. Clin. Dermatol. 2006. Vol. 7. P. 281–290.

«Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»

Первый совместный конгресс акушерской анестезиологии (ОАА-ОАИА), посвященный памяти Джеральдины О'Салливан



III Съезд Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов



Уважаемые участники международного конгресса в Санкт-Петербурге!

С гордостью сообщаем Вам, что совместный конгресс Британской и Российской Ассоциаций акушерских анестезиологов расширяет свои границы. Кроме лекторов из Великобритании и России, вы услышите докладчиков из Бельгии, Израиля, США и Польши! В тесном сотрудничестве с нашими британскими коллегами мы составили для вас научную программу, охватывающую основные направления акушерской анестезиологии. Совместные чтения — это уникальный шанс узнать о современных тенденциях развития анестезии и интенсивной терапии в акушерстве от ведущих мировых специалистов.

Место проведения: 196240, г. Санкт-Петербург,
Площадь Победы д.1, Парк Инн Пулковская

5–7 сентября 2018

Больше информации на нашем сайте:
www.arfpoint.com

Палитра Петербургской осени заиграет новыми красками!

Влияние ультранизкодозированной и стандартной гормональной терапии на фибринолиз и образование тромбина у женщин в постменопаузе

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета¹
Ю. С. Драпкина, аспирант²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women

I. V. Kuznetsova, Yu. S. Drapkina

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov; Moscow, Russia

Резюме

Пероральная гормональная терапия (ГТ) ассоциирована с повышением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), при этом наибольший риск приходится на первый год лечения. Риск ВТЭ зависит от формы выпуска, дозировки и продолжительности ГТ. В рандомизированном контролируемом исследовании, включившем 150 женщин в постменопаузе, было проведено сравнение влияния различных режимов пероральной ГТ на образование тромбина и продуктивность фибринолиза. ГТ применялась в стандартном (1 мг 17β-эстрадиола / 5 мг диогестерона) или ультранизкодозированном режиме (0,5 мг 17β-эстрадиола / 2,5 мг диогестерона). До начала терапии и через 24 недели ее применения оценивались следующие показатели: фибринолитическая активность плазмы (ФАП), активаторы и ингибиторы фибринолиза, образование тромбина (фрагменты протромбина 1+2 [F 1+2], эндогенный тромбиновый потенциал [ЕТР]), нормализованный показатель чувствительности к активированному протеину С (нЧАПС) и активность фактора (F)VIII. Результаты исследования показали, что, в противоположность стандартной ГТ, ультранизкодозированная ГТ может усиливать фибринолиз за счет снижения уровней PAI-1. Впервые показаны значимые различия между комбинированной пероральной ультранизкодозированной ГТ и стандартной ГТ с точки зрения влияния на фибринолиз и образование тромбина у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: менопауза, ультранизкодозированная гормональная терапия, безопасность, гемостаз, фибринолиз, тромбоз.

Summary

Oral hormone therapy (HT) is associated with an increased risk of venous thromboembolism (VTE), with the highest risk during the first year of treatment. Differences in the formulation, dose and duration of HT may affect the risk of VTE. A clinical trial was conducted to compare the effects of different oral HT regimens on thrombin generation and efficiency of fibrinolysis in postmenopausal women. 150 postmenopausal women were assigned in a randomized controlled study in which the effect of standard dose (1 mg of 17β-estradiol / 5 mg of dydrogesterone), ultra-low-dose HT (0.5 mg of 17β-estradiol / 2.5 mg of dydrogesterone) on fibrinolysis and coagulation was compared to controls. Factors measured included plasma clot lysis time (CLT), fibrinolysis activators and inhibitors, thrombin generation (prothrombin fragments 1+2 [F 1+2], endogenous thrombin potential [ETP]), normalized activated protein C sensitivity ratio (nAPCsr), and factor (F)VIII activity and were determined before and after 24 weeks of HT. The results demonstrated that in contrast to the standard HT, ultra-low-dose HT may enhance fibrinolysis through reduced PAI-1 levels. The current study is the first to show significant differences between combined oral ultra-low-dose HT and standard HT in the effects on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women.

Key words: menopause, ultra-low-dose hormonal therapy, safety, haemostasis, fibrinolysis, thrombosis.

Возрастная группа женщин России в пери- и постменопаузе составляет более 21 миллиона человек, а климатические симптомы встречаются примерно у 60 % пациенток [1]. Наиболее эффективным методом лечения менопаузальных симптомов остается гормональная терапия (ГТ). При своевременном назначении ГТ с учетом возраста женщины и продолжительности менопаузы частота менопаузальных симптомов значительно снижается, что существенно улучшает качество жизни. Тем не менее, несмотря на высокую эффективность, пероральная ГТ ассоциирована с повышением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), при этом

наибольший риск приходится на первый год лечения [2, 3]. Завершающим этапом свертывания крови является индуцируемое тромбином превращение фибриногена в фибрин с образованием сгустка крови. Известно, что фибриновые сгустки, состоящие из сильно-разветвленных цепей, менее устойчивы к лизису [4]. У пациенток с ВТЭ в анамнезе были отмечены уменьшение проницаемости сгустка и нарушение фибринолиза [5–7].

Данные о влиянии ГТ на гемостаз противоречивы. Было показано, что пероральная ГТ увеличивает фактор (F)VIII и снижает уровни естественных ингибиторов коагуляции — антитром-

бина (АТ) и протеина С (АПС) [8]. ГТ также увеличивает образование тромбина, что отражается в увеличении эндогенного тромбинового потенциала (ЕТР) [9–11]. Резистентность к активированному протеину С (АПС) — один из факторов риска ВТЭ [12]. Brosnan с соавт. обнаружили, что ГТ способствует развитию резистентности к АПС, особенно у женщин, получающих пероральную ГТ [13]. С другой стороны, было показано, что ГТ активирует фибринолиз за счет снижения уровней ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [14]. Вероятно, что риск ВТЭ зависит от формы выпуска, дозировки и продолжительности ГТ [2].

Таблица 1
Результаты основных лабораторных показателей у женщин в постменопаузе до и после 24 недель терапии

Показатель		Стандартная ГТ (n = 39)	Ультранизкодозированная ГТ (n = 42)	Контроль (n = 41)	Значение p (дисперсионный анализ)
Эстрадиол, пмоль/л	Исходно	53,2 (19,1–242,2)	46,1 (18,4–154,1)	58,4 (18,4–239,2)	p1 = 0,06
	Через 24 нед.	102,7 (18,4–171,7)	68,5 (18,4–123,0)	57,4 (18,4–132,5)	p2 = 0,001
	▲	49,5	22,4	1,0	p3 = 0,001
ФСГ, мМЕ/мл	Исходно	63,2 (19,8–79,5)	50,1 (15,3–72,1)	55,5 (13,9–71,3)	p = 0,09
	Через 24 нед.	56,3 (37,5–84,4)	63,3 (21,2–78,5)	58,4 (36,7–89,4)	p1, p2, p3 — NA
	▲	–6,9	–13,2	2,9	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Исходно	5,9 (4,9–6,6)	6,2 (5,1–7,0)	5,8 (5,0–6,9)	p = 0,63
	Через 24 нед.	5,6 (5,1–6,0)	6,0 (5,2–6,8)	5,7 (4,4–6,7)	p1, p2, p3 — NA
	▲	0,3	0,2	0,1	
Эритроциты, 10 ¹² /л	Исходно	4,5 ± 0,32	4,6 ± 0,30	4,5 ± 0,36	p = 0,49
	Через 24 нед.	4,5 ± 0,46	4,6 ± 0,30	4,6 ± 0,42	p1, p2, p3 — NA
	▲	0	0	0,1 ± 0,04	
Гемоглобин, г/дл	Исходно	13,2 (12,7–13,9)	13,2 (12,7–13,7)	13,3 (12,6–14,0)	p = 0,64
	Через 24 нед.	13,3 (12,7–13,8)	13,5 (13,0–14,1)	13,0 (12,4–13,9)	p1, p2, p3 — NA
	▲	0,1	0,3	0,3	
Гематокрит, %	Исходно	39,4 (38,4–41,5)	39,9 (38,6–41,1)	39,1 (37,7–41,2)	p = 0,66
	Через 24 нед.	39,2 (37,9–41,3)	40,2 (38,7–42,0)	39,0 (37,7–40,7)	p1, p2, p3 — NA
	▲	0,2	0,3	0,1	
Тромбоциты, 10 ³ /мкл	Исходно	270,5 (227,0–313,0)	242,5 (215,0–277,0)	258,0 (220,0–308,0)	p = 0,31
	Через 24 нед.	267,0 (210,0–291,0)	231,5 (205,0–278,0)	258,0 (227,0–308,0)	p1, p2, p3 — NA
	▲	1,5	0,3	0,1	
ТТГ, мкМЕ/мл	Исходно	1,7 (1,1–21–2,3)	1,3 (0,8–2,0)	1,6 (1,2–2,4)	p = 0,98
	Через 24 нед.	1,7 (1,3–2,7)	1,7 (1,2–2,5)	1,7 (1,3–2,0)	p1, p2, p3 — NA
	▲	0	0,4	0,1	
Общий холестерин, ммоль/л	Исходно	5,4 ± 0,1	5,4 ± 0,9	5,4 ± 0,9	p = 0,71
	Через 24 нед.	5,4 ± 1,0	5,3 ± 1,0	5,4 ± 1,0	p1, p2, p3 — NA
	▲	0	–0,1 ± 0,1	0	
Глюкоза натощак, ммоль/л	Исходно	5,1 ± 0,5	5,2 ± 0,6	5,2 ± 0,6	p = 0,16
	Через 24 нед.	5,0 ± 0,8	5,1 ± 0,7	5,1 ± 0,7	p1, p2, p3 — NA
	▲	–0,1 ± 0,3	–0,1 ± 0,1	–0,1 ± 0,1	
вч-СРБ, мг/л	Исходно	1,4 (1,0–2,5)	1,4 (0,8–2,5)	1,5 (0,8–3,0)	p = 0,29
	Через 24 нед.	1,7 (0,9–2,7)	1,3 (0,7–3,0)	1,5 (0,6–2,1)	p1, p2, p3 — NA
	▲	0,3	0,1	0	
Фибриноген, г/л	Исходно	3,4 ± 0,7	3,5 ± 0,7	3,4 ± 0,7	p = 0,42
	Через 24 нед.	3,0 ± 0,6	3,3 ± 0,7	3,5 ± 0,7	p1, p2, p3 — NA
	▲	–0,4 ± 0,1	–0,2 ± 0,0	–0,1 ± 0,0	

Примечание: данные представлены в виде среднего значения ± СО, медианы (межквартильный диапазон) или процентов.

Сокращения: ГТ — гормональная терапия; ИМТ — индекс массы тела; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок. ▲ — средние изменения основных лабораторных показателей у женщин в постменопаузе через 24 недели. NA — не применимо для p₁, p₂, p₃, если значение p по данным дисперсионного анализа незначимо. p₁ показывает значение p для сравнения средних изменений (▲) в группе стандартной и ультранизкодозированной терапии. p₂ показывает значение p для сравнения средних изменений (▲) в группе стандартной ГТ и группе контроля. p₃ показывает значение p для сравнения средних изменений (▲) в группе ультранизкодозированной ГТ и группе контроля.

Поэтому ультранизкодозированная ГТ может облегчить климактерические симптомы и снизить частоту развития ВТЭ. Таким образом, сравнение влияния различных режимов пероральной ГТ на образование тромбина и продуктивность фибринолиза у женщин в постменопаузе представляется актуальной задачей.

В рандомизированном контролируемом исследовании, которое проводилось на базе отделения гинеко-

логической эндокринологии (Краков, Польша) приняли участие 150 пациенток в возрасте от 45 до 65 лет. В исследование включались только те женщины, которые сообщали о стойких климактерических симптомах, таких как тяжелые и регулярные приливы, ночная потливость, утрата либидо или изменения настроения. При включении проводилось гинекологическое обследование со взятием мазка по Папаниколау, трансвагинальным

УЗИ, пальпацией молочных желез и маммографией. Из исследования были исключены пациентки с предшествующими тромботическими событиями и курением в анамнезе, злокачественными опухолями, сахарным диабетом, гипо- или гипертиреозом, а также женщины с надпочечниковой недостаточностью. Влияние на фибринолиз и коагуляцию было оценено при назначении стандартной дозы ГТ (1 мг 17β-эстрадиола / 5 мг дидрогестерона,

Таблица 2

Показатели образования тромбина и фибринолиза у женщин в постменопаузе исходно и через 24 недели гормональной терапии и сравнение групп с точки зрения средних изменений этих показателей за 24-недельный период

Показатель		Стандартная ГТ (n = 39)	Ультранизкодозированная ГТ (n = 42)	Контроль (n = 41)	Значение p (дисперсионный анализ)
ФАП, мин.	Исходно	96,21 ± 15,58	100,02 ± 16,96	97,02 ± 16,32	p1 < 0,001
	Через 24 нед.	99,26 ± 15,39	92,59 ± 15,39	96,43 ± 13,55	p2 = 0,056
	▲	3,05 ± 3,36	-7,4 ± 3,23	-0,59 ± 3,28	p3 < 0,001
α2-антиплазмин, %	Исходно	101,0 (89,0–112,0)	101,5 (94,0–115,0)	101,5 (94,0–113,0)	p = 0,53
	Через 24 нед.	103,0 (89,0–113,0)	103,0 (94,0–112,0)	99,0 (89,0–107,0)	p1, p2, p3 — NA
	▲	2,0	1,5	2,5	
Плазминоген, %	Исходно	97,0 (88,0–103,0)	103,5 (89,0–114,0)	98,5 (91,0–108,0)	p = 0,37
	Через 24 нед.	101,0 (96,0–127,0)	106,5 (94,0–112,0)	101,0 (93,0–119,0)	p1, p2, p3 — NA
	▲	4,0	3,5	2,5	
Активность PAI-1, МЕ/мл	Исходно	7,9 (4,7–12,0)	8,1 (5,3–10,8)	6,7 (4,9–9,7)	p = 0,33
	Через 24 нед.	4,7 (3,1–10,2)	4,4 (3,0–6,8)	6,1 (4,7–7,6)	p1, p2, p3 — NA
	▲	-3,2	-3,7	-0,6	
PAI-1: Ag, нг/мл	Исходно	26,4 (20,4–28,9)	28,2 (22,1–31,2)	29,0 (23,7–33,1)	p1 < 0,001
	Через 24 нед.	27,3 (24,5–29,6)	23,1 (20,6–26,3)	27,4 (24,9–29,5)	p2 = 0,04
	▲	0,9	-5,1	-1,6	p3 = 0,003
ЕТР, нмоль/мин.	Исходно	1562,9 (1417,6–1778,9)	1521,2 (1361,5–1663,8)	1577,2 (1427,2–1794,4)	p = 0,32
	Через 24 нед.	1699,2 (1538,2–1967,4)	1536,3 (1367,6–1828,5)	1597,6 (1439,9–1755,0)	p1, p2, p3 — NA
	▲	13,6	15,1	20,4	
F 1+2, нмоль/л	Исходно	240,5 (201,0–276,0)	251,0 (198,0–306,0)	230,0 (203,0–269,0)	p1 < 0,0001
	Через 24 нед.	253,0 (219,0–280,0)	232,0 (176,0–340,0)	218,0 (188,0–250,0)	p2 = 0,035
	▲	12,5	-19,0	-12,0	p3 = 0,08
АТ, %	Исходно	102,46 ± 9,02	103,55 ± 10,20	104,27 ± 10,34	p = 0,62
	Через 24 нед.	102,38 ± 10,23	100,24 ± 10,73	101,54 ± 11,89	p1, p2, p3 — NA
	▲	-0,07 ± 0,11	-3,31 ± 0,53	-2,73 ± 1,55	
FVIII, %	Исходно	130,13 ± 26,77	131,95 ± 24,13	135,54 ± 31,31	p1 = 0,02
	Через 24 нед.	176,56 ± 27,10	129,12 ± 21,63	123,71 ± 24,56	p2 = 0,004
	▲	46,43 ± 0,33	-2,8 ± 2,5	-11,83 ± 6,76	p3 = 0,09
нЧАПС	Исходно	1,16 ± 0,40	1,10 ± 0,27	1,08 ± 0,21	p1 = 0,16
	Через 24 нед.	1,45 ± 0,45	1,23 ± 0,36	1,13 ± 0,30	p2 < 0,001
	▲	0,29 ± 0,06	0,12 ± 0,09	0,05 ± 0,09	p3 = 0,85

Примечание: данные представлены в виде среднего значения ± СО, медианы (межквартильный диапазон) или процентов.

Сокращения: ФАП — фибринолитическая активность плазмы; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; Ag — антиген; ЕТР — эндогенный тромбиновый потенциал; F 1+2 — фрагменты 1 и 2 протромбина; АТ — антитромбин; нЧАПС — нормализованный показатель чувствительности к активированному протеину С. ▲ — средние изменения в показателях образования тромбина и фибринолиза у женщин в постменопаузе через 24 недели. NA — не применимо для p₁, p₂, p₃, если значение p по данным дисперсионного анализа незначимо. p₁ показывает значение p для сравнения средних изменений (▲) в группе стандартной и ультранизкодозированной терапии. p₂ показывает значение p для сравнения средних изменений (▲) в группе стандартной ГТ и группе контроля. p₃ показывает значение p для сравнения средних изменений (▲) в группе ультранизкодозированной ГТ и группе контроля.

Фемостон конти, «Эбботт», г. Веесп, Нидерланды), ультранизкодозированной дозы ГТ (0,5 мг 17β-эстрадиола / 2,5 мг дидрогестерона, Фемостон мини, «Эбботт», г. Ольст, Нидерланды) и на фоне отсутствия лечения.

Терапия продолжалась 24 недели. При включении в исследование и по его завершении у пациенток определяли количество форменных элементов крови, уровень тиреотропного гормона (ТТГ), холестерина, триглицеридов, глюкозы в плазме крови натощак (ГПН), креатинина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола. Также были оце-

нены фибринолитическая активность плазмы (ФАП), активаторы и ингибиторы фибринолиза, образование тромбина (фрагменты протромбина 1+2 [F 1+2], эндогенный тромбиновый потенциал [ЕТР]), нормализованный показатель чувствительности к активированному протеину С (нЧАПС) и активность фактора (F) VIII. Исходно, а также после терапии все три группы были схожи с точки зрения возраста, ИМТ, наличия артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии, а также применения сопутствующей терапии (статины, бета-блокаторы или ИАПФ).

Биохимические показатели, выявленные у женщин в постменопаузе в обеих лечебных группах и в группе контроля, представлены в табл. 1. Как и ожидалось, 24-недельная ГТ привела к повышению уровней эстрадиола в группах стандартной (на 93 %, p = 0,04) и ультранизкодозированной ГТ (48 %, p = 0,03) по сравнению с группой контроля (табл. 1).

ФАП, отражающая общую фибринолитическую активность плазмы крови, успешно использовалась для определения действенности фибринолиза у женщин с риском тромбозов [15–17]. Результаты исследования показали, что

ФАП имела тенденцию к укорочению только в группе ультранизкодозированной ГТ, при этом в других двух группах изменения отсутствовали. Стоит отметить, что у женщин с ВТЭ повышается активность PAI-1, основного ингибитора фибринолиза [4]. Результаты исследования продемонстрировали снижение активности PAI-1 через 24 недели стандартной и ультранизкодозированной ГТ, но в группе ультранизкодозированной ГТ было обнаружено наиболее выраженное снижение данного показателя. Схожие наблюдения были сделаны и другими исследователями: Salobir с соавт. сообщил о снижении активности PAI-1 через 3 и 6 месяцев ГТ эстрадиолом и норэтистерона ацетатом, а Teede с соавт. отметили снижение активности PAI-1 через шесть недель приема эстрадиола и норэтистерона ацетата [8, 10]. Настоящее исследование также показало дозозависимое повышение ЕТР без влияния на время пика и задержки тромбина. Стандартная ГТ в сравнении с ультранизкодозированной ГТ способствовала более высоким показателям F 1+2 и активности FVIII (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в отличие от стандартной ГТ ультранизкодозированная ГТ повышает потенциал фибринолиза и имеет очевидные преимущества с точки зрения риска тромбоэмболических явлений. В противоположность этому стандартная ГТ приводит к усилению образования тромбина, что, скорее всего, нивелирует любое влияние на продуктивность общего фибринолиза, несмотря на более низкую активность PAI-1. В результате активации образования тромбина происходит компактизация фибринового сгустка, что делает его более устойчивым к лизису [4, 7].

В качестве индикаторов частых метаболических нарушений среди женщин в постменопаузе были оценены уровни ГПН и липидов в сыворотке крови. Согласно результатам исследования, стандартная ГТ положительно влияет на углеводный обмен, что выражается в снижении ГПН. Подобные изменения не были выявлены в группе ультранизкодозированной ГТ и группе контроля. Данные результаты подтверждаются другим исследованием, показавшим значительное снижение

уровней ГПН после комбинированной ГТ в сравнении с женщинами, получавшими плацебо [18].

Среди основных ограничений исследования следует выделить относительно небольшую популяцию участниц и применение у них разных доз прогестагенов. Разница в дозах могла повлиять на эстроген-индуцированные нарушения гемостаза. Более того, в исследование не были включены пациентки с сопутствующими заболеваниями, которые могли повлиять на свойства фибрина. Например, участницы с таким заболеванием, как сахарный диабет, имеют нарушения фибринолиза [19].

Таким образом, данное исследование впервые показало значимые различия между комбинированной пероральной ультранизкодозированной ГТ и стандартной ГТ с точки зрения влияния на фибринолиз и образование тромбина у женщин в постменопаузе. Результаты исследования расширяют имеющиеся знания о положительном влиянии низкодозированной ГТ на фибринолитический потенциал плазмы крови у женщин в постменопаузе. Данное исследование подтверждает растущее число доказательств протромботического влияния стандартной ГТ, однако необходимо дальнейшее изучение патофизиологических связей между пероральной ГТ, образованием тромбина, эффективностью фибринолиза и, следовательно, риском тромбозов.

Заключение

Фемостон мини является предпочтительным для назначения в постменопаузе при позднем старте терапии (более чем через пять лет после последней менструации) благодаря более благоприятному профилю влияния на показатели свертываемости крови. Также предпочтительно переводить пациенток на ультранизкодозированный режим (Фемостон мини) по достижении возраста 60 лет.

Список литературы

1. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации / Под ред. В. П. Сметник, А. М. Ильиной. — М.: Ярославль: ООО «ИПК «Литера», 2010. — 221 с.
2. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3975–4011.

3. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Maturitas* 2015; 82: 304–7.
4. Undas A. Fibrin clot properties and their modulation in thrombotic disorders. *Thromb Haemost* 2014; 112: 32–42.
5. Undas A, Ariens RA. Fibrin clot structure and function: a role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 88–99.
6. Undas A, Zawilska K, Ciesla-Dul M, et al. Altered fibrin clot structure/function in patients with idiopathic venous thromboembolism and in their relatives. *Blood* 2009; 114: 4272–8.
7. Zolcinski M, Ciesla-Dul M, Undas A. Effects of atorvastatin on plasma fibrin clot properties in apparently healthy individuals and patients with previous venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1180–2.
8. Salobir BG, Keber I, Vrabec L. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of continuous combined hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolytic systems in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2002; 78: 1178–83.
9. Scarabin PY, Hemker HC, Clément C, Soisson V, Alhenc-Gelas M, et al. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestagens. *Menopause* 2011; 18: 873–9.
10. Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, Malan E, Kotsopoulos D, Liang YL, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1404–9.
11. Koh KK, Shin MS, Sakuma I, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1516–21.
12. Norris LA, Brosnan J, Bonnar J, et al. Inhibitors and activation markers of the haemostatic system during hormone therapy: a comparative study of oral estradiol (2 mg) / dydrogesterone and estradiol (2 mg) / trimegestone. *Thromb Haemost* 2008; 100: 253–60.
13. Brosnan JF, Sheppard BL, Norris LA. Haemostatic activation in post-menopausal women taking low-dose hormone therapy: less effect with transdermal administration? *Thromb Haemost* 2007; 97: 558–65.
14. Kalela A, Jokela H, Lehtimäki T, et al. Effect of the cessation of long-term.
15. Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, et al. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood* 2010; 116: 113–21.
16. Meltzer ME, Doggen CJ, de Groot PG, Rosendaal FR, Lisman T, et al. The impact of the fibrinolytic system on the risk of venous and arterial thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 468–77.
17. Pankiw-Bembenek O, Zalewski J, Goralczyk T, Undas A. A history of early stent thrombosis is associated with prolonged clot lysis time. *Thromb Haemost* 2012; 107: 513–20.
18. Sztéfko K, Rogatko I, Milewicz T, Józsek K, Tomasik PJ, Szafran Z, et al. Effect of hormone therapy on the enteroinsular axis. *Menopause* 2005; 12: 630–8.
19. Kurdee Z, King R, Ajjan RA. The fibrin network in diabetes: its role in thrombosis risk. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 617–27.



Новая альтернатива гормональной стратегии лечения женщин с климактерическим синдромом

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.

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

New alternative to hormonal strategy for treating women with menopausal syndrome

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Менопаузальная гормональная терапия является «золотым» стандартом лечения женщин, страдающих от вазомоторных и психосоматических симптомов менопаузального перехода. Однако к назначению гормонов имеется ряд ограничений и противопоказаний, а некоторые женщины в силу различных причин не желают принимать гормональные препараты. Для данных категорий пациентов предназначена альтернативная терапия, которая включает большое число различных лекарственных средств, биологически активных добавок к пище и немедикаментозных методов воздействия. Недостаточные или кратковременные эффекты альтернативной терапии, а также возможные побочные реакции на прием некоторых препаратов побуждают к постоянному поиску новых решений задачи облегчения климактерических симптомов. В ряду относительно недавно появившихся альтернативных средств представляет интерес экстракт цитоплазмы пыльцы растений, известный в России под коммерческим названием Серелис®. В обзоре представлены результаты исследований, изучавших эффективность применения Серелис® у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы, на основании которых обосновывается целесообразность использования данного средства альтернативной терапии климактерических расстройств.

Ключевые слова: менопауза, приливы жара, альтернативная терапия, экстракт цитоплазмы пыльцы растений, Серелис®.

Summary

Menopausal hormone therapy is the «gold standard» for treating women suffering from vasomotor and psychosomatic symptoms of the menopausal transition. However, there are a number of limitations and contraindications to the appointment of hormones, and some women, for various reasons, do not want to take hormonal drugs. For these categories of patients, alternative therapy is intended, which includes a large number of different drugs, dietary supplements and non-medicinal methods of influence. Inadequate or short-term effects of alternative therapy, as well as possible adverse reactions to the administration of certain drugs, lead to a constant search for new solutions to the problem of alleviating climacteric symptoms. In a series of relatively new alternatives, the cytoplasm of plant pollen extract, known in Russia under the commercial name Serelis®, is of interest. The review presents the results of studies that have studied the effectiveness of the application of Serelis® in women in menopausal and postmenopausal periods, on the basis of which the expediency of using this alternative therapy for climacteric disorders is justified.

Key words: menopause, hot flushes, alternative therapy, cytoplasmic extract of plant pollen, Serelis®.

Менопауза определяется как последняя спонтанная менструация и диагностируется ретроспективно по истечении 12 месяцев у женщины старше 50 лет или 24 месяцев у женщины старше 40, но моложе 50 лет [1]. Прекращение менструаций вследствие потери фолликулярной активности — менопауза — наступает, согласно результатам мета-анализа 36 исследований, выполненных в 35 странах, в среднем в возрасте 48,8 года (95% доверительный интервал, ДИ: 48,3–49,2 года) с колебаниями от 47,2 до 51,5 года [2, 3]. Благодаря увеличению продолжительности жизни число женщин в пери- и постменопаузе неуклонно растет: в России к настоящему времени оно уже превысило 20 миллионов при среднем возрасте наступления менопаузы от 49 до 51 года [4], и обеспечение здоровья, а следовательно, качества жизни,

профессиональной и социальной деятельности женщин этого возраста весьма актуально.

Непредсказуемая и нестабильная секреция эстрогенов, неуклонно снижающаяся к менопаузе, на фоне старения центральной нервной системы может приводить к срыву адаптационных механизмов и развитию комплекса вазомоторных, психосоматических и поведенческих расстройств, объединяемых понятием «климактерический синдром». Вазомоторные симптомы, лабильность сосудистого тонуса с тенденцией к гипертензии или гипотензии, нарушения пищевого поведения формируются в результате дисфункции гипоталамических структур; эмоциональные поведенческие и когнитивные расстройства, болевые симптомы и диссомния отражают преимущественно нарушения в лимбической системе.

Среди перечисленных симптомов классическим проявлением патологического климактерия считаются «приливы жара», описываемые как внезапное ощущение горячей волны, приливающей к груди, шее и лицу. Приливы жара часто связаны с покраснением кожи и выделением пота в результате сосудистой дисфункции и колебаний температуры на поверхности кожи и могут сопровождаться негативными эмоциями, тревогой или паникой, существенно влияя на качество жизни и общее здоровье ввиду нарушений сна, снижения работоспособности и ограничений в повседневной и социальной активности.

Происхождение приливов жара остается неясным. Одной из первых гипотез, объясняющих связь приливов и гормонов, было предположение о реакции гипоталамуса на утрату эстрогенов, но не все женщины, при-

менявшие гормональную терапию, начинают испытывать приливы жара после ее отмены. Появление приливов жара хотя и коррелирует со снижением уровней эстрадиола в плазме крови и пульсовыми выбросами лютеинизирующего гормона (ЛГ), но секреция эстрадиола и ЛГ у женщин с приливами жара и без таковых не отличается. Другие теории этиопатогенеза приливов связывали с флуктуациями уровней эстрадиола, снижением гипоталамо-гипофизарной чувствительности и изменениями метаболизма эстрогенов или эстрогеновых рецепторов в результате генетических полиморфизмов. Вне зависимости от приверженности к той или иной теории происхождения приливов все исследователи соглашались, что непосредственной причиной приливов жара является дисфункция терморегулирующего центра гипоталамуса [5]. Одновременно рассматривается роль других компонентов нейрональной гипоталамической регуляции, среди которых наиболее значимыми признаются серотонинергическая и норадренергическая системы.

Непосредственную реализацию приливов жара связывают с норэпинефрином, который включается в терморегуляцию через альфа-адренергические рецепторы. Инъекции норэпинефрина в преоптическую область гипоталамуса вызывают реакции диссипации, которые сопровождаются снижением температуры. Клонидин, агонист альфа-2-адренорецепторов, действующий через симпатическую нервную систему, купирует приливы жара. Антагонисты альфа-адренергических рецепторов повышают уровни норэпинефрина в головном мозге и провоцируют приливы жара, но только у женщин, исходно имеющих эти симптомы. Следовательно, для возникновения приливов необходима дополнительная сенсibilизация центральной нервной системы, что, вероятно, связано с серотонинергической системой.

Серотониновые 5-HT₁-рецепторы широко распространены в различных отделах мозга и выполняют множество функций, среди которых регуляция настроения, обсессивно-компульсивные реакции, сексуальное поведение,

контроль аппетита, терморегуляция, кардиоваскулярное регулирование. Дефицит эстрогенов редуцирует число 5-HT₁-рецепторов, и они компенсаторно увеличивают чувствительность к воздействию различных стимулов. Эта сенсibilизация приводит к дискоординации взаимосвязанных нейрональных систем и возникновению многочисленных последствий, описываемых в контексте вазомоторных и психосоматических симптомов.

Вопрос, почему только часть женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе страдают приливами жара и другими патологическими проявлениями климакса, остается открытым. Европа, Россия и Северная Америка, с распространенностью климактерического синдрома до 70–80% [6], существенно отличаются от стран Юго-Восточной Азии и Японии, где патологический климакс встречается лишь у 5–18% женщин соответствующего возраста. Попытки связать возникновение приливов жара с этническими и расовыми особенностями потерпели фиаско. Предрасположенность к приливам жара, связанная с полиморфизмом генов, ответственных за *CYP1B1*, *CYP19*, а также эстрогеновые рецепторы (ЭР) типа α и β , существует [7], но перечисленные генотипы не ассоциированы с этнической принадлежностью, детерминируют не столько развитие, сколько тяжесть приливов жара, а отсутствие данных полиморфизмов не гарантирует благополучного течения климакса. Причины различия между распространенностью климактерического синдрома в западных и восточных регионах планеты надо искать в ином направлении, связанном с факторами образа жизни и питания, что поддерживает концепцию о возможности применения альтернативной терапии, основанной на негормональных методах воздействия.

«Золотым» стандартом лечения вазомоторных и психосоматических симптомов у женщин в климактерии по-прежнему остается менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [1]. Применение МГТ, помимо положительного влияния на качество жизни, уменьшает выраженность депрессии

и диссомнии, снижает риск развития остеопороза, ишемической болезни сердца, дегенеративных процессов в генитоуринарном тракте, и это не исчерпывает список положительных свойств гормонов. Однако наряду с положительными эффектами использование МГТ сопряжено с некоторыми рисками, главным образом, риском развития рака молочной железы и тромбозами.

Сердечно-сосудистые осложнения приема МГТ представлены венозной и артериальной тромбоэмболиями. В наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) было выявлено статистически значимое увеличение риска венозной тромбоэмболии у женщин в постменопаузе, использующих системную МГТ, возраставшего в течение первых 1–2 лет после начала терапии и затем уменьшавшегося. В абсолютных числах этот риск невелик: 11 дополнительных случаев на 10 тысяч женщин в год при использовании эстроген-прогестагенной терапии и два дополнительных случая на 10 тысяч женщин в год на фоне эстрогенной терапии среди женщин в возрасте 50–59 лет. Также было отмечено некоторое увеличение риска ишемического инсульта у женщин, применяющих МГТ в постменопаузе, причем абсолютный риск инсульта оказался существенно ниже у женщин в возрасте 50–59 лет или в течение пяти лет после менопаузы, чем у женщин более старшего возраста в поздней менопаузе. Следует также признать, что пациентки с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе исходно имеют более высокий риск инсульта, поэтому назначение МГТ данной категории больных противопоказано.

Помимо реальных осложнений МГТ, ее применение нередко вызывает малообоснованные опасения как у врачей, так и у женщин. В результате почти половина женщин, которые могли бы использовать гормоны, предпочитают не начинать их прием либо прекращают применение МГТ по собственному решению или по совету лечащего врача. Если при полной информированности о пользе и вреде гормонов в ее индивидуальном случае пациентка все-таки отказывается при-

менять МГТ, это не должно становиться причиной отказа врача от ее дальнейшей курации, что актуализирует необходимость исследований в области альтернативных методов терапии. Сегодня к альтернативным методам терапии менопаузальных расстройств относятся множество вариантов медикаментозного и немедикаментозного воздействия, способных повлиять на качество жизни и отдаленные риски менопаузальных нарушений, но не имеющих в своем составе молекул, обладающих свойствами половых стероидных гормонов [8].

Альтернативная терапия подразумевает воздействие на организм двумя путями: через рецепторы стероидных гормонов и через нейротрансмиттерные пути. В отношении ЭР средства альтернативной терапии проявляют свойства селективных модуляторов (СМЭР) в отличие от эндогенных эстрогенов — агонистов ЭР. В зависимости от особенностей ткани и общего уровня эстрогенного статуса СМЭР выступают как агонисты или антагонисты ЭР, при этом преимущественно связываясь с ЭР типа β . Взаимодействие молекулы стероида с рецептором контролируется корепрессорами и коактиваторами [9]. Комплекс лиганд — рецептор взаимодействует с коактиватором при условии, что лиганд является агонистом рецептора. Активация транскрипции происходит при участии особых структур рецептора — функциональных активаторов транскрипции (АФ), среди которых наиболее изучены АFI и АFII. Эстрадиол является агонистом АFI и АFII, но способствует запуску транскрипции, преимущественно при участии АFII. При связывании с ЭР антиэстрогена АFII не экспрессируется, поэтому в большинстве тканей транскрипции ядерной РНК не происходит, и реализуется блокада ЭР. Исключение составляет эндометрий, в котором для запуска транскрипции достаточно экспрессии АFI, однако в присутствии эстрадиола СМЭР будет проявлять антиэстрогенные свойства, поскольку, связываясь с ЭР, препятствует осуществлению более выраженного агонистического эффекта эндогенного стероида.

Функциональные особенности комплекса лиганд — рецептор объясняют тканевую специфичность действия СМЭР [10]. Для разных клеток и тканей, как и для разных типов ЭР свойственен разный характер взаимодействия лиганд — рецептор с возможностью или отсутствием возможности транскрипции дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Это определяет избирательную и неодинаковую активность представителей СМЭР в нервной системе, костной ткани, урогенитальном тракте, сердечно-сосудистой системе с преимущественно антагонистическим действием в молочной железе и эндометрии. Свойствами СМЭР обладают ряд молекул, объединенных в группу лекарственных средств, и средства растительного происхождения, применяемые в качестве биологически активных добавок (БАД) к пище.

Растительные СМЭР — фитоэстрогены — широко используются в коррекции климактерических расстройств [11]. Будучи функционально близкими к 17β -эстрадиолу, фитоэстрогены связываются с ЭР, но проводимый ими сигнал избирателен и намного более слаб, чем сигнал эстрадиола. Высокое сродство фитоэстрогенов к ЭР β [12] определяет их преимущественное влияние на ткани, в которых данный тип рецепторов представлен в большей степени — в числе таких тканей ЦНС. К фитоэстрогенам отнесены изофлавоны (генистеин, дайдзеин, биоханин А, формонетин), лигнаны (энтеролактон, энтеродиол) и куместаны (куместрол), свойствами СМЭР обладает корень солодки [13]. Степень эффективности в отношении приливов жара у перечисленных средств существенно различается, наибольшее число доказательств пользы применения имеют изофлавоны. Фитоэстрогены способны также благоприятно воздействовать на метаболизм, модулировать иммунный ответ и оказывать антиоксидантный эффект [14], хотя клинические аспекты этих находок еще не ясны. В ряде работ продемонстрировано положительное влияние изофлавонов на урогенитальные симптомы, психоэмоциональный статус, общее самочувствие, когнитивные

функции [15] при отсутствии негативных эффектов в отношении эндометрия и молочной железы. Тем не менее связывание с ЭР оставляет открытым вопрос о возможности их назначения пациентам с эстроген-зависимыми опухолями, в частности, больным раком молочной железы.

Группы химических лекарственных соединений психотропного и нейротропного действия реализуют свои лечебные эффекты через нейромедиаторные системы, вовлеченные в формирование вазомоторных и психосоматических симптомов климактерического синдрома. Отсутствие эстрогенного эффекта позволяет использовать эти препараты женщинами, имеющим противопоказания к приему МГТ. К лекарственным средствам, доказанно облегчающим вазомоторные симптомы, относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), некоторые антиконвульсанты и другие препараты центрального действия. Каждая из перечисленных фармакологических категорий показала свою эффективность в клинических исследованиях [16–18] и эквивалентную низкодозированной МГТ эффективность их средних терапевтических доз в отношении приливов жара [19].

Однако применение перечисленных препаратов имеет ряд ограничений, связанных с побочными эффектами и возможными осложнениями. Ввиду этих обстоятельств длительность применения психотропных и нейротропных средств обычно ограничивается 4–6 месяцами. По окончании терапии велика вероятность возобновления симптомов, поэтому при выборе данного метода лечения желательно предусмотреть возможность применения других альтернативных форм терапии для коррекции менопаузальных симптомов в перерывах между повторными курсами. Еще одной проблемой использования СИОЗС/СИОЗСН является их назначение женщинам, принимающим тамоксифен по поводу рака молочной железы. СИОЗС/СИОЗСН ингибируют активность CYP2D6, фермента, который обеспечивает конверсию та-

моксифена в его активный метаболит эндоксифен. Пароксетин и флуоксетин являются самыми сильными ингибиторами CYP2D6, в то время как венлафаксин, десвенлафаксин, циталопрам и эсциталопрам оказывают меньшее воздействие [20]. Влияет ли каким-либо образом взаимодействие СИОЗС/СИОЗСН и CYP2D6 на рецидивы или выживаемость при раке молочной железы, является спорным вопросом, но эффект представителей данных групп в отношении метаболизма тамоксифена следует учитывать при выборе терапии приливов у таких пациенток.

Некоторые лекарственные травы, их экстракты и БАД также обладают нейротропными свойствами, реализуя свои положительные эффекты через серотонинергические, норадренергические и γ -аминомасляной кислоты (ГАМК)-ергические рецепторы центральной нервной системы. К подобным препаратам относится β -аланин — аминокислота, агонист глициновых рецепторов. По данным двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), применение β -аланина приводит к снижению тяжести и частоты приливов у 70 % женщин по сравнению с 33 % в группе плацебо [21]. Экстракты цимицифуги кистевидной обладают доказанным, опосредуемым через рецепторы серотонина положительным действием в отношении приливов жара, хотя следует отметить, что систематизированный обзор обнаружил эффективность только двух видов экстрактов растения: изопропаноловый экстракт *Cimicifuga racemosa* и этаноловый экстракт *Cimicifuga racemosa* (BNO 1055) [22].

В качестве антидепрессанта в клинической практике используются растительные препараты на основе зверобоя продырявленного. Положительный эффект этих средств подтвержден в клинических исследованиях, но взаимодействие зверобоя с большим числом лекарственных препаратов ограничивает возможность его применения в комплексной терапии [23]. При наличии инсомнии терапия гипнотиками улучшает качество и продолжительность сна, одновременно снижая

выраженность депрессивных и тревожных симптомов [24]. Также и травы, обладающие снотворным действием, целесообразно рекомендовать пациенткам с расстройствами сна в составе климактерического синдрома [25]. Некоторые растительные вещества (например, плоды боярышника), имеющие доказанное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему и липидный обмен, получили экспериментальное подтверждение этих позитивных свойств для организма, находящегося в постменопаузальном статусе [26]. Но совершенно очевидно, что поиск средств альтернативной терапии климактерического синдрома, не задействованных в механизмах передачи эстрогеновых сигналов, остается актуальным.

В этой области одним из перспективных растительных препаратов представляется сегодня пищевая добавка, содержащая стандартизированный высокоочищенный экстракт цитоплазмы пыльцы растений в комбинации с витамином-антиоксидантом, токоферола ацетатом (Серелис®). Экстракт производится из селекционных сортов злаковых и трав, которые культивируются на выделенных плантациях в соответствии с требованиями Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA). Запатентованная технология производства позволяет отделить очищенную цитоплазму пыльцы от оболочки, что устраняет возможные аллергены. Удаление оболочки делает препарат гипоаллергенным и повышает биодоступность продукта: она составляет около 100 % по сравнению с 3 % у сырой пыльцы. Экстракт представляет собой все пыльцевое зерно, содержащее более 180 питательных веществ. При этом содержание дайдзина, дайдзеина и генистина в экстракте ничтожно мало, а генистеин, формонетин и биоканин А не определяются [27], то есть экстракт цитоплазмы пыльцы не содержит фитоэстрогенов. Вместо этого в экстракте цитоплазмы пыльцы содержится триптофан — предшественник серотонина. Соответственно механизм действия Серелис® основывается влиянием на рецепторы серотонина.

Поскольку Серелис® не связывается с ЭР, он не проявляет ни агонистических, ни антагонистических свойств в отношении эстрогенов, что обеспечивает безопасность его применения в отношении гормонозависимых органов [28]. Вместе с тем, будучи серотонинергическим веществом, Серелис® не нарушает, в отличие от СИОЗС, активность CYP2D6 [29], следовательно, может без ограничений применяться у женщин, получающих тамоксифен в качестве терапии рака молочной железы.

Клиническая эффективность Серелис® была оценена в нескольких клинических исследованиях, включая три двойных слепых РПКИ. Все работы продемонстрировали значимый потенциал Серелис® в отношении купирования приливов жара и ночной потливости у женщин менопаузального возраста. Статистическая значимость отличий в редукции вазомоторных симптомов за трехмесячный период наблюдения в рамках РПКИ составила $p < 0,006$, и улучшение качества жизни и сна также достоверно отличалось в пользу Серелис® ($p < 0,031$) [30]. В открытом многоцентровом исследовании, проведенном среди 417 менопаузальных пациенток, принимавших Серелис® в течение 12 недель [31], положительный эффект в виде существенного снижения частоты и интенсивности приливов жара наблюдался у 85,6 % женщин, 93 % пациенток оценили результат терапии как «очень хороший» и «достаточно хороший», 77,5 % сообщили, что хотели бы продолжить прием препарата, а 19 % были готовы продолжить прием препарата «в случае необходимости», то есть при возобновлении негативной симптоматики. Только 2,5 % женщин остались не удовлетворены курсом лечения.

