

ISSN 2078-5631

Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

22 (359) 2018



Modern
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ГИНЕКОЛОГИЯ

ТОМ № 3

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

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

Тромбофилические состояния и АФС – зарегистрированные показания к применению Вессел® Дуэ Ф



Показания к применению

- тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами);
- лечение гепарининдуцированной тромботической тромбоцитопении, поскольку не вызывает и не усугубляет её.

Противопоказания

- гиперчувствительность;
- геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови;
- беременность I триместр.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения препарата с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у пациенток с диабетом типа I во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных.

Современная гинекология Том №3

Медицинский алфавит №22 (359) 2018

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синица

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

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

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

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

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

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

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

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

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

Уст. тираж 12 000. Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламода- тель. За достоверность сведений, изложенных в статье, ответственность несет автор.

Подписан в печать 29 августа 2018 года.

Содержание

- 6 Лечение климактерического синдрома средней степени тяжести препаратом Лигнариус-7 HMR (7-гидроксиматаирезинол)
В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, Ю.П. Титченко
- 15 Возможности индивидуального выбора гормонального контрацептива
И.В. Кузнецова
- 20 Тактика ведения пациенток с угрозой прерывания беременности раннего срока в условиях дневного стационара
О.И. Лосева, Т.И. Прохорович, С.Н. Гайдуков
- 23 Профилактика и терапия гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией
И.В. Кузнецова
- 31 Лечение нарушений мочеиспускания в послеродовом периоде
Е.В. Тихомирова, В.Е. Балан, В.И. Краснополянский, В.В. Овчинникова
- 36 Роль FRAX в прогнозировании риска переломов костей скелета (обзор литературы)
Я.З. Зайдиева, Е.В. Кручинина
- 43 Современные возможности оценки функционального состояния мышц тазового дна. Обзор литературы
О.Ю. Фоменко, А.Ю. Титов, А.А. Мудров, А.А. Попов, А.А. Федоров, А.А. Коваль, Е.С. Ефремова
- 51 Сложности дифференциальной диагностики внутрипеченочного холестаза беременных
Ю.Б. Успенская, И.В. Кузнецова, А.А. Шентулин
- 56 Медицинская реабилитация как метод лечения и улучшения качества жизни беременных женщин, страдающих дорсопатиями
Я.А. Ваганова, Г.А. Суслова, С.Н. Гайдуков
- 60 Выбор метода остановки акушерских кровотечений в зависимости от степени кровопотери
И.И. Мусин, А.Г. Яичук, А.В. Масленников, К.А. Гайсина, Т.Д. Прохорова, Д.Ф. Абсалямова, А.Р. Искандарова, В.И. Иваха, В.В. Шугинова
- 66 Подписка

Contents

- 6 