В другом исследовании женщины в пременопаузе и постменопаузе, применявшие Серелис®, отмечали свои симптомы на визуально-аналоговой шкале (ВАШ). У 85,5 и 91 % пациенток наблюдалось снижение выраженности приливов жара по частоте на $41,7 \pm 23,6$ ($p < 0,0001$) и интенсивности на $45,8 \pm 23,0$ ($p < 0,0001$) соответственно [32]. Более 60 % женщин отметили существенное

СЕРЕЛИС®

НАТУРАЛЬНОЕ НЕГОРМОНАЛЬНОЕ СРЕДСТВО¹
ДЛЯ ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ ИЛИ С ПМС



- Экстракт цитоплазмы пыльцы растений¹
- Уникальная технология очистки пыльцы от аллергенной оболочки²
- Отсутствие фитоэстрогенной активности³
- Альтернатива для женщин с гинекологическими заболеваниями⁴

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЖЕНЩИН,
КОТОРЫМ ПРОТИВПОКАЗАНА
МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ
ТЕРАПИЯ



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СЕРЕЛИС® (SERELYS®). Форма выпуска: в упаковке 60 таблеток. Серелис® – это запатентованный продукт из экстракта цитоплазмы пыльцы растений с витамином E, направленный на купирование симптомов климактерического и предменструального синдромов. Каждая таблетка Серелис® содержит: Активное вещество: PureCyTotin® P1 комплекс + PureCyTotin® GC комплекс (технологически уникальный экстракт цитоплазмы пыльцы растений – пьюситонин) с витамином E (D-альфа токоферола ацетат). Комплекс пьюситонин способствует восстановлению хорошего женского самочувствия за счет уменьшения проявлений симптомов климактерия и предменструального синдрома (ПМС). Витамин E выполняет роль эффективного антиоксиданта. Область применения: для облегчения симптомов перименопаузы и менопаузы: приливов, потливости, утомляемости, раздражительности, расстройства сна и др.; для эффективного облегчения симптомов ПМС: раздражительности, отеков, болезненности молочных желез, подавленности и др. Рекомендации по применению: Взрослым по 1 таблетке 2 раза в день, во время еды (утром и вечером). По результатам клинических исследований, проведенных с участием Серелис®, заметное облегчение симптомов наблюдается минимум через 2 месяца непрерывного приема. При этом эффективность действия Серелис® со временем приема повышается. Побочные действия: Серелис® производится из компонентов растительного происхождения и хорошо переносится при приеме. Противопоказания: Индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью. Свидетельство о государственной регистрации: RU.77.99.32.003.E.003755.08.16 от 25 августа 2016 года. Биологически активная добавка к пище.

1. Инструкция по применению Серелис®; 2. Serelys Pharma, internal report; 3. Hellström A, Munzinger J. The pollen extract Femal – a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. Menopause. 2012;19(7):825-829; 4. Czuczwar P, Paszkowski T, Lisiecki M, Woźniak S, Stępnik A. The safety and tolerance of phytotherapies in menopausal medicine – a review of the literature. Prz Menopauzalny. 2017; 16(1): 8–11.



Представительство компании с ограниченной ответственностью "Эксэлтис Хелскеа, С.Л."
Россия, 119435, Москва, Большой Саввинский пер., д.11, офис II | тел. +7 (495) 648-63-54
www.exeltis.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

улучшение ($p < 0,0001$) в отношении таких симптомов, как раздражительность (редукция по ВАШ составила от $41,8 \pm 31,5$ до $16,5 \pm 20,0$) и усталость (от $45,5 \pm 31,2$ до $19,8 \pm 22,4$). Положительные изменения указанных параметров позволили повысить качество жизни в среднем на 53 % у 71,9% пациентов. В клинических исследованиях отмечены хорошая переносимость Серелис® и отсутствие серьезных побочных эффектов или нежелательных явлений.

В нескольких недавних РПКИ была показана эффективность препаратов из очищенной цитоплазмы пыльцы в терапии вазомоторных симптомов у женщин с текущим или перенесенным раком молочной железы [33]. Возможность такого применения обосновывается отсутствием в пыльце гормонов и неспособностью следовых количеств фитоэстрогенов оказать значимый эффект. Концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрогенов, тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, не менялись у женщин, принимающих препараты пыльцы [34]. Отсутствие взаимодействия с ЭР было продемонстрировано на клеточных линиях MCF7 и 293T.

Серелис® применяется в режиме одной таблетки два раза в день не менее двух месяцев. При необходимости курс терапии можно продолжить или возобновить после перерыва любой продолжительности.

Варианты альтернативной терапии вазомоторных симптомов климакса включают множество способов немедикаментозного воздействия, в том числе медитацию, релаксацию, управляемое дыхание, когнитивно-поведенческую терапию и различные психотерапевтические методики, хотя с позиций доказательной медицины проведение РКИ адекватной мощности остается актуальным [35, 36]. Аэробные упражнения предлагались в качестве метода облегчения менопаузальных симптомов, так как в наблюдательных исследованиях было показано, что участие в регулярных занятиях позитивно влияет на частоту и тяжесть вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе. Но результаты РКИ не подтвердили поло-

жительного эффекта вмешательства, более того, было показано, что у части женщин физические упражнения провоцируют усугубление климактерических симптомов [1]. Однако если не привязывать эффекты умеренной физической нагрузки к частоте или выраженности приливов, а рассматривать их в контексте повышения качества жизни, то результаты наглядно демонстрируют потенциал упражнений в улучшении физического и психического здоровья [37]. Сегодня никто не отрицает целесообразности физических упражнений для сохранения общего здоровья женщины и адекватная физическая активность остается одной из ключевых рекомендаций по ведению женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе [1].

В недавнем мета-анализе было продемонстрировано небольшое положительное влияние акупунктуры на вазомоторные симптомы, связанное, скорее, со снижением тяжести приливов, нежели их частоты [38]. Гипноз уменьшает частоту приливов жара и улучшает качество сна с сохранением эффекта после окончания сеансов [39]. Блокада звездчатого ганглия редуцирует вазомоторные симптомы на 50 % с сохранением эффекта в течение нескольких месяцев [40]. Важно, что нелекарственные методы могут служить хорошим дополнением как к гормональной, так и к негормональной терапии, формируя комплекс мероприятий, способных посредством различных механизмов улучшить состояние здоровья и качество жизни женщин в пери- и постменопаузе.

В целом альтернативная и комбинированная терапия является весьма популярным методом коррекции менопаузальных расстройств [41]. Лекарственные травы и БАД можно свободно приобрести в аптеке без рецепта и совета врача. Но качественная медицинская помощь и предотвращение вероятных негативных эффектов применения альтернативных методов терапии требуют обязательного врачебного контроля и правильного выбора препарата на разнообразном рынке комбинированных и альтернативных средств.

Список литературы

1. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–150.
2. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analysis of studies across six continents. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 1542–1562.
3. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors Related to Age at Natural Menopause: Longitudinal Analyses From SWAN. *Am J Epidemiol* 2013; 178 (1): 70–83.
4. Сметник В.П. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. *Климактерий* 2014; 4: 8.
5. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 142: 115–120.
6. Williams RE, Kalilani L, Dibenediti DB, et al. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric* 2008; 11: 32–43.
7. Ziv-Gal A, Gallicchio L, Miller SR, Zacur HA, Jodi A. Flaws JA. Genetic polymorphisms in the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway as potential risk factors of menopausal hot flashes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207 (3): 202. e9–202. e18.
8. Cardini F, Lesi G, Lombardo F, van der Sluijs C, MSCG — Menopause Survey Collaborative Group. The use of complementary and alternative medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC Womens Health*. 2010; 10: 7.
9. Feng Q, O'Malley BW. Nuclear Receptor Modulation — Role of Coregulators in Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) Actions. *Steroids*. 2014; 90: 39–43.
10. Martinkovich S, Shah D, Lobo Planey S, Arnott JA. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 1437–1452.
11. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А., Рыжова Т.Е. Биологическая роль менопаузального перехода и терапевтические возможности фитоэстрогенов. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2015; 4 (27): 77–8216.
12. Sunita P, Pattanayak SP. Phytoestrogens in postmenopausal indications: A theoretical perspectives. *Pharmacogn Rev* 2011; 5 (9): 41–47.
13. Boonmuen N, Gong P, Ali Z, et al. Licorice Root Components in Dietary Supplements are Selective Estrogen Receptor Modulators with a Spectrum of Estrogenic and Anti-Estrogenic Activities. *Steroids*. 2016; 105: 42–49.
14. Gryszczyńska A, Gryszczyńska B, Opala B, Lowicki Z. Plants supporting the fight against the symptoms of menopause. *Wiad Lek* 2013; 66 (1): 58–61.
15. Henderson VW, John JA, Hodis NH, et al. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 78: 1841–1828.
16. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009; 29: 2831–2837.
17. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD004923.

Гиперпластические процессы женских репродуктивных органов: расширение возможностей диагностики и альтернативной терапии

Л. В. Покуль, д.м.н., врач-онколог, акушер-гинеколог, доцент кафедры¹, зам. директора по науке²
Н. А. Чугунова, врач акушер-гинеколог, директор²
М. Р. Оразов, д.м.н., проф. кафедры¹
М. Г. Лебедева, к.м.н., доцент кафедры¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр» ФМБА России, г. Новороссийск

Hyperplastic processes of female reproductive: broadening possibilities of diagnosis and alternative therapy

L. V. Pokul, N. A. Chugunova, M. R. Orazov, M. N. Lebedeva

People's Friendship University of Russia, Moscow Russia; Novorossiysk Clinical Centre, Novorossiysk; Russia

Резюме

Введение. Гиперпластические процессы — сочетанная, многогранная патология, включающая гормональные, воспалительные и т.д. звенья. Задача клинициста — выбор адекватной с минимальными побочными и максимально положительными эффектами консервативной терапии. Цель исследования. Установить уровень эндогенной интоксикации на основании молекул средней массы (пептидно-нуклеарные, ароматические и аминокислотные коэффициенты) у больных репродуктивного возраста с гиперпластическим процессом, отягощенных метаболическим синдромом и гиперинсулинемией, с оценкой возможности адъювантной фитотерапии. Материалы и методы исследования. В исследование включены 103 женщины репродуктивного возраста. Группа I (n = 57) — больные простой, без атипии гиперплазией эндометрия в сочетании с ДДМЖ, метаболическим синдромом и гиперинсулинемией. Группа II (n = 25) — больные ДДМЖ, отягощенные метаболическим синдромом и гиперинсулинемией. Группа сравнения III (n = 21) — условно здоровые женщины. Результаты и обсуждение. Уровень пептидно-нуклеарных, ароматических и аминокислотных коэффициентов был повышен (от 1,3 до 7,0 раза в зависимости от вида фракций) у всех больных ГП на фоне метаболических нарушений и гиперинсулинемии в сравнении с группой здоровых женщин. Дальнейший анализ полученных результатов основывался на стратегии оценки эффективности фитопрепарата Мастопол®. Эффективность комбинированного препарата Мастопол®, принимаемого пациентами в течение шести месяцев, подтвердилась результатами биохимического анализа. В частности, через три месяца приема уровень эндогенной интоксикации в группах в целом снизился в два раза. При этом наиболее выраженное снижение определилось в группе II у больных с патологией молочных желез на фоне гиперинсулинемии, тогда как в группе I снижение МСМ намечалось, но только на уровне тенденции. Через шесть месяцев приема препарата Мастопол® уровень пептидно-нуклеарных, ароматических и аминокислотных коэффициентов в группах I и II достоверно уменьшился ($p < 0,0001$), с очевидностью приблизившись к показателям здоровых женщин.

Ключевые слова: гиперпластические процессы, репродуктивные органы, Мастопол, средние молекулы.

Summary

Introduction. Hyperplastic processes — a combined, multifaceted pathology, including hormonal, inflammatory, etc. links. The task of the clinician is to choose an adequate one with minimal side effects and maximally positive effects of conservative therapy. Purpose of the study. Establish the level of endogenous intoxication based on medium-mass molecules (peptide-nucleic, aromatic and amino acid coefficients) in patients of reproductive age with a hyperplastic process burdened by metabolic syndrome and hyperinsulinemia, assessing the possibility of adjuvant phytotherapy. Materials and methods of research. The study included 103 women of reproductive age. Group I (n = 57) — patients with simple, without atypia hyperplasia of the endometrium in combination with DDM, metabolic syndrome and hyperinsulinemia. Group II (n = 25) — patients with DSM, burdened by metabolic syndrome and hyperinsulinemia. Comparison group III (n = 21) is a conditionally healthy woman. Results and discussion. The level of peptide-nucleotide, aromatic and amino acid coefficients was increased (from 1.3 to 7.0 times depending on the type of fractions) in all patients with GP on the background of metabolic disorders and hyperinsulinemia in comparison with a group of healthy women. Further analysis of the results was based on a strategy for assessing the efficacy of the phytopreparation Mastopol®. The effectiveness of the combined Mastopol® preparation, taken by patients for six months, was confirmed by the results of biochemical analysis. In particular, after three months of use, the level of endogenous intoxication in the groups as a whole decreased by half. The most pronounced decrease was found in group II in patients with mammary gland pathology against hyperinsulinaemia, whereas in group I the decrease in MSM was observed, but only at the level of the trend. After six months of taking Mastopol®, the level of peptide-nucleotide, aromatic and amino acid coefficients in groups I and II significantly decreased ($p < 0.0001$), clearly approaching that of healthy women.

Key words: hyperplastic processes, reproductive organs, Mastopol, medium molecules.

Гиперпластические процессы (ГП) женской репродуктивной системы — проблема разнообразных дискуссий и научного поиска. При большом количестве исследований,

при практически полном понимании патогенеза ГП особую сложность и многогранность представляет лечение больных. Как известно, ГП в большом числе случаев развива-

ется у женщин с метаболическими нарушениями, сопутствующей соматической патологией, и задача клинициста — выбор адекватной с минимальными побочными

и максимально положительными эффектами консервативной терапии. Правильное понимание механизмов гормональной дисфункции и ее исходов в патогенезе ГП — ключ к назначению соответствующего лечения.

Концепция ГП весьма точно отражена А. С. Вишневым (2013). Понятием «гиперпластические процессы» обозначают «комплекс морфологических изменений в тканях-мишенях, характеризующийся избыточной, но контролируемой пролиферацией клеток неопухлевой природы в виде гиперплазии, метаплазии и регенерации, без развития клеточной атипии и при сохранении нормальной гистоструктуры тканей» [3]. В продолжение стоит обратить внимание на исследование И. П. Бондаренко (2016), в котором указано, что удельный вес сочетания миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия колеблется от 30,1 до 58 %; у 64 % больных с различными формами ДДМЖ выявлена патология щитовидной железы; при сахарном диабете ДДМЖ встречается в 67–70 % случаев. Приводятся данные встречаемости рака эндометрия и миомы матки в 7 % случаев [1]. При этом стоит отметить: еще в 2010 году академиком В. И. Киселевым убедительно доказано, что однополярное «доминирование» эстрогеновой теории возникновения ГП, включающего миому матки, эндометриоз, гиперплазию эндометрия, доброкачественные дисплазии молочных желез (ДДМЖ), заменяется пониманием сочетанного влияния стероидного компонента и процессов гормон-независимой клеточной пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, инвазии и хронического воспаления [4]. Эндотоксемия в большой и (или) меньшей степени развивается при всех патологических состояниях, связанных с повышенным катаболизмом или блокадой детоксикационных систем организма. Важными среди маркеров, ответственных за возникновение местных патологических эффектов эндогенной интоксикации, являются среднемолекулярные пептиды, которые, в свою очередь, образуются в процессе протеолиза в поврежденных

тканях, а также в самой плазме при выходе в кровь протеолитических ферментов. Многие виды патологических состояний характеризуются нарушением функционирования протеазной и антипротеазной систем, в результате активации протеолиза происходит накопление большого количества продуктов деградации белков с молекулярной массой 300–5 000 Дальтон. Класс среднемолекулярных продуктов протеолиза называется «молекулы средней массы» (МСМ). Этот класс включает пептиды, гликопептиды, нуклеопептиды, эндорфины, аминокислоты, полиамины, многоатомные спирты, гуморальные регуляторы (инсулин, глюкагон), некоторые витамины, нуклеотиды, олигосахариды, производные глюкуроновых кислот и др.

Модулируя понятие патогенеза ГП и вклад в его развитие воспалительных реакций, необходимо четко определять терапию, которая, в свою очередь, должна строиться на многоуровневом влиянии на все звенья патогенеза, влияя на активность максимально большого числа молекулярных мишеней, опосредующих вышеперечисленные биологические процессы [4].

Обобщая вышеизложенное, мы определили цель проводимого исследования: установить уровень эндогенной интоксикации на основании МСМ у больных репродуктивного возраста с гиперпластическим процессом, отягощенных метаболическим синдромом и гиперинсулинемией, с оценкой возможности адыювантной фитотерапии.

Материалы и методы исследования

В проспективное когортное исследование включены 103 женщины репродуктивного возраста, которые составили три группы. Средний возраст больных $36,6 \pm 0,62$. Группа I ($n = 57$) — больные простой, без атипии гиперплазией эндометрия в сочетании с ДДМЖ, метаболическим синдромом и гиперинсулинемией. Группа II ($n = 25$) — больные ДДМЖ, отягощенные метаболическим синдромом и гиперинсулинемией. Группа сравнения III ($n = 21$) — ус-

ловно здоровые женщины. Критерии включения: простая без атипии гиперплазия эндометрия, подтвержденная морфологическим анализом; отсутствие расширения полости матки по данным ультразвукового исследования; метаболический синдром (ИМТ = 35 кг/м^2), гиперинсулинемия; противопоказания к проведению гормонотерапии (ГТ), репродуктивный возраст женщины. Критерии исключения: рак эндометрия; атипичная гиперплазия эндометрия; пере- и постменопауза; почечно-печеночная недостаточность; прием гормональной терапии (ГТ); прием сахароснижающих препаратов; участие в другом исследовании; отказ от исследования; аллергическая непереносимость компонентов растительного гомеопатического препарата Мастопол®. Обследование пациенток соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1975, 1983, 1989, 2000, 2008). Все женщины подписали письменное информированное согласие.

Контроль состояния полости матки отслеживали на ультразвуковом сканере Aloka 3500, Siemens G-60, работающих в режиме реального времени.

Анализ молекул средней массы (МСМ) проводился скрининговым методом с детекцией оптической плотности на спектрофотометре Beckman DU-800 (США) при длине волны 230, 254 и 280 нм против контроля в виде раствора трехлуксусной кислоты (ТХУ), разведенной дистиллированной водой. Уровень МСМ выражали в у.е. Контроль содержания средних молекул произведен трижды: перед началом исследования, через три месяца (на фоне лечения) и по окончании лечения — спустя шесть месяцев. Терапия гиперпластических процессов эндометрия у всех больных проводилась в течение шести месяцев негормональным лекарственным препаратом Мастопол® (регистрационный номер ЛС-001891). Терапия соответствовала рекомендациям, регламентируемым реестром лекарственных средств

России: по одной таблетке три раза в день за 30 минут до еды в течение шести месяцев.

Математическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы Biostat Professional 5.25. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Этапы и результаты исследования

Перед началом лечения в группе I ($n = 57$) у больных простой без атипии гиперплазией эндометрия в сочетании с ДДМЖ на фоне метаболического синдрома и гиперинсулинемии и в группе II ($n = 25$) у больных ДДМЖ на фоне метаболического синдрома и гиперинсулинемии наметилось выраженное повышение пептидно-нуклеарной фракции средних молекул в 7 и 6 раз соответственно; ароматических фракций в 1,3 раза и аминокислотных фракций в 10 раз в сравнении со здоровыми женщинами, причем наибольшее повышение всех фракций МСМ отмечено у больных группы I, у которых гиперпластические процессы эндометрия сочетались с ДДМЖ и метаболическим синдромом, отягощенным гиперинсулинемией. В группе II данные показатели эндогенной интоксикации, находясь в зоне достоверных различий с показателями здоровых женщин, не обнаружили различий с медианными величинами больных группы I. Данные изменения регистрировались только на уровне тенденции (табл. 1). При этом обращало на себя внимание наименьшее числовые значения ароматических фракций в основных группах (группа I и II).

После оценки эндогенной интоксикации всем больным, удовлетворившим критериям включения и не имевшим критерий исключения (группа I и II), с целью терапии гиперплазии эндометрия назначен негормональный лекарственный препарат Мастопол® по одной таблетке три раза в день. Оценка эффективности терапии проводили двумя срезами.

Таблица 1.
Показатели молекул средней массы в сыворотке крови у больных до лечения Ме (Q_{25} – Q_{75})

Группы	Молекулы средней массы, у.е.		
	Пептидно-нуклеарные	Ароматические	Аминокислотные
I ($n = 57$)	1,90 (1,5–1,9)*	1,10 (1,05–1,4)*	3,0 (2,7–3,7)*
II ($n = 25$)	1,80 (1,5–1,9)**	1,07 (1,01–1,4)**	2,9 (2,05–3,0)**
III ($n = 21$)	0,27 (0,24–0,34)*, **	0,34 (0,29–0,45)*, **	0,3 (0,26–0,78)*, **

Примечание: достоверность различий U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона.

Сравнение:

- * — пептидно-нуклеарные фракции гр. I–III, $U = 6,73$; $p < 0,0001$;
- ** — пептидно-нуклеарные фракции гр. II–III, $U = 5,8$; $p < 0,001$;
- * — ароматические фракции гр. I–III, $U = 6,74$; $p < 0,0001$;
- ** — ароматические фракции гр. II–III, $U = 5,8$; $p < 0,001$;
- * — аминокислотные фракции гр. I–III, $U = 6,74$; $p < 0,0001$;
- ** — аминокислотные фракции гр. II–III, $U = 5,8$; $p < 0,001$.

Таблица 2
Показатели молекул средней массы в сыворотке крови у больных через три месяца лечения препаратом Мастопол® Ме (Q_{25} – Q_{75})

Группы	Молекулы средней массы, у.е.		
	Пептидно-нуклеарные	Ароматические	Аминокислотные
До лечения			
I ($n = 57$)	1,90 (1,5–1,9)	1,10 (1,05–1,4)	3,0 (2,7–3,7)
II ($n = 25$)	1,80 (1,5–1,9)*	1,07 (1,01–1,4)	2,9 (2,05–3,0)**
III ($n = 21$)	0,27 (0,24–0,34)	0,34 (0,29–0,45)	0,3 (0,26–0,78)
После лечения			
I ($n = 57$)	1,60 (1,4–1,9)	1,09 (1,04–1,3)	2,9 (2,6–3,3)
II ($n = 25$)	0,94 (0,8–1,1)*	0,94 (0,75–1,1)	1,9 (1,2–2,1)**
III ($n = 21$)	0,27 (0,24–0,34)	0,34 (0,29–0,45)	0,3 (0,26–0,78)

Примечание: достоверность различий U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона.

Сравнение:

- * — пептидно-нуклеарные фракции до и после лечения группа II, $U = 5,4$; $p < 0,001$;
- ** — аминокислотные фракции до и после лечения группа I, $U = 4,1$; $p < 0,001$.

В процессе лечения спустя три месяца при продолжении терапии Мастополом был выполнен промежуточный анализ сывороточных показателей эндогенной интоксикации. При этом стоит отметить, что у всех наблюдавшихся больных не регистрировалось каких-либо побочных или нежелательных реакций. Их отсутствие подтверждали контрольные явки больных на осмотр и запись в амбулаторной карте. Сравнительный анализ результатов МСМ через три месяца представлен в табл. 2.

Обращало на себя внимание высокодостоверное ($p < 0,001$) снижение в два раза пептидно-нуклеарных и аминокислотных фракций у больных группы II, диагнозом которых были ДДМЖ в сочетании с метаболическими нарушениями и гиперинсулинемией. Редукция МСМ фиксирована и у больных гиперплазией эндометрия с ДДМЖ и метаболическим синдромом (группа I). Однако данный характер снижения статистически носил только характер тенденции. При этом ароматические фракции не опреде-

Таблица 3

Показатели молекул средней массы в сыворотке крови у больных через шесть месяцев лечения препаратом Мастопол® Ме (Q₂₅–Q₇₅)

Группы	Молекулы средней массы, у.е.		
	Пептидно-нуклеарные	Ароматические	Аминокислотные
До лечения			
I (n = 57)	1,90 (1,5–1,9)*	1,10 (1,05–1,4)**	3,0 (2,7–3,7)***
II (n = 25)	1,80 (1,5–1,9)•	1,07 (1,01–1,4) ••	2,9 (2,05–3,0) •••
III (n = 21)	0,27 (0,24–0,34)	0,34 (0,29–0,45)	0,3 (0,26–0,78)
После лечения			
I (n = 57)	0,59 (0,48–0,87)*	0,43 (0,34–0,54)**	0,90 (0,54–1,58)***
II (n = 25)	0,53 (0,37–0,74)•	0,43 (0,37–0,67) ••	0,35 (0,24–0,56) •••
III (n = 21)	0,27 (0,24–0,34)	0,34 (0,29–0,45)	0,30 (0,26–0,78)

Примечание: достоверность различий U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона.

Сравнение:

- * — пептидно-нуклеарные фракции до и после лечения группа I, U = 8,4; p < 0,0001;
- ** — ароматические фракции до и после лечения группа I, U = 9,09; p < 0,0001;
- *** — аминокислотные фракции до и после лечения группа I, U = 8,9; p < 0,0001;
- — пептидно-нуклеарные фракции до и после лечения группа II, U = 6,1; p < 0,0001;
- — ароматические фракции до и после лечения группа II, U = 5,9; p < 0,0001;
- — аминокислотные фракции до и после лечения группа II, U = 6,1; p < 0,0001.

лили достоверной убыли и остались в значениях близких к началу исследования.

Через шесть месяцев терапии Мастополом уровень эндогенной интоксикации у больных группы I снизился в целом по всем фракциям МСМ в 2,5–3,3 раза. Активное достоверное уменьшение МСМ достигнуто и в группе больных II. Обращает на себя внимание тот факт, что анализируемые ароматические и аминокислотные фракции молекул средней массы вошли в границы нормы (табл. 3).

Оценка состояния полости матки проводилась на основании трехкратных срезов ультразвукового сканирования органов малого таза. Всем пациентам перед началом исследования произведен контроль состояния органов малого таза. Полученные данные сонографии не определили патологических изменений, что являлось одним из критериев включения в исследование. Через три месяца после начала терапии Мастополом на 10-й день менструального цикла (при длительности цикла 28–30 дней) у 7 из 57 больных (12,3%), отягощен-

ных простой без атипии гиперплазией эндометрия, удельный вес расширенной полости матки в данных М-эхо составлял до 15 мм. К завершению лечения в данной группе осталось только три таких пациентки (5,3%).

Обсуждение

Согласно существующим представлениям гиперпластический процесс характеризуется общностью признаков, сочетающих в себе пролиферативный потенциал, ароматазную активность, устойчивость к апоптозу, системную иммуносупрессию, усиленный ангиогенез, локальную воспалительную реакцию [3, 4, 13]. Оценка роли влияния каждого из этих факторов позволяет назначать адекватное лечение больным, отягощенным различными видами гиперпластических процессов. Безусловно, на сегодняшний день основная роль в терапии ГП отводится гормональной терапии (ГТ). Однако на фоне ГТ нередко отмечаются множественные побочные эффекты: отеки, нагрубание молочных желез, увеличение массы тела, тошнота, головная боль,

бессонница, депрессия, кожные высыпания, гирсутизм, алопеция, изменения липидного профиля и т. д. Кроме того, ГТ оказывает выраженное действие на свертывающую систему крови [4]. Важными аспектами ГТ являются не только противопоказания, но и длительность лечения. Гормонотерапия предусматривает четкие временные рамки применения, что часто приводит к возврату заболевания после отмены лечения. В этой связи требования к терапии определяют ее характер. Усложняют выбор широкое распространение соматических заболеваний у пациентов, наличие у них вредных привычек. Согласно оценке эффективности и безвредности такими препаратами могут стать фитопрепараты [4, 13]. Какие возможности клиницисту предоставляют сегодня фитопрепараты? В первую очередь максимальную безопасность и комплаентность. В нашем исследовании мы применяли комбинированный препарат Мастопол® (Россия). Выбор препарата был обусловлен его подтвержденным выраженным антипролиферативным, антиоксидантным действием [10, 11, 14]. Оценка положительных эффектов Мастопола позволила определить данный препарат как вариант выбора терапии больным, включенным в исследование. Эффекты Мастопола определялись по анализу содержания средних молекул в сыворотке крови больных. Средние молекулы (СМ) — эндогенные компоненты, обладающие высокой биологической активностью. Значительная часть СМ образуется в процессе катаболизма белков в организме. На основании показателей МСМ оценивается уровень эндогенной интоксикации. Молекулы средней массы, являясь продуктами распада белков, действуют как вторичные эндотоксины, вызывая расстройство различных физиологических процессов. Средние молекулы обладают нейротоксической активностью, угнетают процессы биосинтеза белка, способны подавлять активность ряда ферментов, разобщать процессы окисления и фосфорилирования,

Негормональное лечение мастопатии и масталгии

- **За 1 месяц** устраняет симптомы масталгии
- Уменьшает размеры кистозных образований
- Нормализует гормональный фон
- **В 2 раза** снижает плотность молочной железы



www.mastopol.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

вызывать состояния вторичной иммунодепрессии, оказывать токсическое действие на эритропоэз [8, 9]. В ходе исследования проанализированы биохимические показатели эндогенной интоксикации у больных гиперпластическими процессами эндометрия, молочных желез на фоне метаболических нарушений и гиперинсулинемии.

Полученные результаты отчетливо продемонстрировали адаптационные возможности организма больных гиперпластическими процессами женской репродуктивной сферы. Так, уровень пептидно-нуклеарных, ароматических и аминокислотных коэффициентов был повышен (от 1,3 до 7,0 раза в зависимости от вида фракций) у всех больных ГП на фоне метаболических нарушений и гиперинсулинемии в сравнении с группой здоровых женщин, что согласуется с данными ряда авторов [8]. Гиперинсулинемия является промотором окислительных процессов, что, в свою очередь, приводит к окислительной модификации белков, к разрушению структуры мембран клеток. При этом МСМ становятся основными токсическими субстратами, ответственными за возникновение стадии аутоагрессии [5]. Существенной особенностью исследования определилась наибольшая агрессивность молекул средней массы у пациенток группы I, отягощенных гиперпластическим процессом эндометрия и ДДМЖ на фоне метаболических нарушений и гиперинсулинемии. Данный факт нами расценен как маркер тяжести гиперпластического процесса, проявляющегося в нескольких органах женщины.

Дальнейший анализ полученных результатов основывался на стратегии оценки эффективности фитопрепарата Мастопол®, патогенетически обоснованного многокомпонентного вещества, позволяющего нивелировать не только ДДМЖ, но и гиперпластические процессы эндометрия [2, 6, 7, 12]. Учитывая, что в исследование были включены пациентки репродуктивного возраста с простой без атипии гиперплазией эндометрия, необходимости

в контрольных инвазивных манипуляциях в виде повторного выскабливания матки, аспирационной биопсии и пайпель-биопсии не было. Эффективность комбинированного препарата Мастопол®, принимаемого пациентами в течение шести месяцев, подтвердилась результатами биохимического анализа. В частности, через три месяца приема уровень эндогенной интоксикации в группах в целом снизился в два раза. При этом наиболее выраженное снижение определилось в группе II у больных с патологией молочных желез на фоне гиперинсулинемии, тогда как в группе I снижение МСМ намечилось, но только на уровне тенденции. Через шесть месяцев приема негормонального лекарственного препарата Мастопол® уровень пептидно-нуклеарных, ароматических и аминокислотных коэффициентов в группах I и II достоверно уменьшился ($p < 0,0001$), с очевидностью приблизившись к показателям здоровых женщин (группа III).

Важную патогенетическую роль в механизмах развития гиперпластических процессов играет не только усиление пролиферации, но и активация окислительного стресса. В этой связи стоит отметить: в списке доказанных лечебных эффектов Мастопола имеется не только антипролиферативный эффект, основанный на снижении метаболитов эстрогенов (16 α -ОН), снижении секреции фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкина-4 (ИЛ-4), а также роста концентрации гамма интерферона (ИФН- γ) и интерлейкина-10 (ИЛ-10), но и антиоксидантный эффект, основанный на подавлении свободнорадикального окисления (снижение уровня малонового диальдегида, повышение уровня антиоксидантной системы в виде роста концентраций каталазы и супероксиддисмутазы), что еще раз подтвердилось в настоящем исследовании, продемонстрировавшем выраженное снижение молекул средней массы как важного звена эндогенной интоксикации и свободнорадикального окисления [10, 11, 14]. При этом симптоматическими эф-

фектами Мастопола являются также противоотечный, обезболивающий и седативный.

Данное клиническое исследование, продлившееся в течение 24 недель (шесть месяцев) позволило подтвердить антипролиферативную эффективность Мастопола не только на молочную железу, но и на ткань эндометрия с объективно выраженным дозозависимым эффектом, максимальной безопасностью, что является существенным фактором при долгосрочной терапии гиперпластических процессов.

Повышенное накопление промежуточных продуктов интенсивного протеолиза на начальном этапе исследования косвенно указывает на нарушения механизмов деятельности выделительной и иммунной систем у больных гиперпластическим синдромом, отягощенных метаболическими нарушениями и гиперинсулинемией.

Снижение коэффициентов МСМ, определяемых при всех длинах волн, после приема Мастопола во второй и третьей сериях исследования обусловлено уменьшением количества биологически активных веществ, что указывает на повышение защитных реакций организма и нивелирование их общего интоксикационного воздействия.

Заключение

Повышение уровня молекул средней массы у больных простой гиперплазией эндометрия без атипии и ДДМЖ на фоне метаболического синдрома и гиперинсулинемии, вероятно, обусловлено усилением их образования в тканях эндометрия и молочной железы.

Анализируемые показатели можно рассматривать в качестве потенциальных маркеров ГП и использовать для прогноза. В настоящее время не существует универсальной терапии гиперпластических процессов женской репродуктивной системы. Отдавая приоритет гормональному лечению, терапия строится на базисных патогенетических константах с ориентацией на возможные противопоказания. При этом учитываются вклад соматической системы, уровень безопасности

и эффективности назначенного лекарственного препарата. В этой связи отметим, что универсальной по своим качественным признакам и проявлениям является фитотерапия, результат которой определяется высоким индексом безопасности, долгосрочным приемом, а главное — стратегией излечиваемости.

На основе полученных в исследовании результатов можно говорить о высоком комплаентном вкладе в терапию гиперпластического синдрома женской половой сферы негормонального лекарственного препарата Мастопол®, учитывая при этом, что объективный эффект достигается не ранее чем через шесть месяцев применения препарата.

Список литературы

1. Бондаренко И. П. Гиперпластический синдром — найти «золотую» середину в лечении // Ремедиум. — № 3 (143). — 2016. — С.
2. Бурчаков Д. И. Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы // Эффективная фармакотерапия, 2017.
3. Вишневский А. С. Гиперпластический синдром в гинекологии: монография / СПб.: ИнформМед, 2013. — 188 с.
4. Киселев В. И. Сидорова И. С., Унанян И. Л., Муйжнек Е. Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. — М.: ИД «Медпрактика-М». — 2010. — 467 с.
5. Кутлубаев М. А. Свободнорадикальное окисление и его регуляция психотропными препаратами в условиях хронического стресса (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / М. А. Кутлубаев. — Омск, 2007. — 22 с.
6. Матвеева Э. В. Ассиметрия, кровоток и флюорид кальция — взгляд диагноста на репродуктивную сферу // Эффективная фармакотерапия. — 2016. — № 5 (43). — С. 14–21.
7. Мустафин Ч. К. Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии // Лечащий врач. — 2013. — № 3. — С. 97–100.
8. Никольская В. А. Изменение процессов окислительной модификации белков и уровня молекул средней массы у больных с надпочечниковой недостаточностью, сопровождающейся гиперинсулинемией // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». — 2010. — Том 23 (62). — № 1. — С. 84–90.
9. Никольская В. А., Данильченко Ю. Д., Меметова З. Н. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме. // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». — 2013. — Том 26 (65). — № 1. — С. 139–145.
10. Покуль А. В. Природные и растительные биологические компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 16–22.
11. Покуль А. В., Чугунова Н. А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции // Доктор.РУ. — 2016. — № 3 (120). — С. 17–24.
12. Прилепская В. Н., Ледина А. В. Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии // Лечащий врач. Т. — 2012. — № 11. — С. 31–34.
13. Радзинский В. Е., Ордянец И. М., Масленникова М. Н., Павлова Е. А. Молочные железы и гинекологические заболевания: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям // Репродуктивная эндокринология. — 2014. — № 2 (16). — С. 72–80.
14. Сотникова А. С., Голубятникова Е. В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез // Эффективная фармакотерапия. — 2016. — № 4 (31). — С. 12–21.



II Евразийский саммит «Женское здоровье»

29–30 мая 2018 г., Москва
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России

29–30 мая 2018 года в Москве состоится II Евразийский саммит «Женское здоровье». Саммит объединит акушеров-гинекологов, перинатологов, эндокринологов и специалистов функциональной диагностики стран Евразийского континента. Саммит проводится при поддержке Министерства здравоохранения РФ, а одним из организаторов впервые выступит Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO).

Организаторы мероприятия

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ;

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» и Российское общество акушеров-гинекологов.

Участников Саммита ожидает насыщенная научная программа.

Ключевые темы Саммита:

- бесплодие и ВРТ,
- эндометриоз и миома матки,
- пренатальная диагностика,
- преждевременные роды,
- кесарево сечение,
- сложная беременность (ожирение, диабет, гипертензия),
- интранатальный мониторинг.

Подробная информация о мероприятии: www.eswh.ru

Место проведения: г. Москва, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, ул. Академика Опарина, 4.

По вопросам участия в Саммите обращайтесь:

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 187; Моб.: +7 (929) 517-47-80

E-mail: dstarikova@ctogroup.ru (Дарья Старикова)

Тазовая боль и эндометриоз: вопросы диагностики и лечения

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.

Д. И. Бурчаков, клинический ординатор

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

Pelvic pain and endometriosis: diagnosis and treatment

I. V. Kuznetsova, D. I. Burchakov

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

Резюме

Тазовая боль — одна из распространенных причин обращения к гинекологу. Возникновение тазовой боли связано с множеством гинекологических и негинекологических заболеваний. Поскольку боль ассоциирована с воспалением, а боль и воспаление, в свою очередь, поддерживаются эстрогенами, у женщин повышается вероятность формирования хронической тазовой боли с развитием периферической и центральной сенситизации нервной системы. Болевой симптом может быть первым признаком эндометриоза, но, с другой стороны, длительная персистенция боли, возникшей по любой причине, может обусловить развитие хронического эстрогензависимого воспаления, которым является эндометриоз. Это определяет актуальность проблемы тазовой боли, как предвестника и первого симптома эндометриоза, и задачи своевременного облегчения болевых симптомов.

Ключевые слова: тазовая боль, дисменорея, диспареуния, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза, комбинированные оральные контрацептивы, Диеногест.

Summary

Pelvic pain is one of the most common causes of treatment for a gynecologist. The occurrence of pelvic pain is associated with a variety of gynecological and non-gynecological diseases. Since pain is associated with inflammation, and pain and inflammation, in turn, are supported by estrogens, women are more likely to develop chronic pelvic pain with the development of peripheral and central sensitization of the nervous system. The pain symptom may be the first sign of endometriosis, but, on the other hand, a prolonged persistence of pain, arising for any reason, can cause the development of chronic estrogen-dependent inflammation, which is endometriosis. This determines the urgency of the pelvic pain problem, as a harbinger and the first symptom of endometriosis, and the task of timely alleviation of pain symptoms.

Key words: pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, endometriosis, inflammatory diseases of the pelvic organs, combined oral contraceptives, Dienogest.

Определение экспертов Международной ассоциации по изучению боли (International Association for Study of Pain, IASP) гласит, что «боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Будучи необходимым защитным механизмом, сигнализирующим как о возникновении повреждений целостности наружных и внутренних тканей и органов, так и об опасности дальнейших нарушений, боль представляется естественным стрессором, который сопровождается отрицательной психоэмоциональной реакцией, стимулирующей к действиям, направленным на устранение причины негативного ощущения. Именно в этом заключается главный физиологический смысл боли.

Но каждый стрессовый сигнал должен найти адекватный ответ центральной нервной системы. Выражаясь

иначе, стресс не должен стать дистрессом, нагрузка, ложащаяся на нейроэндокринную регуляцию, не должна стать непосильной ношей. Нам прекрасно известны примеры острой дезадаптации в ответ на боль — прежде всего, это болевой шок, сопровождающийся потерей сознания, нарушением гемодинамики и чреватый летальным исходом. Однако и относительно небольшая, переносимая, но постоянная или часто повторяющаяся боль несет в себе угрозу дезадаптации, истощения ресурсов центральной нервной системы. В результате повышается риск развития устойчивого патологического состояния, для которого боль становится одним из компонентов динамического равновесия — хронического болевого синдрома. Хроническая тазовая боль (ХТБ) определяется как боль в области таза, продолжающаяся не менее двух недель каждого месяца в течение шести и более месяцев [1].

Тазовая боль обнаруживает максимальные гендерные различия, что позволяет рассматривать ее почти как исключительно женскую проблему [2]. Гинекологическая заболеваемость, связанная с болевым симптомом, неуклонно повышается. Например, среди девочек и девушек в РФ частота тазовых болей увеличилась в 1,5 раза при общем росте гинекологической патологии с 30,8 до 44,2% [3]. Распространенность хронической тазовой боли достигает 15% в популяции.

Большинство первичных причин тазовых болей представлены гинекологическими заболеваниями (см. табл.). Кроме гинекологической патологии, тазовая боль ассоциируется с урологическими, кишечными, неврологическими и психическими болезнями.

Варианты тазовой боли представлены дисменореей, диспареунией и собственно тазовой болью, не связанной с менструацией или половым

актом, которую иногда обозначают как нециклическую тазовую боль, желая подчеркнуть ее независимый характер.

Дисменорея, несомненно, является наиболее частым из болезненных симптомов у менструирующих женщин. Более 90 % девушек и молодых женщин жалуются на болезненные менструации, которые врачи привычно связывают с дискоординированными или слишком сильными маточными сокращениями либо с повышенным синтезом провоспалительных простагландинов в процессе отторжения эндометрия (скорее всего, оба патогенетических механизма задействованы в возникновении менструальной боли). Поскольку и маточные сокращения, и повышенный синтез простагландинов в первые дни менструального кровотечения являются нормальным событием, разделить физиологическое ощущение дискомфорта и патологическую менструальную боль не всегда легко. Сформировавшееся в обществе отношение к менструации несет отрицательный заряд, поэтому радость от начала менструального кровотечения женщины испытывают крайне редко, разве что в случаях, когда беспокоятся о возможности нежеланной беременности. Негативная эмоциональная окраска менструации нередко становится причиной аггравации сопровождающего ее дискомфорта, и женщина, особенно в юные годы, склонна называть болью то, что на самом деле таковой не является. Отсюда исходит непомерно высокая оценка распространенности дисменореи.

Так что же мы должны считать патологической менструальной болью, выходящей за рамки дискомфортного состояния? Во-первых, это боль, которая продолжается более суток. Во-вторых, это острая кратковременная боль, которая нарушает качество жизни настолько, что женщина вынуждена ограничивать свою повседневную активность или принимать обезболивающие средства. Если подобное состояние сопровождает большинство менструаций, то уместно говорить о наличии дисменореи.

Таблица
Вероятные гинекологические причины тазовой боли

Эндометриоз
Злокачественные новообразования половых органов
Синдром послеоперационной кисты (остатка) яичника
Синдром оставленных после гистерэктомии яичников
Синдром тазовой конгестии (полнокровие тазовых органов)
Воспалительные заболевания органов малого таза
Туберкулезный сальпингит
Спаечный процесс в малом тазу
Кистозная доброкачественная мезотелиома
Лейомиома
Послеоперационные жидкостные образования брюшной полости воспалительного и невоспалительного генеза
Аденомиоз
Идиопатическая дисменорея
Овуляторные боли
Неэндометриодные кисты придатков матки
Атрезия цервикального канала
Внематочная беременность
Хронический эндометрит
Полипы эндометрия и эндоцервикса
Эндосальпингоз (дистопия эпителия маточных труб)
Внутриматочная спираль
Пролапс гениталий

В большинстве случаев дисменорея у молодых женщин носит первичный или идиопатический характер. Но это не снимает с врача ответственности за своевременное распознавание вторичной дисменореи, представляющей собой симптом эндометриоза или хронического воспалительного заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), или другого гинекологического заболевания. И если в случаях хронического ВЗОМТ мы сможем найти в анамнезе указания на урогенитальную инфекцию, предшествовавшую развитию болевого симптома, то эндометриоз остается самой коварной и трудно диагностируемой причиной дисменореи.

Эндометриоз — заболевание, связанное с ростом ткани, подобной эндометрию, за пределами матки — поражает приблизительно

10 % женщин детородного возраста, стоит на третьем месте среди гинекологических заболеваний по частоте госпитализаций и на первом по показаниям к гистерэктомии [4]. Тазовая боль — самый характерный симптом эндометриоза. Задуматься об этом диагнозе следует тогда, когда дисменорея выходит за рамки, определенные для нормального отторжения эндометрия — прежде всего, это временные рамки. Тазовая боль, обусловленная маточными сокращениями и синтезом простагландинов, направленными на скорейшее отторжение эндометрия, не может предварять это отторжение, то есть не может начинаться накануне менструации. Точно также эта тазовая боль не может продолжаться после окончания отторжения эндометрия, на которое уходит максимум трое суток. Следовательно, рамки идиопатической первичной дисменореи ограничены началом менструального кровотечения и 72 часами продолжительности болевого симптома. С другой стороны, выход за эти пределы еще не позволяет ставить диагноз вторичной дисменореи, если ее причина не очевидна. Здесь более уместным вариантом может служить диагностическое заключение «тяжелая дисменорея», подразумевающее вероятную ассоциацию боли с эндометриозом и требующее более тщательных обследования и наблюдения.

Нециклическая тазовая боль, как и тяжелая дисменорея, позволяет с большой долей вероятности заподозрить наружный генитальный эндометриоз. Это объясняется разницей в патофизиологии болевого симптома. Боль является сложным феноменом, включающим периферические и центральные механизмы [1]. Болевая чувствительность тазовых соматических структур, в числе которых матка, мочевого пузыря, влагалища, мышцы и кожа тазового дна, осуществляется ноцицепторами, которые представлены недифференцированными нервными окончаниями миелинизированных А-дельта и немиелинизированных С-волокон, отвечающих на механические, химические, термальные стимулы. Преобразовываясь в натрий-калиевых каналах в электрический импульс,

эти стимулы передаются в виде волны деполяризации вдоль афферентных сенсорных нейронов и инициируют выброс нейротрансмиттеров в синапсе с нейронами второго порядка, расположенными в дорсальном роге спинного мозга. Среди нейронов второго порядка выделяют низкотрiggerовые механорецепторы, высокопороговые ноцицепторы и нейроны широкого динамического диапазона (wide dynamic range, WDR-нейроны), представленные А-дельта, частично А-бета и С-волокнами. Соматическая боль хорошо локализуется, и пациентка с дисменореей конкретно сообщает о схваткообразных болях в проекции матки.

Тазовая брюшина, которую поражает наружный генитальный эндометриоз, содержит три категории ноцицепторов, их действие реализуется исключительно через симпатическую нервную систему. Висцеральные ноцицепторы не реагируют на стимулы, связанные с прямым повреждением, но очень чувствительны к напряжению, растяжению, ишемии и воспалению. Патогенез висцеральной боли при эндометриозе включает несколько механизмов [5]: воспаление, адгезию, фиброз, глубокое повреждение с вовлечением в процесс соматического компонента. Основной патофизиологической составляющей висцеральной боли становится свойственная заболеванию аномальная (избыточная) воспалительная реакция, которая сопровождается увеличением выброса медиаторов боли, в частности, простагландинов. Одновременно провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6), хемокины, продукты иммуннокомпетентных клеток (CCL2, CCL3, CCL5 и др.) реализуют свое влияние как непосредственно воспалительной болевой реакцией, так и опосредованно повышением болевой чувствительности нейрональных клеток.

Висцеральная боль плохо локализуется, так как не имеет прямой проекции в коре головного мозга. Поэтому нециклическая боль при эндометриозе не имеет определенного «места жительства», а появление ее конкретных очертаний в той

или иной области малого таза может означать вовлечение в процесс соматических структур, то есть развитие инфильтративной формы заболевания. Пример такой локализованной боли представляет диспареуния, часто связанная с развитием ретроцервикального поражения.

В то же время следует помнить, что хорошо локализованная боль может иметь нейропатическое происхождение, развиваясь в результате висцеросоматического рефлекса. Стимуляция висцеральных ноцицепторов может формировать фокус раздражения в мышцах нижних отделов живота и тазового дна [5]. Активация симпатических эфферентов вызывает сокращение мышечных волокон с формированием триггерных точек. Эти патофизиологические процессы обуславливают персистенцию локальной боли даже после устранения ее первичной причины.

Хроническая тазовая боль практически всегда связана с нециклическим болевым симптомом, и в большинстве случаев представлена его сочетанием с дисменореей или комбинацией с дисменореей и диспареунией. У пациентов с ХТБ в 71 % случаев диагностируется эндометриоз, но обычно вместе с ним обнаруживаются сразу несколько дополнительных причин болевых симптомов. Даже при наличии очевидного первоисточника боли в патогенезе ХТБ чаще всего участвуют воспалительные или нейропатические изменения центральной и (или) периферической нервной системы, и это объясняет, почему многие пациенты с ХТБ имеют сразу несколько разных диагностических заключений. В таких случаях разумно рассматривать ХТБ как диагноз, а не как симптом, а ассоциированные с болью состояния — как триггеры боли.

Хроническая боль не возникает в одночасье, она формируется в течение разного по протяженности, но относительно длительного периода времени в результате периферической и центральной сенситизации нервной системы, причиной которой может стать недооцененная в свое время идиопатическая дисменорея. Чувствительность периферических

ноцицепторов повышают нейротрансмиттеры воспаления, такие как CGRP (calcitonin gene-related peptide), субстанция Р, гистамин, простагландины и брадикинин. Именно такой механизм развития ХТБ свойственен эндометриозу и интерстициальному циститу, но те же самые медиаторы воспаления участвуют своей избыточной экспрессией в реализации менструальной боли.

Другим важным фактором периферической сенситизации является аномальное или избыточное функционирование нервных окончаний. Периферическое нервное повреждение связано с большей потерей мелких С-волокон, чем крупных А-бета-волокон, которые, соответственно, развивают новые ветви, замещая вакантные места С-волокон в желатинозной субстанции спинного мозга. Это может вносить вклад в развитие аллодинии, когда легкое прикосновение ощущается как боль, и когда ставшие нормальными в силу возраста и созревания маточные сокращения продолжают восприниматься как резко болезненные. Но в то же время надо учитывать, что аллодиния в нижних отделах живота и промежности значимо чаще наблюдается у женщин, имеющих реальные гинекологические проблемы [6].

Собственную активность ноцицепторов определяют ряд факторов, среди которых большое значение имеет экспрессия фактора роста нервов (NGF), зависящая, в свою очередь, от эстрогенной стимуляции и экспрессии гена WT1, обеспечивающего, в числе прочих функций, нейрональное развитие [7]. Увеличение продукции NGF приводит к повышению количества рецепторов, аффилированных с демиелинизированными С-волокнами, и периферической сенситизации. Таким образом, эстрогенную стимуляцию следует рассматривать как возможный фактор повышения болевой чувствительности наряду с генетической предрасположенностью к избыточной реакции на боль. Это отчасти объясняет женскую «привилегию» на боль и зависимость боли от нормального овуляторного менструального цикла, сопряженного с пиковыми выбросами эстрадиола.

Формирование синдрома ХТБ возможно без центральной сенситизации. Медиатором изменений в ЦНС являются WDR-нейроны. Нейроны спинальной сенсорной петли, подвергаясь постоянным атакам болевых стимулов, раздражаются, что облегчает выброс ноцицептивных нейротрансмиттеров, снижающих порог синаптической активации. При патологических состояниях WDR-нейроны способны формировать аномальные сипапсы, распространяясь по различным областям дорсального рога в ответ на повреждение или нейровоспаление. Дополнительный вклад в центральную сенситизацию вносит активация молчащих синапсов дорсального рога и глии. Благодаря центральной сенситизации болевая зона выходит за пределы первичного очага повреждения, то есть формируется зона отраженной боли.

Аффективная реализация боли проводится нейротрансмиттерами и включает сигналы из различных областей головного мозга (таламус, гипоталамус, ретикулярная формация, продолговатый и средний мозг, лимбические структуры). Модуляция боли, приводящая к ее уменьшению, осуществляется опиоидами, гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), нейрокинином I и норэпинефрином. Нарушенная активность антиноцицептивной системы играет важную роль в сохранении статуса хронической боли и служит механизмом формирования поведенческих, эмоциональных расстройств, тревоги и депрессии.

Патогенетическая связь депрессии и хронической боли до конца не ясна, но существует предположение, что их общность связана с недостаточностью церебральных серотонинергических систем. С другой стороны, стресс, тревога, страх, депрессия делают человека более восприимчивым к боли [6], а диссоциация между субъективной тяжестью боли и неизвестностью либо отсутствием доказательств ее органической причины становится дополнительным стрессором для женщины [8].

Таким образом, формирование хронической боли становится

сложным патофизиологическим процессом, только отчасти зависящим от своего первоисточника. Если эндометриоз называют «упущенным» заболеванием, от момента возникновения первых проявлений которого до постановки диагноза проходит в среднем 7–12 лет [9], то это в еще большей степени относится к синдрому ХТБ. Но длительный процесс развития ХТБ дает основание надеяться, что своевременная коррекция изолированных болевых симптомов, особенно дисменореи, как наиболее распространенной жалобы молодых женщин, позволит избежать формирования трудно поддающейся терапии патологии, которая становится результатом пренебрежительного отношения к настойчивым сигналам организма о неблагополучии.

Проблема неадекватного лечения женщин с тазовой болью или эндометриозом остается тем не менее актуальной, потому что имеет объективные основания. Обязательным условием диагностики эндометриоза считается прямая визуализация имплантатов во время лапароскопии, желательно с морфологической верификацией (при глубоком инфильтративном эндометриозе и эндометриомах яичника гистологическое исследование иссеченных тканей обязательно). Но показания к лапароскопии ограничены, и тазовая боль может расцениваться как показание к операции в ситуациях ее сочетания с бесплодием или тяжелой (нестерпимой) ХТБ, когда пациентка видит в операции лучший выход, нежели проведение эмпирической терапии, или признаками глубокого инфильтративного эндометриоза, или наличием эндометриомы размером более 4 см, или отсутствием эффекта эмпирической гормональной терапии ХТБ в течение трех месяцев.

Ограничение показаний к хирургическому вмешательству у пациенток с тазовой болью и подозрением на эндометриоз имеет основания. Закономерное усиление воспалительной реакции в ответ на вмешательство на органах малого таза объясняет неудачи в лечении эндометриоза, его частые рецидивы и неуклонную прогрессию при

каждом новом вмешательстве [10]. Хирургическое вмешательство сопровождает целый ряд рисков: формирование трубно-перитонеального бесплодия, возможные анестезиологические и инфекционные осложнения, снижение овариального резерва. Систематизированный обзор 11 исследований показал редукцию уровня антимюллерова гормона после операций на яичниках, более значимую при двустороннем поражении [11]; в программах контролируемой индукции овуляции после цистэктомии было отмечено снижение ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами [12]. Результаты приведенных исследований побудили Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) предложить отказ от хирургического вмешательства и удаления эндометриом даже у женщин с бесплодием, по крайней мере, до выполнения экстракорпорального оплодотворения [13].

Вне хирургической диагностики эндометриоз остается только предположением. Гинекологическое исследование необходимо, но оно не является ориентиром для постановки диагноза. Методы лучевой диагностики (компьютерная и магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография) пригодны только для выявления инфильтративных и кистозных форм эндометриоза [14, 15], где их чувствительность достигает 98 %. Сонография, выполняемая трансректальным и влагалищным доступом, использование 3D-датчиков также обеспечивают удовлетворительную визуализацию эндометриом [16], но неэффективны в обнаружении небольших очагов заболевания. Чувствительность и специфичность доступных биохимических методов, таких как СА-125, низкие, и использование их пока ограничено оценкой активности воспалительного процесса, если это необходимо для уточнения тактики ведения больной с установленным диагнозом [17]. Получены данные о повышении интерлейкинов -6 и -8 при эндометриомах [18], но рост экспрессии провоспалительных цитоки-

нов слишком неспецифичен, чтобы использовать его в практике. Ни один из многочисленных предложенных способов пока не продемонстрировал точности, достаточной для его интеграции в клиническую практику [19], и хирургическая диагностика остается «золотым» стандартом окончательного клинического диагноза. В результате такой практики врачи либо выставляют ложные диагнозы, либо не выставляют их вовсе [20].

Диагноз ХТБ, напротив, может быть выставлен только на основании жалоб пациентки и данных анамнеза. Однако ценность такого диагноза сомнительна, поскольку собственно лечение боли предусматривает назначение лишь анальгетических препаратов. В большинстве случаев речь идет о группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), которые могут применяться орально или в виде ректальных свечей при боли любого происхождения [21]. НПВС не лишены побочных эффектов: риск развития гастропатии идентичен при оральном и ректальном введении, а ректальное введение может приводить к тяжелым локальным осложнениям — проктиту, изъязвлению слизистой оболочки прямой кишки и кровотечениям [22], поэтому длительные курсы их приема без серьезных оснований не рекомендуются. К тому же, если хотя бы одной из причин боли является эндометриоз, подобной терапии будет недостаточно.

Терапия эндометриоза подразумевает назначение гормональных препаратов, подавляющих овуляцию, снижающих эстрогенный биосинтез и тем самым уменьшающих интенсивность воспаления и роста гетеротопий [23–28]. С этой целью используются аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прогестины или комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Ни одна из групп перечисленных препаратов не предназначена для лечения ХТБ. Однако если клинический диагноз будет формулироваться как «хроническая тазовая боль, предположительно связанная с эндометриозом», назначение эмпирической гормональной терапии становится возможным.

Эмпирическая гормональная терапия назначается пробных курсом продолжительностью три месяца. Аналоги ГнРГ обычно выбирают при тяжелой тазовой боли, прогестины и КОК (например, Силует) — при легкой или умеренно тяжелой боли. При неэффективности КОК или прогестинов, выбранных для первой линии эмпирической терапии, рекомендуется применить курс аналогов ГнРГ. Если болевой симптом сохраняется при использовании аналогов ГнРГ, для уточнения диагноза следует выполнять лапароскопию.

Если трехмесячный курс лечения приводит к полному купированию боли или существенному, до приемлемого уровня, уменьшению ее выраженности, эндометриоз остается предположительным диагнозом, а терапия продолжается. Короткие курсы гормональной терапии не должны применяться, поскольку они неэффективны, а рецидивы тазовой боли после прекращения приема гормонов (около 50 %) обычно становятся поводом для оперативных вмешательств [29, 30]. Длительность медикаментозной супрессии при лечении боли должна составлять не менее шести месяцев и по возможности пролонгироваться. В этой связи особый интерес представляет применение гормональной контрацепции, которая может использоваться столь долго, сколь долго женщина будет нуждаться в предохранении от нежеланной беременности. Применение КОК рассматривается как альтернатива хирургическому лечению [31] наравне с аннотированными для лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли аналогами ГнРГ и прогестинами, поскольку КОК подтвердили свою эффективность в облегчении боли и улучшении качества жизни у пациенток с эндометриозом [32]. В рекомендациях ESHRE указано, что для предотвращения рецидива заболевания после хирургического лечения эндометриоза пациентке, не желающей сразу беременеть, могут быть назначены КОК (например, Силует) минимум на 18–24 месяца [33]. При отдаленном планировании беременности терапию КОК следует продолжать до прекоцепции [34].

Важно понимать, что успех эмпирической гормональной терапии не позволяет подтвердить диагноз эндометриоза у больных с ХТБ. Причин ХТБ много, и они могут сочетаться с эндометриозом либо мимикрировать под него. Хроническая тазовая боль является одним из исходов воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), возникающих в результате персистенции инфекции или недостаточного (неадекватного) иммунного ответа на внедрение инфекции и развитие хронического воспаления [35]. Другие относительно частые причины ХТБ — синдром тазовой конгестии, интерстициальный цистит, синдром раздраженного кишечника, спаечный процесс в малом тазу. Все перечисленные заболевания сопровождаются воспалением, а в процесс передачи болевого сигнала вовлечены гены, экспрессия которых модулируется гормонами и приводит к изменению нейрональной чувствительности. Супрессия овуляции и снижение эстрогенного биосинтеза [36], которые достигаются при помощи гормонов, приводят к снижению концентрации эстрадиола и предотвращают овуляторный выброс в брюшную полость биологически активных веществ, тем самым снижая интенсивность воспалительной реакции, пролиферативную активность тканей и уменьшая тканевой окислительный стресс. Поэтому тазовая боль любого происхождения будет уменьшаться по интенсивности благодаря опосредованному гормонами купированию воспалительного компонента. Но отсутствие окончательного клинического диагноза ни в коей мере не должно огорчать клинициста: ведь здоровье и самочувствие пациента представляется гораздо более значимой задачей, чем бесконечный поиск причины заболевания.

Разумное применение гормональной терапии позволяет не только устранить жалобы пациента, отсрочить или даже отменить хирургическое лечение эндометриоза, но и предотвратить развитие синдрома ХТБ.

Гормональная терапия эффективна в лечении боли, связанной с ретенционными кистами, в терапии

Силует®

низкодозированный комбинированный
оральный контрацептив

2 мг диеногеста + 0,03 мг этинилэстрадиола, 21/7



ВСЕГДА В ДВИЖЕНИИ

Постоянный контроль цикла

- Доказанная биоэквивалентность
- Традиционный режим приёма - 21/7*
- Отсутствие: *
 - андрогенного,
 - минералокортикоидного,
 - глюкокортикоидного эффектов

* Инструкция по медицинскому применению препарата Силует®



ГЕДЕОН РИХТЕР

Реклама

дисменореи, диспареунии, овуляторной и предменструальной боли, а также некоторых болей экстрагенитального происхождения [37], то есть боли относительно кратковременной, не подпадающей под диагноз ХТБ, но таящей в себе угрозу ее формирования, как и развития эндометриоза [38]. Предположительный диагноз эндометриоза в ряде случаев, например, при тяжелой дисменорее, актуален и здесь, но совершенно очевидно, что число таких ситуаций невелико. Соответственно, назначение эмпирической гормональной терапии аналогами ГнРГ и прогестинами без предположения о наличии эндометриоза становится затруднительным, и преимущество получают КОК (например, препарат Силует), поскольку с целью предохранения от беременности их можно назначить пациенткам с любыми проявлениями тазовой боли. Назначение КОК при циклической менструальной боли получило обоснование в рандомизированных контролируемых исследованиях [39] и сегодня признано одним из главных методов лечения как первичной дисменореи, так и дисменореи, ассоциированной с эндометриозом [40]. Комбинированную гормональную контрацепцию можно рекомендовать и женщинам, вовсе не имеющим болевых симптомов, но входящим в группу риска развития заболеваний, ассоциированных с болью. Например, аборт является значимым фактором развития ВЗОМТ и одновременно в связи с нарушением границы между эндометрием и миометрием выступает самостоятельным фактором риска эндометриоза [37].

Выбор КОК для женщин с болевыми симптомами осуществляется прежде всего по характеристикам прогестина, входящего в состав препарата. Именно прогестин в составе КОК осуществляет лечебное действие благодаря дозозависимым эффектам подавления роста эндометриоидной ткани, децидуализации эндометрия и атрофии его железистого эпителия, снижения секреции гонадотропинов и эстрогенов, ингибирования овуляции, развития аменореи. Преимущества диеногеста, входящего в состав препарата

Силует, хорошо известны [9, 41]. Диеногест обладает дополнительным лечебным потенциалом, связанным с тем, что его тканевые прогестагенные эффекты преобладают над антигонадотропным, и это обеспечивает «запас дозы» местного противовоспалительного и антипролиферативного действия, полезного с позиций терапии эндометриоза [42]. Помимо этого, для диеногеста описаны дополнительные противовоспалительный и антиангиогенный эффекты, которые реализуются в результате прямого подавления цитокинового каскада и снижения экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста [43]. Клинический эффект достигается при использовании 2 мг активного вещества — именно такое количество диеногеста содержится в контрацептивном средстве Силует.

Вопрос о режиме назначения КОК решается индивидуально. При эндометриозе рекомендуется назначать КОК в пролонгированном или непрерывном режиме [28]. Наиболее удобной формой пролонгированного приема КОК является его непрерывное использование вплоть до момента появления кровяных выделений прорыва (но не менее чем 21 день) с перерывом в 3–4 дня, необходимых для прекращения кровяных выделений. Подобный режим, не привязанный к определенному количеству дней, лучше переносятся женщинами [31]. Однако недавние исследования показали, что разница в облегчении дисменореи между стандартным и пролонгированным режимами сохраняется только в течение первых шести месяцев и нивелируется при продолжении использования КОК [44]. Поэтому пролонгированный (непрерывный) прием КОК должен, без сомнения, рекомендоваться для проведения первого эмпирического трехмесячного курса и, что представляется целесообразным, для повторного трехмесячного курса. В дальнейшем вопрос о применении пролонгированного или стандартного режима должен решаться в индивидуальном порядке с учетом предпочтений женщины.

Применение КОК у женщин с эндометриозом должно быть разумным. В тех ситуациях, когда речь идет

не о контрацепции, а о терапии эндометриоз-ассоциированной боли, преимущества имеют средства, аннотированные для лечения эндометриоза. Использование КОК у женщин с тяжелой дисменореей может маскировать развитие эндометриоза и стать причиной отсроченной диагностики инфильтративных форм заболевания. Бесспорно, причины боли у женщин с тяжелой дисменореей следует более тщательно искать, хотя даже самый внимательный подход к диагностике не позволит при существующей практике установления диагноза эндометриоза полностью преодолеть проблему отсроченного выявления болезни. Справедливости ради надо сказать, что успех терапии тяжелой дисменореи, с большой долей вероятности исходно обусловленной эндометриозом, склонным к инфильтративному росту, сомнителен, даже если прибегать к назначению прогестинов или аналогов ГнРГ. Выраженность болевого симптома не служит индикатором редукции эндометриоидных гетеротопий [45], персистенция которых возможна при использовании любой гормональной терапии, как и прогрессия после ее отмены. Поэтому наличие тяжелой дисменореи является показанием для углубленного обследования, но не может служить противопоказанием к применению КОК, если у женщины есть потребность в контрацепции.

Лечение больных эндометриозом и терапия тазовой боли — неравнозначные понятия. Гормональные средства способны устранить боль, но назначать их, не выходя за рамки инструкций, можно только при наличии диагноза «эндометриоз», установленного или предположительного [46]. Контрацептивные средства могут назначаться вне связи с эндометриозом по факту наличия сексуальной активности у женщины, не планирующей беременность. Пациентка с жалобами на тазовую боль должна подвергаться тщательному обследованию, а выбор медикаментозных средств должен осуществляться в зависимости от наиболее вероятной причины боли и от текущих целей и предпочтений женщины.

Список литературы

- Gunter J. Neurobiology of chronic pelvic pain. In: *Chronic Pelvic Pain*, ed. P. Vercellini; Blackwell Publishing, London, UK, 2011: 1–6.
- Воробьева ОВ. Хронические тазовые боли: фокус на миофасциальный болевой синдром мышц тазового дна. *Consilium medicum* 2012; 6 (14): 14–18.
- Адамян ЛВ, Сухих ГТ. Технологии XXI века в гинекологии. Пробл. Репрод. «Технологии XXI века в гинекологии». М.: Медиасфера 2008: 248.
- Адамян ЛВ, Сонова ММ, Тихонова ЕС, и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции* 2011; 6:78–81.
- Chapron C, Santulli P, Steuli I, Borghese D, de Ziegler D. Endometriosis: causes of pain. *Int J Gynecol Obstet* 2012; 119: S 177.
- Wiech K, Tracey I. Influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage* 2009; 47: 987–994.
- Coosemans A, Moerman P, Vergote I, Koninckx PR, Gool SWV, Amant F. Wilm's tumor gene 1 (WT1) overexpression in neurons in deep endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 1441–1444.
- Craig KD, Versloot J, Goubert et al. Perceiving pain in others: automatic and controlled mechanisms. *Pain* 2010; 11 (2): 101–108.
- Адамян Л. В. (ред). Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные рекомендации по ведению больных. Москва, 2013.
- Адамян Л. В., Сонова М. М., Логинова О. Н. и соавт. Сравнительный анализ эффективности диеногеста и лейпрорелина в комплексном лечении генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2013; 4: 33–38.
- Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril*. 2012; 6: 1531–1538.
- Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod*. 2009; 3: 496–501.
- Gelbaya TA, Gordts S, D'Hooghe T, M. Management of endometrioma prior to IVF: compliance with ESHRE guidelines. *Reprod Biomed Online* 2010; 3: 325–330.
- Ognong-Boulema A, Dohan A, Hoeffel C, et al. Adnexal masses associated with peritoneal involvement: diagnosis with CT and MRI. *Abdom Radiol (NY)* 2017. [Epub ahead of print]
- Kanté F, Belghiti J, Roseau G et al. Comparison of the accuracy of rectal endoscopic sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of colorectal endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017; 3: 131–136.
- Hoyos LR, Benacerraf B, Puscheck EE. Imaging in Endometriosis and Adenomyosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017; 1: 27–37.
- Vicino M, Scioscia M, Resta L, et al. Fibrotic tissue in the endometrioma capsule: surgical and physiopathologic consideration from histologic findings. *Fertil Steril* 2009; 91: 1326–1328.
- Carmona F, Chapron C, Martínez-Zamora MA. Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin-6. *J Reprod Immunol*. 2012; 1–2: 80–86.
- Nisenblatt V, Bossuyt PM, Shaikh R. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; Issue 5.
- Hudelist G, Fritzer N, Thomas A et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*. 2012; 12: 3412–3416.
- Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD004753.
- Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ, и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПИЕСС, 2009: 9.
- Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: Effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod*. 2013; 28 (5): 1221–1230.
- ACOG Practice Bulletin № 114. Management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2010; 116: 223–236.
- Falcone T, Lebovic DI. Clinical management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2011; 118 (3): 691–705.
- Leyland N, Casper R, Laberge Ph, et al. Endometriosis: Diagnosis and Management. *Clinical Practice Guideline JOGC*. 2010; 32 (7): 1–27.
- Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, et al. "Waiting for Godot": a common-sense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2011; 26 (1): 3–13.
- Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest / 30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest*. 2016; 8: 923–931.
- Cheong Y, Tay P, Luk F, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis: how often do we need to reoperate? *J Obstet Gynecol* 2008; 28: 82–85.
- Shakiba K, Bena JF, McGill KM, et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1285–1292.
- Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, et al. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 275–306.
- Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90: 1583–1588.
- Somigliana E, Busnelli A, Benaglia L et al. Postoperative hormonal therapy after surgical excision of deep endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 209: 77–80.
- Vercellini P, Somigliana E, Viganò P. et al. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online*. 2010; 2: 259–265.
- Халимова Д. Р. Клинико-иммунологические особенности течения воспалительных заболеваний органов малого таза у девушек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2011; 3: 51–60.
- Атаманчук И. Н. Гормональная контрацепция при эндометриозе. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2014; 7: 5–11.
- Сперофф Л., Дарни Ф. Д. Клиническое руководство по контрацепции. Пер с англ. М.: Издательство БИНОМ; 2009.
- Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015; 6: 762–778.
- Harada T, Momoeda M, Terakawa N, Taketani Y, Hoshiai H. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2011; 95: 1928–1931.
- Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5 (5): 201–203.
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013; 1: 41–47.
- Global Consensus of World Endometriosis Society. *Montpellier*. 25.03.2013.
- Grandi G, Mueller M, Bersinger NA et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res* 2016; 3: 183–192.
- Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119 (6): 1143–1150.
- Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2017; 108–111.
- Zito G, Luppi S, Giolo E et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *Biomed Res Int*. 2014; 191–967.



18. Sideras K, Loprinzi CL. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 1171–1179.
19. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1058–1066.
20. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c. 693.
21. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А., Никонов А. А. Патопизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия бета-аланина. Новая клинко-фармакологическая концепция. *Гинекология* 2010; 2: 29–36.
22. Beer A-M, Neff A. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on *Cimicifuga racemosa*'s Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013, Article ID 860602, 21 p.
23. Liu Y-R, Jiang Y-L, Huang R-Q, Yang J-Y, Xiao B-K, Dong J-X. *Hypericum perforatum* L. preparations for menopause: a meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric* 2014; 17: 325–335.
24. Joffe H, Petrillo L, Viguera A, et al. Eszopiclone improves insomnia and depressive and anxious symptoms in perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202 (2): 171, e1–e171, e11.
25. Zick SM, Wright BD, Sen A, Arnedt JT. Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: A randomized placebo-controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 78.
26. Yoo J-H, Liu Y, Kim H-S. Hawthorn Fruit Extract Elevates Expression of Nrf2/HO-1 and Improves Lipid Profiles in Ovariectomized Rats. *Nutrients* 2016; 8 (5): 283.
27. Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal — a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause* 2012; 19 (7): 825–829.
28. Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal — a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause* 2012; 19 (7): 825–829.
29. Goldstein SR, Espié M, Druckmann R. Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system? *Menopause* 2015; 22 (11): 1212–1214.
30. Palacios S. A non-hormonal pollen extract for VMS: is there credible data? *Abstr 15 World Congr Menopause*. 2015: 5334.
31. Elia D, Mares P. Assessment of the tolerance and effectiveness of a food supplement Serelys® (Femal®) for menopausal women. *Genesis* 2008; 135: 12–15.
32. Druckmann R, Lachowsky M, Elia D. A non-hormonal treatment, efficient and safe on symptoms during pre-menopause and menopause, improve women's quality of life. 16th World Congress on Human Reproduction. Berlin, Germany. 2015.
33. Czuczwar P, Paszkowski T, Lisiecki M, Woźniak S, Sępnik A. The safety and tolerance of phytotherapies in menopausal medicine — a review of the literature. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16 (1): 8–11.
34. Druckmann R. Non-hormonal treatment of vasomotor symptoms in female patients with and after breast carcinoma. *Abstr 15 World Congr Menopause*. IMS. 2016.
35. Carpenter JS, Burns DS, Wu J, et al. Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *J Gen Intern Med* 2013; 28: 193–200.
36. Norton S, Chilcot J, Hunter MS. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects *Menopause* 2014; 21: 574–578.
37. Elavsky S. Physical activity, menopause and quality of life: the role of affect and self-worth across time. *Menopause* 2009; 16: 765–771.
38. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in nature menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2015; 22: 234–244.
39. Elkins GR, Fisher WJ, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013; 20: 291–298.
40. Walega DR, Rubin DH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21: 807–814.
41. Cardini F, Lesi G, Lombardo F, van der Sluijs C. The use of complementary and alternative medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC Women's Health* 2010; 10: 7.



27–29 июня 2018 года

КЗЦ «Миллениум»
г. Ярославль

РЕГИОНАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ

Мать и Дитя XI

Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов

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

Менеджер по работе с клиентами
Гудзь Екатерина
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (118)
Моб.: +7 (926) 612-91-28
E-mail: ekaterina@mediexpo.ru

Участие в выставке
Князева Анастасия
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)
Моб.: +7 (926) 611-23-94
E-mail: knyazeva@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов
Лазарева Елена
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
Моб.: +7 (926) 095-29-02
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

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

Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Экспо»
Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru
Сайт: www.mediexpo.ru

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

МЕДИ Экспо

Показатели локального иммунного статуса и содержание неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов

Н. Ю. Каткова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии¹

О. И. Бодрикова, аспирант кафедры акушерства и гинекологии¹

Л. Д. Андосова, д.м.н., доцент кафедры лабораторной и клинической диагностики¹

К. А. Шахова, д.м.н., доцент кафедры лабораторной и клинической диагностики¹

И. М. Безрукова, аспирант кафедры акушерства и гинекологии¹

К. Б. Покусеева, аспирант кафедры акушерства и гинекологии¹

И. С. Галкина, к.х.н., с.н.с.², директор по маркетингу³

¹Факультет дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

³ООО «ДНК-технология», г. Москва

Indices of local immune status and content of neopterin and cortisol in various variants of premature birth

N. Yu. Katkova, O. I. Bodrikova, L. D. Andosova, K. A. Shakhova, I. M. Bezrukova, K. B. Pokusaeva, I. S. Galkina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; Central Research Institute for Health Organization and Informatics, DNA-Technology Co., Moscow; Russia

Резюме

Проблема преждевременных родов (ПР) является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве и требующих многостороннего изучения и комплексного подхода к ее решению. В настоящее время идет активное изучение механизмов реализации спонтанных преждевременных родов. В литературе появляется все больше данных о роли врожденного иммунитета, неоптерина в реализации ПР. Многими авторами поддерживается теория о преимущественном плодовом факторе в инициации ПР. Целью нашего исследования явилось изучение особенностей состояния локального иммунного статуса, уровней неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов. Материалы и методы. Обследованы 77 пациенток, разделенных на две группы. В основную группу вошли 52 беременных с ПР. Основная группа была разделена на две подгруппы. Первую подгруппу (1А) составили 28 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) при отсутствии регулярной родовой деятельности. Вторая подгруппа (1В) была представлена 24 роженицами с развитием регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре (истинные ПР). В контрольной группе оказались 25 женщин со своевременными родами. У всех пациенток определялся уровень экспрессии м-РНК генов врожденного иммунитета (IL1B, IL10, IL18, TNF α , TLR4, GATA3, CD68, B2M) в цервикальном канале тест-системой «ИммуноКвантэкс», а также уровни содержания в сыворотке крови неоптерина и кортизола. Полученные результаты проанализированы стандартными статистическими методами. Результаты. Достоверных различий по уровням экспрессии большинства генов врожденного иммунитета между исследуемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$). Изучение экспрессии генов TLR4, GATA3 при разных вариантах ПР выявило достоверное их снижение ($p < 0,05$) у пациенток с ПРПО (1А подгруппа). К тому же именно в этой подгруппе был более высокий индекс воспаления ($Me = 99,5\%$, $p < 0,01$). Принципиальных различий в состоянии локального иммунного статуса между группами истинных преждевременных и своевременных родов не обнаружено. Анализ содержания неоптерина среди исследуемых показал достоверное его увеличение в основной группе (ПР) по сравнению с контролем ($p = 0,0064$). Сравнение уровня неоптерина между различными вариантами ПР показало, что более высоким показателем обладали женщины с истинными ПР ($p < 0,025$). Концентрация кортизола в исследуемых группах не имела принципиального различия в основной (группа ПР) и контрольной группах ($p > 0,05$). При этом максимальное значение кортизола выявлено в подгруппе 1В (истинные ПР), что достоверно выше аналогичного показателя, и в подгруппе 1А (с ПРПО), и группе контроля ($p < 0,01$). Заключение. Выявленные нами отличия в состоянии локального иммунного статуса при различных вариантах преждевременных родов свидетельствуют о разных механизмах инициации преждевременных родов. Вероятно, что соотношение генов врожденного иммунитета и индекса воспаления определяет начало ПР. Уровень неоптерина можно использовать в качестве маркера развития ПР. Повышение кортизола определяет роль плодового фактора в развитии родовой деятельности.

Ключевые слова: преждевременные роды, локальный иммунный статус, ИммуноКвантэкс, неоптерин, кортизол.

Summary

The problem of premature birth (PR) is one of the most urgent in modern obstetrics and requires a multifaceted study and an integrated approach to its solution. Currently, there is an active study of mechanisms for the realization of spontaneous preterm birth. In the literature there is more and more data on the role of innate immunity, neopterin in the implementation of PR. Many authors support the theory of the predominant fruit factor in the initiation of PR. The purpose of our study was to study the characteristics of the local immune status, neopterin and cortisol levels in various variants of preterm labor. Materials and methods. 77 patients were divided into two groups. The main group included 52 pregnant women with PR. The main group was divided into two subgroups. The first subgroup (1A) consisted of 28 pregnant women with premature rupture of membranes (PDO) in the absence of regular labor. The second subgroup (1B) was presented by 24 women with childbirth with the development of regular labor for the whole fetal bladder (true PR). In the control group were 25 women with timely delivery. The level of expression of mRNA genes of congenital immunity (IL1B, IL10, IL18, TNF α , TLR4, GATA3, CD68, B2M) in the cervical canal was determined for all patients in the cervical canal by the ImmunoQuantex test system, as well as serum levels of neopterin and cortisol. The results obtained are analyzed by standard statistical methods. Results. There were no significant differences in the expression levels of most genes of innate immunity between study groups ($p > 0.05$). The study of expression of TLR4, GATA3 genes in different variants of PR revealed a significant decrease ($p < 0.05$) in patients with PDO (1A subgroup). In addition, it was in this subgroup that there was a higher inflammation index ($Me = 99.5\%$, $p < 0.01$). There were no fundamental differences in the state of the local immune status between groups of true premature and timely births. Analysis of the neopterin content among the subjects showed a significant increase in the main group (PR) compared with the control ($p = 0.0064$). Comparison of the level of neopterin between different variants of PR showed that women with true PR had a higher index ($p < 0.025$). The concentration of cortisol in the study groups did not differ in principle from the basal (PR group) and control groups ($p > 0.05$). The maximum value of cortisol was found in subgroup 1B (true PR), which is significantly higher than in the subgroup 1A (with PDO), and in the control group ($p < 0.01$). Conclusion. The differences revealed by us in the state of local immune status in different variants of premature births indicate different mechanisms of initiation of preterm labor. It is likely that the ratio of genes of innate immunity and the index of inflammation determines the onset of PR. The level of neopterin can be used as a marker of PR development. The increase in cortisol determines the role of the fetus factor in the development of labor.

Key words: premature birth, local immune status, ImmunoQuantex, neopterin, cortisol.

Проблема преждевременных родов (ПР) является одной из наиболее важных тем в современном акушерстве, она требует многостороннего изучения и комплексного подхода к ее решению [1, 2]. Несмотря на прогресс в оказании медицинской помощи, частота преждевременных родов за последние годы не имеет тенденции к снижению, а в некоторых странах даже отмечается рост этого показателя. В разных странах мира он варьирует от 5 до 18%, в РФ составляет 6–15% в различных регионах [5].

Актуальность данной проблемы определяется не только медицинской, но и ее социальной значимостью, так как высокая частота осложнений беременности и самих ПР обуславливает значительную неонатальную заболеваемость и смертность новорожденных. На долю недоношенных детей приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний, мертворождение среди недоношенных встречается в 8–13 раз чаще по сравнению с доношенными детьми [3, 4].

Согласно классификации преждевременные роды подразделяются на спонтанные (70–80% всех преждевременных родов) и индуцированные (20–30%), которые связаны с состоянием здоровья беременной и (или) плода [6, 7]. Самопроизвольные роды могут начинаться как с развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре (на их долю приходится около 40–50% случаев), так и с преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при отсутствии регулярной родовой деятельности (около 50%) [8, 9].

Для того чтобы разработать способы предупреждения спонтанных ПР и добиться снижения их частоты, необходимо понять, при каких условиях и какие механизмы приводят к активации родового процесса при недоношенной беременности. В настоящее время идет активное изучение механизмов развития спонтанных преждевременных родов. Так, по данным литературы, около 40% преждевременных родов обусловлены инфекционными факторами [6, 8, 10]. Все больше появляется данных о роли системы врожденного иммунитета

в реализации ПР [6, 11, 12]. Так, имеются сведения о том, что повышение уровня провоспалительных цитокинов в содержимом цервикального канала свидетельствует о возможном риске ПР [13]. Тем не менее исследование отдельных про- и противовоспалительных цитокинов не дает полного представления о состоянии локального иммунного статуса у пациенток со спонтанными ПР.

Большой интерес для изучения представляет неоптерин — один из интегральных маркеров индукции клеточного иммунитета, повышенная продукция которого наблюдается при инфекционных, аутоиммунных заболеваниях, остром отторжении трансплантата [14]. В литературе имеются данные о том, что уровень неоптерина значительно повышается перед родами (Margreiter R. et al., 1983; Tilg H. et al., 1987; Schutter V. et al., 1990). К тому же по уровню неоптерина описан способ прогнозирования прерывания беременности в первом триместре при урогенитальной инфекции [15]. При этом остается неизученным вопрос об особенностях секреции неоптерина при спонтанных ПР и возможности его использования как маркера готовности организма матери к отторжению плодово-плацентарного комплекса.

Многие данные литературы указывают на то, что сам плод может генерировать сигнальные факторы, инициирующие родовую деятельность. Одна из таких теорий — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая. Подготовка к родам начинается с активации функции коркового вещества надпочечников плода, ответственного за синтез основных стероидов — ДГЭА-сульфата и кортизола [16]. Е. А. Чернуха и соавт., изучавшие гормональный гомеостаз при невынашивании беременности, отмечают быстрое увеличение активности надпочечников плода при угрозе прерывания беременности. Это подтверждалось повышением концентрации кортизола в плазме крови у таких пациенток [17].

Таким образом, на данный момент понятия о едином механизме реализации спонтанных ПР не существует. Это объяснимо тем, что ПР представляет со-

бой клинический синдром, характеризующийся полиэтиологичностью, хроническим течением процесса, участием плода в патогенезе и вовлеченностью генетических факторов и факторов окружающей среды (Romero R., 2012).

На наш взгляд, для лучшего понимания этиопатогенеза спонтанных ПР целесообразно изучение их в зависимости от варианта развития: ПР, начавшиеся с ПРПО при отсутствии регулярной родовой деятельности и ПР с регулярной родовой деятельностью при целом плодном пузыре (в нашем исследовании обозначены как истинные ПР).

Получение данных о состоянии локального иммунного статуса, содержании неоптерина и кортизола в сыворотке рожениц позволяет уточнить молекулярно-биологические и гуморальные аспекты развития выделенных вариантов ПР.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей локального иммунного статуса, содержания неоптерина и кортизола при различных вариантах спонтанных преждевременных родов.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели нами было обследовано 77 рожениц, разделенных на две группы. Первую (основную) группу составили 52 пациентки с диагнозом «спонтанные преждевременные роды» на сроке 22–36 недель беременности. В соответствии с вариантами развития преждевременных родов основная группа была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу (1А) вошли 28 беременных с ПРПО при отсутствии регулярной родовой деятельности. Вторая подгруппа (1В) была представлена 24 роженицами с развитием регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре (истинные ПР). Вторую группу (контрольную) составили 25 женщин со своевременными родами.

Едиными критериями включения во все группы были одноплодная беременность и информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: многоплодная беременность, тяжелые

врожденные пороки развития плода, тяжелые экстрагенитальные заболевания матери, преэклампсия.

Исследование проводилось на базе ГБУЗ Нижегородской области «Дзержинский перинатальный центр» в период с 2016 по 2017 год.

Для оценки локального иммунного статуса рожениц с началом родов мы забирали соскоб из цервикального канала стерильным одноразовым зондом. Полученный биоматериал исследовался тест-системой «ИммуноКвантэкс» (производство «ООО ДНК-Технология ТС»). Метод основан на интегральной оценке экспрессии м-РНК генов врожденного иммунитета (*IL1B*, *IL10*, *IL18*, *TNFα*, *TLR 4*, *GATA3*, *CD 68*, *B 2M*) и вычислении индекса воспаления (ИВ), по величине которого делалось заключение о наличии или отсутствии локальной воспалительной реакции. Значение ИВ больше 60 % оценивали как воспаление, при ИВ менее 50 % — как отсутствие воспалительной реакции, в диапазоне 50–60 % — как «нельзя исключить» (серая зона).

Определение концентрации в сыворотке неоптерина и кортизола проводилось методом ИФА на тест-системах IBL (Гамбург), «Вектор-Бест» (Новосибирск). Кровь, забранную из локтевой вены при поступлении в стационар, центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 2000 об./мин. и полученную сыворотку хранили при температуре –20°C.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы Statistica v. 10. (StatSoft, Россия). Количественные уровни экспрессии генов представлялись в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (нижний [0,25] — верхний [0,75] квартили). Данные по концентрации неоптерина и кортизола представлены в виде $M \pm m$. Для определения достоверности различий между исследуемыми группами рассчитывался критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования

Возраст исследуемых женщин варьировал от 19 до 41 года и составил в среднем $29,8 \pm 5,0$ года. Нами не было выявлено достоверных различий в группах по этому показателю ($p > 0,05$).

Среди факторов риска по развитию ПР в основной группе имели место следующие: указания на преждевременные роды в анамнезе ($p = 0,048$), два и более медицинских аборта ($p = 0,013$), курение ($p = 0,013$), нарушение жирового обмена ($p = 0,048$), инфекции острые ($p = 0,032$) и хронические ($p = 0,047$).

При изучении локального иммунного статуса тест-системой «ИммуноКвантэкс» мы обнаружили, что определение отдельных показателей местного иммунитета не имеет прогностической ценности в плане развития ПР. Так, в нашем исследовании оказалось, что не было достоверных различий по уровням экспрессии генов *IL1B*, *TNFα*, *CD68*, *B 2M* ни по группам

исследуемых, ни внутри основных подгрупп ($p > 0,05$). В то же время у пациенток с ПРПО без развития регулярной родовой деятельности (1А подгруппа) значение экспрессии *TLR 4* было достоверно ниже, чем в подгруппе 1В с истинными преждевременными родами ($p = 0,037$). В контрольной группе уровень экспрессии *TLR 4* оказался самым высоким из исследуемых групп и отличался от показателей подгруппы 1А ($p = 0,021$), но не имел принципиальной разницы с данными подгруппы 1В ($p = 0,408$).

Достоверная разница была выявлена нами по уровню экспрессии транскрипционного фактора *GATA3*. Установлено, что минимальное его значение отмечалось в подгруппе 1А (с ПРПО), а максимальный уровень зафиксирован в подгруппе 1В ($p = 0,012$), причем существенной разницы между истинными преждевременными родами (1В подгруппа) и своевременными родами (контрольная группа) по этому показателю не было ($p > 0,05$).

Нами также получены статистические отличия в экспрессиях генов *IL10* и *IL18* внутри основной группы. Так, в подгруппе с ПРПО (1А) значения данных показателей были достоверно ниже по сравнению с подгруппой 1В истинных ПР ($p = 0,021$ и $p = 0,025$ соответственно).

Таким образом, изучение экспрессии отдельных генов, обладающих про- и противовоспалительным действием, не дает полного представления об изменениях в состоянии мукозаль-

Таблица 1
Уровни экспрессии исследованных генов в подгруппах спонтанных преждевременных родов и группой контроля (медиана и межквартильный интервал)

Ген	Основная группа (ПР, n = 52)		p ¹	Группа контроля, n = 25	Значение p	
	1А подгруппа, n = 28	1В подгруппа, n = 24			p ²	p ³
<i>IL1b</i>	5,55 (5,05–6,10)	5,75 (5,35–6,20)	0,435	5,90 (5,50–6,30)	0,148	0,406
<i>IL10</i>	2,55 (2,10–3,05)	3,10 (2,85–3,40)	0,021	2,90 (2,25–3,30)	0,205	0,477
<i>IL18</i>	4,60 (3,70–4,90)	5,10 (4,65–5,55)	0,025	4,90 (4,10–5,35)	0,088	0,464
<i>TNFα</i>	3,85 (3,40–4,25)	4,10 (3,70–4,50)	0,061	4,00 (3,50–4,30)	0,570	0,714
<i>TLR 4</i>	3,50 (3,20–3,70)	3,90 (3,40–4,25)	0,037	4,10 (3,50–4,30)	0,021	0,408
<i>GATA3</i>	3,60 (2,95–3,90)	4,20 (3,60–4,45)	0,012	4,05 (3,45–4,50)	0,038	0,618
<i>CD68</i>	4,50 (4,15–4,70)	4,85 (4,40–5,15)	0,057	4,70 (4,45–4,95)	0,169	0,589
<i>B 2M</i>	5,60 (5,25–5,85)	5,70 (5,30–6,10)	0,904	5,90 (5,40–6,16)	0,117	0,668
ИВ (%)	99,50 (95,30–99,90)	27,20 (12,80–58,90)	<0,01	13,10 (10,50–17,70)	<0,01	>0,05

Примечание: p¹ — значение между подгруппой с ПРПО (1А) и подгруппой с истинными ПР (1В); p² — значение между подгруппой 1А и контрольной группой; p³ — значение между подгруппой 1В и контрольной группой.

Таблица 2
Уровни неоптерина и кортизола в подгруппах с преждевременными родами и группой контроля ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (ПР, n = 52)		p ¹	Группа контроля, n = 25	Значение p	
	1А подгруппа, n = 28	1В подгруппа, n = 24			p ²	p ³
Неоптерин, нмоль/л	5,51 ± 0,50	8,89 ± 1,65	0,025	4,44 ± 0,42	0,146	< 0,01
Кортизол, нмоль/л	377,0 ± 45,8	759,0 ± 58,1	< 0,01	503,0 ± 30,4	0,017	< 0,01

Примечание: p¹ — значение между подгруппой с ПРПО (1А) и подгруппой с истинными ПР (1В); p² — значение между подгруппой 1А и контрольной группой; p³ — значение между подгруппой 1В и контрольной группой.

ного иммунитета. В то же время интегральная оценка соотношений уровней исследуемых генов и рассчитанный на этой основе индекс воспаления (ИВ) позволяют сделать заключение о наличии или отсутствии воспалительной реакции. Полученные нами значения ИВ имели принципиальные различия как между основной (группа ПР) и контрольной группами, так и внутри основной группы. Самым высоким ИВ обладали пациентки подгруппы 1А (с ПРПО) — 99,5 %, в то время как в подгруппе 1В данный показатель составил 27,2 % ($p < 0,01$), а в группе контроля — 13,1 % ($p < 0,01$). Значения ИВ в подгруппе с истинными ПР (1В) и группе контроля оказались сопоставимы ($p > 0,05$).

Данные по уровням экспрессии исследованных генов и индексу воспаления представлены в табл. 1.

При исследовании уровня сывороточного неоптерина среди исследуемых групп нами обнаружено достоверное его увеличение в основной группе (группа ПР) по сравнению с контрольной группой своевременных родов ($p = 0,006$). Внутри основной группы также выявлены различия. Так, содержание неоптерина статистически выше у пациенток с истинными ПР (1В), где его среднее значение составило $8,89 \pm 1,65$ нмоль/л, в то время как в подгруппе с ПРПО (1А) данный показатель имел значение $5,51 \pm 0,50$ нмоль/л ($p = 0,025$). Стоит отметить, что достоверных различий в концентрации неоптерина в сыворотке крови пациенток с ПРПО (подгруппа 1А) и своевременными родами (группа контроля) нами не зарегистрировано ($5,51 \pm 0,50$ и $4,44 \pm 0,42$ нмоль/л соответственно; $p = 0,146$). При этом имелись значимые отличия в данном показателе у рожениц с истинными ПР (подгруппа 1В) — $8,89 \pm 1,65$ нмоль/л и своевременными рода-

ми (группа контроля) — $4,44 \pm 0,42$ нмоль/л ($p < 0,01$). Данные по содержанию неоптерина в исследуемых группах представлено в табл. 2.

Анализ уровня сывороточного кортизола среди исследуемых показал, что нет достоверной разницы по его содержанию в основной (группа ПР) и контрольной группах ($p > 0,05$). При этом самым высоким уровнем кортизола обладали пациентки с истинными ПР (подгруппа 1В) — $759,0 \pm 58,1$ нмоль/л, в то время как среднее значение данного показателя в группе контроля составило $503,0 \pm 30,4$ нмоль/л ($p < 0,01$), в подгруппе с ПРПО — $377,0 \pm 45,8$ нмоль/л ($p < 0,01$). Пациентки с ПРПО (подгруппа 1А) обладали самым низким содержанием кортизола в сыворотке крови по сравнению и с подгруппой истинных ПР ($p < 0,01$), и с группой контроля ($p = 0,017$). Данные по уровням кортизола в исследуемых группах представлены в табл. 2.

Обсуждение результатов

Несмотря на активный поиск причин и возможности прогнозирования спонтанных ПР, многие вопросы остаются до конца не выясненными [1, 2, 6, 11, 12]. По данным последних исследований, существенную роль в патогенезе ПР инфекционного / воспалительного генеза играет врожденный иммунитет, а именно как недостаточная элиминация инфекционного агента, так и чрезмерно сильный иммунный ответ. Так, М. К. Меджидова и соавт. сообщают о роли синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в реализации спонтанных ПР [11]. При ССВО локальное повреждение тканей вызывает совокупность системных реакций, одной из которых является дисфункция врожденного и приобретенного иммунного отве-

та. Она, в свою очередь, проявляется нарушением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, что, по мнению многих авторов, может способствовать развитию ПР [6, 13].

Особая роль в развитии иммунной реакции придается специфическим Toll-подобными рецепторам (TLRs), которые обеспечивают первичный воспалительный ответ. Однако в настоящее время нет единого понимания этого процесса при ПР. В. Л. Тютюнник и соавт. (2016) в своем исследовании показали достоверное снижение экспрессии гена *TLR4* в группе женщин с ПР, но эта закономерность выявлена только у пациенток с наличием дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища [13].

А. Waldorf et al. (2008), О. В. Макаров и соавт. (2011) сообщают, наоборот, об увеличении экспрессии генов *TLR4* и *TLR2* непосредственно перед родами как в слизистой оболочке цервикального канала, так и в плацентарной ткани [19, 21]. Повышенная экспрессия TLRs приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, которые, попадая в кровоток, способствуют преждевременной активации кортикотропин-релизинг гормона плода и плацентарно-надпочечниковому эндокринному каскаду. Результатом этого являются повышение тонуса матки и возможность развития спонтанных ПР.

Следует отметить, что в доступной нам литературе речь идет об экспрессии отдельных генов врожденного иммунитета, обладающих про- и противовоспалительными свойствами. Однако, с нашей точки зрения, принципиальное значение должно иметь соотношение между факторами, регулирующими реализацию воспалительной реакции. С этой целью нами было проведено определение состояния локального им-

мунитета у пациенток со спонтанными ПР тест-системой «ИммуноКвантэкс». Мы обнаружили, что уровни экспрессии отдельных генов не имеют прогностической ценности в плане развития ПР. Нами не получено достоверных различий по величине экспрессии большинства генов врожденного иммунитета (*IL1b*, *IL10*, *IL18*, *TNF α* , *CD68*, *B2M*) ни между группами спонтанных ПР (основная группа) и своевременных физиологических родов (группа контроля), ни между различными вариантами ПР и группой контроля ($p > 0,05$). Как известно, в норме при развитии физиологической беременности цитокины регулируют наступление родовой деятельности. Началу родов предшествует инфильтрация плаценты и окружающих материнских тканей различными цитокинами даже при отсутствии инфекции. Результатом этой активации является синтез провоспалительных цитокинов *IL1*, *IL6*, *IL8*, *TNF* и простагландинов, стимулирующих сокращение матки [23].

В нашей работе оказалось, что достоверной разницы между основной и контрольной группами по экспрессии генов *TLR4*, *GATA3* выявлено не было ($p > 0,05$), что связано, по-видимому, с большой разнородностью синдрома ПР.

Однако изучение экспрессии генов *TLR4* и *GATA3* по подгруппам выявило принципиальные отличия в их содержании при разных вариантах развития ПР. Так, у пациенток подгруппы 1А (с ПРПО) экспрессия *TLR4* была достоверно снижена ($p = 0,037$) по сравнению с подгруппой 1В (истинные ПР). Кроме того, имелись существенные однонаправленные отличия по этому показателю с контрольной группой ($p = 0,021$). В то же время не было выявлено принципиальных изменений в концентрации *TLR4* между подгруппой 1В (истинные ПР) и группой контроля ($p > 0,05$). Похожая тенденция наблюдалась в отношении экспрессии гена *GATA3*, где минимальные значения наблюдались у пациенток подгруппы 1А ($p < 0,05$). Между показателями уровня *GATA3* в подгруппе 1В и группе контроля различий не отмечено ($p > 0,05$).

В доступной нам литературе нет упоминаний о значимости индекса

воспаления (ИВ) в развитии ПР. В нашем исследовании ИВ составил 99,5% у женщин с ПРПО (подгруппа 1А), что достоверно выше ($p < 0,01$) в сравнении с подгруппой 1В — 27,2%. Одновременно с этим подгруппа 1В и группа контроля не отличались друг от друга ($p > 0,05$).

Таким образом, только интегральная оценка экспрессии генов врожденного иммунитета, а именно их соотношение определяет начало ПР. С нашей точки зрения, определяющим в реализации ПР по варианту ПРПО является не столько преобладание провоспалительных субстанций, сколько несогласованность работы регуляторных генов, что в конечном счете повышает ИВ.

В случае истинных ПР, по-видимому, задействуются другие механизмы активации системы «мать — плацента — плод». Изучение их продолжается.

В отношении неоптерина как интегрального маркера активации клеточного иммунитета в литературе имеются данные о том, что его количество в крови беременной женщины коррелирует с гестационным сроком, а максимальное его значение при нормально протекающей беременности фиксируется перед родами [15, 25]. При этом есть исследования, которые указывают на возможность использования неоптерина в качестве маркера наступления ПР [24]. В нашем исследовании мы также обнаружили достоверно более высокий уровень содержания неоптерина у пациенток с ПР (основная группа) по сравнению с группой своевременных родов (контрольная) с $p = 0,0064$.

В нашей работе при сравнении содержания неоптерина у пациенток с различными вариантами ПР выяснилось, что достоверно более высоким показателем обладали женщины с истинными ПР ($p < 0,025$). Именно в данной подгруппе нами зафиксировано самое высокое среднее значение неоптерина ($8,89 \pm 1,65$ нмоль/л), которое к тому же статистически выше и в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$). Таким образом, мы можем рассматривать неоптерин в качестве маркера активации системы «мать — плацента — плод» и готовности к ро-

дам и плода и организма женщины.

В доступной нам литературе нет сведений о связи неоптерина и такого осложнения беременности, как преждевременное излитие вод. В нашем исследовании уровень неоптерина в подгруппе с ПРПО (1А) был достоверно ниже по сравнению с подгруппой истинных ПР ($p = 0,025$) и не имел принципиальных различий с основной группой ($p = 0,146$). Таким образом, нами выявлено, что неоптерин как маркер активации клеточного иммунитета свидетельствует о готовности к отторжению плодово-плацентарного комплекса. Наличие статистических отличий в содержании сывороточного неоптерина у пациенток с ПР, начавшихся с ПРПО, и рожениц с истинными ПР свидетельствует о разных механизмах инициации этих вариантов ПР.

Одной из традиционных и поддерживаемых многими авторами теорий о начале родовой деятельности является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая теория [16, 17]. В соответствии с ней основная роль в генерации сигнальных факторов, приводящих к развитию родовой деятельности, принадлежит плоду. Многочисленными исследованиями установлено, что концентрация фетального кортизола увеличивается в процессе прогрессирования родов, и после рождения плода его уровень снижается [16]. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении сывороточного кортизола матери. Авторы рассматривают роды как стресс. Интересное исследование провел Yael Hoffman S. et al. о возможности прогнозирования ПР по ультразвуковому определению объема плодовых надпочечников. Выяснено, что объем фетальных надпочечников у беременных, родивших впоследствии преждевременно, достоверно снижен по сравнению с беременными, родившими в срок [27]. Интенсивный расход стрессорных гормонов надпочечников у матери и плода перед родами и в родах настолько высок, что основная масса фетальной зоны коркового вещества надпочечников у плода исчезает в интранатальном периоде. Стресс (материнский и плодовой) рефлекторно усиливает синтез и концентрацию кортизола в крови матери, при этом стрессорными агентами

могут выступать такие процессы, как гипоксемия, инфекция, плацентарная недостаточность, запуская тем самым родовой процесс [28].

В нашем исследовании выявлено, что самый высокий уровень кортизола зафиксирован у рожениц с истинными ПР ($759,0 \pm 58,1$ нмоль/л), что достоверно отличает эту подгруппу (1В) от пациенток подгруппы 1А (с ПРПО) и группы контроля (своевременные роды); $p < 0,01$. Полученные результаты могут свидетельствовать о максимальной готовности плода и организма женщины к родам в варианте истинных ПР.

Имеются данные, что при плановом кесарева сечении, произведенном при доношенной беременности до начала родовой деятельности, количество кортизола в пупочной артерии плода в десятки раз меньше, чем его уровень при спонтанно развившейся родовой деятельности. В этом случае плод рождается без стрессовой реакции, и фетальная зона коркового вещества надпочечников плода в таком случае уменьшается незначительно. Также имеются сведения о сниженном уровне кортизола при доношенной беременности, осложнившейся ПРПО на незрелых родовых путях, по сравнению с роженицами с самостоятельно развившейся родовой деятельностью [29].

Нами подтверждены данные литературы: пациентки в подгруппе с ПРПО (1А) имели статистически более низкое среднее значение кортизола $377,0 \pm 45,8$ нмоль/л по сравнению и с подгруппой 1В — истинными ПР, ($p < 0,01$) и с группой контроля ($p = 0,017$). Таким образом, можно предположить, что в варианте развития ПР по типу ПРПО плодовой фактор не имеет главенствующего значения.

Выводы

1. Исследование «ИммуноКвантэкс» у пациенток с ПР позволяет определить состояние локального иммунного статуса и вариант развития ПР.
2. Определяющим в реализации ПР по варианту ПРПО является не столько преобладание провоспалительных субстанций, сколько несогласованность работы регуляторных генов, что в конечном счете повышает ИВ.

3. При истинных ПР нет различий в локальном иммунном статусе с роженицами, имеющими своевременные роды.
4. Уровень неоптерина статистически выше в основной группе (ПР) по сравнению с контрольной, что позволяет его использовать в качестве маркера развития ПР. У пациенток с истинными ПР зафиксировано максимальное значение неоптерина, что может свидетельствовать о полной готовности организма матери и плода к родам.
5. Уровень кортизола определяет роль плодового фактора в развитии родовой деятельности. Максимальный уровень данного показателя отмечен в подгруппе истинных ПР, а минимальное значение — в подгруппе с ПРПО, что указывает на отличия в инициации различных вариантов ПР.

Список литературы

1. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Курцер М. А., и др. Преждевременные роды как важная проблема современного акушерства // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 8 (2). С. 4–10.
2. Серов В. Н., Сухорукова О. И. Профилактика преждевременных родов // Русский медицинский журнал. — 2014. — № 1. С. 3–10.
3. Mattison D., Damus K., Fiore E., Petrini J., Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001; 15 (2): 7–16.
4. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. — М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2012.
5. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Под ред. Г. Т. Сухих. — М.: Логосфера, 2010.
6. Romero R., et al. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. *Textbook of Perinatal Medicine*, 2nd ed. Eds. A. Kurjak, F. Chervenak. 2012.
7. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (протоколы лечения) / Под ред. Л. В. Адамян, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, О. С. Филиппова. — Проблемы репродукции, 2015. — № 6. С. 55–78.
8. Кан Н. Е., Санникова М. В., Амирасланов Э. Ю. и др. Клинические предикторы прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2013. — № 12 (3). С. 12–18.
9. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician — gynecologists. (ACOG Practice Bulletin No. 160: premature rupture of membranes) / *Obstet. Gynecol.* 2016; 127.
10. Власова Т. А., Вальдман С. Ф., Иванова Н. В. и др. Факторы риска и особенности ведения преждевременных родов. // Репродуктивное здоровье женщины. — 2000. — № 2. С. 153–160.
11. Меджидова М. К., Тютюнник В. А., Кан Н. Е. и др. Роль синдрома системного воспалительного ответа в развитии преждевременных родов // Проблемы репродукции. — 2016. — № 2. С. 116–120.
12. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. — М.: МИА. 2010.
13. Тютюнник В. А., Курчакова Т. А., Кан Н. Е. и др. Локальные факторы врожденного иммунитета в прогнозировании преждевременных родов // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 10. С. 59–63.
14. Свиридов Е. А., Телегина Т. А. Неоптерин и его восстановительные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // Успехи биологической химии. — 2005. — Т. 45. С. 355–390.
15. Патент РФ № 2281504/15.09.2004. Левкович М. А., Орлов В. И., Сизякина А. П., Стояненко О. О. Способ прогнозирования угрозы прерывания беременности при урогенитальной инфекции.
16. Жуковец И. В., Зарицкая Э. Н. Синтез стероидных гормонов во время беременности // Якутский медицинский журнал. — 2012. — № 2. С. 96–98.
17. Чернуха Е. А. Родовой блок. М.: Триада-Х, 2005.
18. Петров С. Н. Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек и тактика ведения преждевременных родов // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2012. — Т. 6, № 1. С. 50–52.
19. Макаров О. В., Романовская В. В., Кузнецов П. А. и др. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза // Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. С. 373–379.
20. Jones NM, Holzman C, Friderici KH. et al. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *J Reprod Immunol.* 2010; 87 (1–2): 82–89.
21. Adams Waldorf KM, Persing D, Novy MJ. et al. Pretreatment with toll-like receptor 4 antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced preterm uterine contractility, cytokines, and prostaglandins in rhesus monkeys. *Reprod Sci.* 2008; 15 (2): 121–127.
22. Макаров О. В., Бахарева И. А., Ганковская Л. В. и др. Молекулярные механизмы инфекционного невынашивания беременности // Российский медицинский журнал. — 2009. — № 2. С. 24–28.
23. Osman I, Young A, Ledingham M. et al. Leukocyte density and proinflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol. Hum. Reprod.* 2003; (9): 41–45.
24. Navolan DB, Vladareanu S, Lahdou I. et al. Early pregnancy serum neopterin concentrations predict spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women. *J Perinatal Med.* 2016; 44 (5): 517–522.
25. Федерякина О. Б., Виноградов А. Ф., Горшкова М. А. и др. Уровень неоптерина в сыворотке крови у доношенных новорожденных в процессе их адаптации к внеутробной жизни // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 3. С. 13–15.
26. Логинова И. Г., Эстрин В. В. Содержание неоптерина у новорожденных с респираторными нарушениями и перинатальными поражениями ЦНС // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — № 4. С. 23–24.
27. Yael Hoffman S, Lee L, Thomas AM. et al. Fetal adrenal gland volume and preterm birth: a prospective third-trimester screening evaluation. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine.* 2016; (10): 1552–1555.
28. Petraglia F, Imperatore A., Challis J. R. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition. *Endocrine Reviews.* 2010; 31 (6): 783–816.
29. Аржаева И. А. Патогенетическое обоснование акушерской тактики при преждевременном излитии околоплодных вод у первобеременных женщин: Дис... канд. мед. наук. — Волгоград, 2014.



О чем говорят мужчины?



О чем мечтают женщины?



Любовь — это энергия жизни. Роберт Браунинг

Инновационные разработки для клинической практики

Андрофлор®

количественный ПЦР-анализ
репродуктивно значимых инфекций

Генетические исследования

выявление наследственных факторов
нарушения репродукции

Фемофлор®

диагностикум микрофлоры,
победитель премий «Призвание» и Prix Galien Russia

ИммуноКвантэкс®

оценка локального воспаления

Квант

количественный тест на 21 тип ВПЧ

Пол плода/Резус-фактор плода

неинвазивное определение по крови матери

25 лет
ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ

www.dna-technology.ru
mail@dna-technology.ru
8 (495) 640-17-71, 8 (800) 200-75-15

Рациональная антибактериальная профилактика воспалительных осложнений в инвазивной гинекологии

А. Л. Тихомиров, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета¹

И. Б. Манухин, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета¹

С. И. Сарсания, врач — акушер-гинеколог²

К. С. Тускаев, врач — акушер-гинеколог²

Т. А. Юдина, врач-гинеколог³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

²Федеральный центр репродукции «Санта-Мария», г. Москва

³Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», г. Москва

Rational antibacterial prophylaxis of inflammatory complications in invasive gynecology

A. L. Tikhomirov, I. B. Manukhin, S. I. Sarsaniya, K. S. Tuskaev, T. A. Yudina

Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Federal Centre for Reproduction 'Santa Maria', SM-Clinic Co.; Moscow, Russia

Резюме

Один из вопросов, важных в оперативной гинекологии, — проблема постинвазивной антибиотикотерапии. Этиологическая структура ВЗОМТ в современных условиях имеет смешанный характер. Значимую роль в восхождении инфекции может играть современная «агрессивная гинекология». В гинекологической практике широко используется превентивная антимикробная терапия. Отмечена эффективность антимикробного препарата в профилактике инфекционных послеоперационных осложнений у гинекологических пациенток, что также определяет дополнительные экономические преимущества, в том числе за счет уменьшения затрат на пребывание в стационаре.

Ключевые слова: ВЗОМТ, ИППП, условно патогенная микрофлора, антибиотикопрофилактика, моксифлоксацин.

Summary

One of the issues important in operative gynecology is the problem of postinvasive antibiotic therapy. The etiological structure of PID in modern conditions has a mixed character. A modern 'aggressive gynecology' can play a significant role in climbing the infection. In gynecological practice, preventive antimicrobial therapy is widely used. The effectiveness of the antimicrobial preparation in the prevention of infectious postoperative complications in gynecological patients was noted, which also determines the additional economic benefits, including by reducing the costs of staying in the hospital.

Key words: PID, STI, opportunistic microflora, antibiotic prophylaxis, moxifloxacin.

За последнее десятилетие значимость инфекционно-воспалительных заболеваний в структуре гинекологических заболеваний возросла. На протяжении времени меняются приоритет того или иного возбудителя, частота, распространенность различных осложнений, появление и выделение новых штаммов и патогенных микроорганизмов в различных биоптатах.

В эпоху начала антимикробной терапии антибиотики при инфекциях, передаваемых половым путем (ИППП), назначались на несколько недель многократно в течение суток. Исследования последнего десятилетия показали, что значительная часть распространенных воспалительных заболеваний половой сферы могут быть излечены чуть ли ни при однократном применении ряда препаратов [1].

До недавнего времени считалось, что однозначными патогенными микроорганизмами, наиболее часто вызывающими острое и хроническое воспаление гениталий, являются преимущественно представители ИППП. Однако в 2014 году коллектив американских исследователей представил научному миру аналитический обзор «Микробиота и воспалительные заболевания органов малого таза» (Microbiota and pelvic inflammatory disease), ставший настоящей революцией в понимании патогенеза воспалительных заболеваний женских половых органов малого таза (ВЗОМТ). Культуральными и молекулярными методами в верхних отделах половых путей были идентифицированы десятки бактерий, принадлежащих к представителям экзогенной и эндогенной микрофлоры — не только возбудители

ИППП, но и факультативные, облигатные анаэробные микроорганизмы [2].

По нашим данным, опубликованном еще за период с 2006 по 2009 год при обследовании больных с воспалительными заболеваниями половых органов был выявлен абсолютный инфекционный лидер по частоте встречаемости как в виде моноинфекции, так и в ассоциации с другими микроорганизмами, в том числе с ИППП. *E. coli* обнаруживались в 65,7% наблюдений воспалительных заболеваний женских половых органов. Нами также было выявлено присутствие *C. trachomatis* в 19,7%; *Trichomonas vaginalis* — в 11,02%; *N. gonorrhoeae* — в 9,43%; *U. Parvum* — в 27%; *U. urealyticum* — в 45,8%; *M. genitalium* — в 20%; *M. hominis* — в 18,21%; *Gardnerella vaginalis* — в 25,06%; *Streptococcus spp.* — в 23%;

Enterococcus faecalis — в 33,1 %; *Staphylococcus spp.* — в 11,8 %; различные анаэробы — в 28,3 %. При этом даже при тщательном обследовании больных в 20 % наблюдений ВЗОМТ выявить возбудителя не представляется возможным, отмечен рост бессимптомного носительства ИППП, что усугубляет риск тяжелых ВЗОМТ.

Этиологическая структура ВЗОМТ в современных условиях имеет смешанный характер. Наиболее часто (52–60 %) обнаруживаются ассоциации, включающие от 3 до 7 микроорганизмов. Остается значительной роль хламидийной инфекции (18,75 %), уменьшилось число случаев обнаружения гонококков (до 6 %), резко возросла значимость флоры, ассоциированной с дисбиотическими состояниями влагалища (72,8 %).

По данным некоторых авторов, ВЗОМТ, развившиеся на фоне выраженного дисбаланса микробиоценоза влагалища, то есть этиологически связанные с условно патогенной микрофлорой, наблюдаются в 20–50 % клинически выраженных наблюдений. Известно, что 50 % нарушений состава микробиоценоза влагалища протекает без клинических проявлений, а влияние «стертых форм» ВЗОМТ на репродуктивное здоровье женщин становится едва ли не более значимым, чем при наличии жалоб, так как они остаются не выявленными и, следовательно, без лечения.

По данным К. А. Workowski, G. A. Bolan (2015) [3], этапы формирования бактериальной инфекции можно представить следующим образом. Под влиянием неблагоприятных триггеров (ослабленная иммунная резистентность, нарушения гормональной системы, инфицирование возбудителями ИППП на фоне угнетения местных защитных механизмов) во влагалище развивается дисбиотический процесс. Нарушение взаимодействий между микрофлорой и тканями половых путей может сопровождаться сбоем в обеспечении тканевого иммунитета, ослаблением апоптоза (для сохранения повреждаемой патогенами ткани условно здоровые клетки должны «прослужить» дольше). Возросшая продолжительность жизни клетки приводит к тому, что

в ядрах инфицированных эпителиоцитов накапливаются хромосомные абберации. Этому также способствует влияние некоторых представителей факультативной микрофлоры: в частности, микоплазмы угнетают ферменты биосинтеза нуклеиновых кислот, что приводит к нарушению структуры ДНК [4]. Перечисленные процессы способны провоцировать аутоиммунные реакции, опухолевые трансформации и предрасполагают к вторичному инфицированию пораженной ткани. В последнее время появляются работы, в которых наличие бактериального вагиноза связывают с высоким риском канцерогенных процессов шейки матки [5]. В другом исследовании выявленные особенности молекулярно-биологического профиля гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом свидетельствовали о повышенной пролиферативной активности клеток, интенсивной экспрессии факторов роста, активации процессов склерозирования и ангиогенеза, что доказало роль воспалительного фактора в формировании оптимальных условий для опухолевой трансформации ткани эндометрия [6].

В настоящее время многие исследователи отмечают высокую частоту развития инфильтративных форм воспаления, нарушающих микроциркуляцию в очаге воспаления и, соответственно, затрудняющих доступ лекарственных средств к тканям и клеткам-мишеням; быструю биотрансформацию бактериальной флоры; высокую резистентность к антибактериальной терапии сформировавшихся биопленок микроорганизмов. Попытки преодолеть это повышением доз и удлинением курса антибактериальной терапии приводят к развитию дисбиоза. В свою очередь, такая микрoэкологическая катастрофа может усугублять воспалительный процесс в органах мочеполовой системы. Развитию восходящей инфекции могут способствовать вполне физиологические реакции организма и другие (относительно управляемые) факторы (частичное раскрытие шейки матки во время менструации; ретроградный заброс менструальной крови; ритмичные сокращения матки при

оргазме; перенос бактерий в матку и маточные трубы сперматозоидами; бесконтрольный прием антибактериальных препаратов, нарушающий баланс эндогенной микрофлоры во влагалище).

Усугубить картину могут современные особенности всех ИППП:

- увеличение риска заражения и распространения ВИЧ/СПИД;
- молодой возраст;
- асимптомное течение;
- атипические формы возбудителей (трудности диагностики);
- персистенция, рецидивы;
- резистентность к проводимой терапии;
- грозные осложнения.

Значимую роль в восхождении инфекции может играть современная «агрессивная гинекология», даже механистически способствующая преодолению биологических барьеров на пути восхождения инфекции. Так, например, инфекционные осложнения после инструментального аборта наносят ощутимый вред репродуктивному здоровью на уровне нации (70 % случаев материнской смертности, 39,5 % — невынашивания беременности и 4,5 % — бесплодия) [9].

Последствия перенесенного ВЗОМТ достаточно серьезны (около 30 % женщин отмечают тазовый болевой синдром в течение шести и более месяцев после лечения, 43 % имеют эпизоды обострения воспалительного процесса, в 5–10 % наблюдений следствием является эктопическая беременность, от 10 до 40 % пациенток становятся бесплодными. Считается, что откладывание лечения ВЗОМТ увеличивает риск долгосрочных осложнений, таких как внематочная беременность, бесплодие и тазовые боли. Отсутствие четких диагностических критериев и возможные тяжелые осложнения позволяют не отступать от принципов эмпирического лечения ВЗОМТ.

На выбор подходящей схемы лечения могут повлиять:

- надежные доказательства в отношении особенностей антимикробной чувствительности в данном конкретном месте (страна, регион, город и т.д.);

- надежные данные о местной эпидемиологии ИППП, ВЗОМТ;
- тяжесть заболевания;
- стоимость лечения;
- комплаентность.

Но если схемы лечения ВЗОМТ общепризнаны и соответствуют принципам доказательной медицины, то некоторые аспекты профилактики воспалительных заболеваний остаются дискуссионными. Так, нет единой концепции о методах профилактики ВЗЖПО при инвазивных гинекологических вмешательствах и операциях.

Во избежание осложнений и в связи с невозможностью повсеместных и своевременных специальных бактериологических, иммунологических и молекулярных исследований на флору в практике широко используется постинвазивная антимикробная терапия [7]. Несмотря на дискуссионность используемых антибактериальных схем, такой подход позволяет многим гинекологам более чем в два раза снизить количество ближайших и резидуальных воспалительных осложнений после абортов, введений и извлечений ВМС, крио- и диатермокоагуляций эктопий шейки матки, диагностических выскабливаний, гистеросальпингографий, гидротубаций, реканализации маточных труб, эмболизации маточных артерий, операций при опухолях наружных половых органов, операций при краурозе и лейкоплакии вульвы, операций при заболеваниях большой железы преддверия влагалища, удалении кондилом, операций при опухолях и кистах влагалища, вмешательствах при прерывании беременности, полостных операциях и др. [8].

По данным ряда исследований [9, 10], рациональная антибиотикопрофилактика постинвазивных воспалительных осложнений приводит:

- к снижению частоты инфекций после операции на 12 %;
- к уменьшению длительности госпитализации;
- на 50 % снижает число бактериальных осложнений после операций по прерыванию беременности.

Требования, предъявляемые к оптимальному антибиотику для профилактики:

- активность в отношении основных возбудителей послеоперационных осложнений;
- препарат должен хорошо проникать в ткани — зоны риска инфицирования и плохо связываться с белками плазмы;
- период полувыведения антибиотика после однократного введения должен быть достаточным для поддержания бактерицидной концентрации в крови и тканях на протяжении не менее суток;
- антибиотик должен быть малотоксичным;
- не должен вызывать быстрое развитие резистентности патогенных микроорганизмов;
- препарат должен быть оптимальным с позиции «стоимость — эффективность».

Основные положения профилактики инфекционных осложнений:

- не использовать препараты с бактериостатическим действием;
- не рекомендуется использование препаратов с очень коротким периодом полувыведения;
- не использовать антибиотики, к которым отмечается высокий уровень природной или приобретенной резистентности микроорганизмов (пенициллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, гентамицин, котримоксазол), а также препараты, способствующие быстрому развитию резистентности (карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин и азлоциллин);
- не использовать средства, повышающие риск кровотечений (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин и азлоциллин). Эта группа препаратов может приводить к нарушению гемостаза, а также создавать условия для развития анаэробной инфекции.

Фторхинолоны — рациональный выбор при ранней выписке из стационара.

Фторхинолоны характеризуются широким антимикробным спектром и обладают высокой активностью против основных возбудителей, встречающихся в акушерско-гинекологической практике. Широкий антимикробный спектр: грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, микобактерии, микоплазмы, хламидии, риккетсии, боррелии. Оказывают системное действие при генерализованных инфекциях. Фторхинолоны обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь и оптимальной фармакокинетикой, которая обеспечивает высокие бактерицидные и необходимые терапевтические концентрации препаратов в органах и различных средах организма. Отмечается хорошее проникновение фторхинолонов в ткани желудочно-кишечного тракта, мочеполовых и дыхательных путей, почки, синовиальную жидкость, где концентрации составляют более 150 % по отношению к сыровоточным. Показатель проникновения фторхинолонов в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну составляет 50–150 %, а в спинно-мозговую жидкость, жир и ткани глаза — менее 50 %. Фторхинолоны хорошо проникают в различные клетки людей (полиморфоядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги), где их концентрации в 2–12 раз превышают внеклеточные концентрации. Хорошее проникновение фторхинолонов в клетки макроорганизма имеет важное значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией. Оптимальные фармакокинетические характеристики фторхинолонов (быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта, длительное пребывание в организме, хорошее проникновение в органы, ткани и клетки, элиминация почечным и внепочечным путем, большой объем распределения, низкое связывание с сыровоточными белками) обеспечивают высокую эффективность препаратов при применении внутрь. Важной особенностью фторхинолонов является медленное развитие устойчивости по сравнению с другими классами антибио-

тиков. Фторхинолоны часто активны в отношении штаммов, устойчивых к другим классам антимикробных препаратов, в том числе и к традиционно применяющимся в урогинекологической практике. Фторхинолоны обладают выраженным постантибиотическим эффектом, относительно низкой токсичностью. Отмечена хорошая переносимость больными. Учитывая проблемы резистентности, необходимо отметить, что фторхинолоны — одна из наиболее динамично развивающихся групп антибактериальных препаратов.

Важной особенностью антибактериального действия фторхинолонов является наличие двух мишеней действия в бактериальной клетке, ферментов (топоизомеразы второго типа), ответственных за изменение пространственной конфигурации бактериальной ДНК: ДНК-гираза (топоизомераза-2) и топоизомераза-4. ДНК-гираза осуществляет суперспирализацию бактериальной ДНК, а топоизомераза-4 — разделение дочерних хромосом в процессе репликации. Ключевым моментом в действии фторхинолонов становится образование трехкомпонентного комплекса: бактериальная ДНК-фермент-фторхинолон. Указанный комплекс предотвращает репликацию бактериальной ДНК, а в результате того, что топоизомеразы обладают расщепляющей активностью, происходит разрушение молекулы ДНК. Уровень антибактериальной активности хинолонов определяется степенью их родства к ферментам топоизомеразам. Основное направление в совершенствовании фторхинолоновых препаратов — разработка соединений с большим родством к топоизомеразам; главный механизм устойчивости к фторхинолонам — изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах вследствие чего являются аминокислотные замены в молекулах ферментов. Частота возникновения мутаций и формирование устойчивых штаммов возможны лишь в результате селекции на фоне действия препаратов. Считают, что такие фторхинолоны как моксифлоксацин, обладающие приблизительно одинаковым родством

к обоим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что мутации для формирования устойчивого штамма должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двух мутаций существенно ниже, чем одиночных. По химической структуре моксифлоксацин отличается от других представителей группы фторхинолонов. За счет введения в хинолиновое кольцо метокси-группы (ОСН₃) и циклопропильного радикала резко возрастает активность этого соединения в отношении грамположительных бактерий и достигается максимальная бактерицидная активность в отношении атипичных внутриклеточных микроорганизмов (хламидий и уреаплазм). При этом моксифлоксацин сохраняет характерную для фторхинолонов высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий. Большое клиническое значение имеет антианаэробная активность моксифлоксацина, ингибируя ферменты топоизомераз-2 (ДНК-гиразы) и топоизомераз-4, моксифлоксацин проявляет бактерицидный эффект на уровне минимальных подавляющих концентраций. *In vitro* МПК₉₀ для *C. trachomatis* составляет 0,06–0,12 мг/л, для *Mycoplasma hominis* — 0,06 мг/л, для *Ureaplasma urealyticum* — 0,25 мг/л, причем в отношении хламидий значения его МПК и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) совпадают.

В различных исследованиях *in vitro* были получены убедительные данные о высокой активности моксифлоксацина в отношении основных возбудителей ВЗОМТ. Так, его активность в отношении анаэробных микроорганизмов сопоставима с таковой у метронидазола и в зависимости от концентрации составляет 91–96%. При этом активность моксифлоксацина против анаэробов оказалась в 16 раз выше, чем у таких широко применяемых антибиотиков, как ципрофлоксацин, офлоксацин и цефокситин (К. Е. Aldridge, D. S. Ashcraft; 1997). В концентрации 0,5 мг/л активность моксифлоксацина в отношении к различным штаммам микоплазм достигает 100% (С. М. Bebear et al.; 1998). По сравнению с другими пред-

ставителями группы фторхинолонов (офлоксацином, левофлоксацином, гатифлоксацином, гемифлоксацином и гаренофлоксацином) именно этот антибиотик оказался наиболее активным *in vitro* в отношении 44 изученных штаммов *C. trachomatis* (С. М. Bebear et al.; 2008). Показано, что по активности в отношении хламидий моксифлоксацин превосходит такие макролиды, как эритромицин и азитромицин (W. L. Williams et al.; 2006). Авелокс на 40% связывается с белками плазмы (в основном с альбумином) и быстро распределяется по тканям, создавая бактерицидную концентрацию практически во всех системах организма и поддерживая ее в течение суток. Биодоступность моксифлоксацина при пероральном приеме составляет не менее 90%. После однократного применения максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в среднем через 2–3 часа, период полувыведения — 12–14 часов, что обуславливает прием моксифлоксацина один раз в сутки. Такой режим приема определяет высокий комплаенс. По обобщенным литературным данным, охватывающим более 5 тысяч пациентов, отмечена хорошая переносимость препарата.

Благодаря широкому спектру активности моксифлоксацина, действующего на большинство возбудителей заболеваний мочеполовой сферы, он может быть хорошей альтернативой традиционным двух-трехкомпонентным схемам лечения. При терапии неосложненных ВЗОМТ моксифлоксацин (в концентрации 400 мг один раз в сутки в течение 14 дней) сравним по клинической эффективности (на 96,6 и 98,0%) с комбинацией ципрофлоксацина (в концентрации 500 мг однократно), доксициклина (в концентрации 100 мг два раза в сутки) и метронидазола (в концентрации 500 мг три раза в сутки) в течение 14 дней (M. J. Heystek и J. D. C. Ross; PID Study Group). При этом бактериологическая эффективность моксифлоксацина выше, чем в группе сравнения (92,5 и 88,2% соответственно). Данные многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования MAIDEN, в ходе кото-

рого эффективность и переносимость моксифлоксацина в таблетках (в дозе 400 мг в сутки) ($n = 275$), назначаемого пациенткам с неосложненными ВЗОМТ в режиме монотерапии, сравнивали с широко применяемой в практике комбинацией офлоксацина (в дозе 400 мг два раза в сутки) и метронидазола (в дозе 500 мг два раза в сутки) ($n = 289$). При равнозначной клинической и бактериологической эффективности обеих указанных схем монотерапия моксифлоксацином характеризовалась лучшим профилем безопасности и переносимостью: количество побочных эффектов и случаев прекращения лечения было меньшим, чем при использовании комбинации офлоксацина и метронидазола (J. D. C. Ross, H. S. Cronje, T. Paskowski et al.; 2006).

Учитывая все вышеперечисленное, при выписке после инвазивных гинекологических вмешательств может использоваться комбинированная монотерапия применения антибиотика в зависимости от степени риска возможных инфекционных осложнений:

1. «условно чистые» инвазивные вмешательства: моксифлоксацин (одна таблетка — 400 мг в сутки) однократно — 5 дней.
2. «загрязненные» инвазивные вмешательства: моксифлоксацин (одна таблетка — 400 мг в сутки) однократно — 10 дней.

Нами отмечена высокая эффективность моксифлоксацина в профилактике возможных инфекционных осложнений при ранней выписке после инвазивных гинекологических вмешательств.

Список литературы

1. А. А. Хрянин, О. В. Решетников. Использование Сафоцида в клинической практике (обзор результатов российских исследований). Вестник дерматологии и венерологии 2014; (2): 83–88.
2. Духин А. О.; Нургадиева Е. В. Лифт отправляется вверх. Status Praesens 2015; (6): 50–57.
3. Workowski K. A., Bolan G. A. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR. Recomm. Re P. 2015. Vol. 64. No3. P. 1–137. [PMID: 26042815]
4. Allsworth J. E., Peipert J. F. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 205. No2. P. 111–116. [PMID:21514555]
5. Летяева О. И. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза: клинико-микробиологические аспекты. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 88–92.
6. Гомболевская Н. А., Марченко Л. А. Патогенетическое обоснование терапии хронического эндометрита. Акушерство и гинекология. 2015; 11: 78–85.
7. Тихомиров А. Л., Сарсания С. И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Методическое пособие, М., 2005, 52 с.
8. Мальцева Л. И. Последствия абортов. Как избежать инфекции? Status Praesens, 2011, 4: 62–66.
9. Селихова М. С., Белан Э. Б., Князева М. А. [и др.]. Оптимизация ведения послеоперационного периода у пациенток после гистероскопии. Акушерство и гинекология, 2012, 4/2.
10. Дьяков И. Н. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений при проведении стационарных малоинвазивных вмешательств в гинекологии. Сравнение комбинированной и монотерапии. Фармакоэкономические исследования. «Ремедиум». Том 2. С. 43–50.
11. Jonathan Ross Prof., Philippe Judlin, Jorgen Skov Jensen. 2012 European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. Review: January 2015.
12. E Lanjouw, S Ouburg, HJ de Vries, A Stary, K Radcliffe, M Unemo. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. International Journal of STD & AIDS 2015; 0 (0) 1–16.

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Российская ассоциация эндометриоза, Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ им. А. И. Евдокимова



4 июня 2018г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ

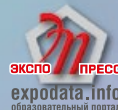
ПОМОЩЬ В ГИНЕКОЛОГИИ XXI ВЕКА.

ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТА»

Место проведения: г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО. Регистрация на сайте обязательна www.expodata.info

Оргкомитет: Тел.: (495) 617-36-43; (495) 617-36-44; Факс: (495) 617-36-79; E-mail: expokomitet@gmail.com; Сайт: www.expodata.info



Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



XXXI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС С КУРСОМ ЭНДСКОПИИ

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
(ул. Академика Опарина, д. 4)

5–8 июня 2018 года

Руководители конгресса:

Адамян Л.В., академик РАН, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов

Сухих Г.Т., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, зав. кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова

ПРИ УЧАСТИИ

- Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (AAGL)
- Европейской ассоциации по гинекологической эндоскопии (ESGE)

Международный конгресс проводится совместно с ведущими учеными, признанными авторитетами современной гинекологии России, СНГ, ближнего и дальнего зарубежья, и при участии международных экспертов в области гинекологической хирургии:

S. Bettocchi (Италия), M. Brannström (Швеция), V. Cela (Италия), J. Deprest (Бельгия), A. Ebert (Германия), C. Exacoustos (Италия), A. Graziottin (Италия), J. Hamou (Франция), J. Keckstein (Австрия), Ph. Koninckx (Бельгия), E. Leblanc (Франция), M. Malzoni (Италия), M. Tahlak (ОАЭ), Yo. Ota (Япония), I. Ota (Япония), A. Setúbal (Португалия), H.-R. Tinneberg (Германия), R. Tozzi (Италия), A. Ussia (Италия), A. Wattiez (Франция), E. Zupi (Италия), и др.

В центре программы – ежедневные интерактивные видеотрансляции хирургических вмешательств из трех операционных залов Центра с online обсуждением тактики лечения в конкретном клиническом случае, хирургической техники и приемов, послеоперационного ведения.

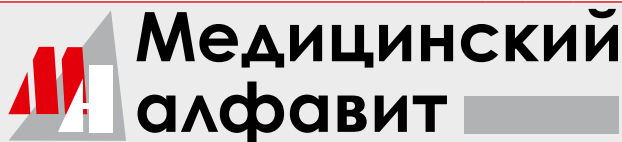
В рамках конгресса состоится **тренинг по лапароскопической хирургии Winner's Course** под руководством проф. A. Wattiez (Франция) и акад. Л.В.Адамян.

Крайний срок подачи тезисов – 20 апреля 2018 года.

Подробная информация, регистрация на сайте www.mediexpo.ru

М+Э МЕДИ Экспо

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2018 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	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

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



XIX ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ **Мать и Дитя**

26–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

Организаторы:

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



Контактная информация

Участие в научной программе

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

Участие в выставке

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

Регистрация участников

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

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов

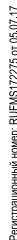
Лазарева Елена
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
Моб.: +7 (926) 095-29-02
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

М+Э МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

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

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



Фемостон®
Дидрогестерон + Эстрадиол

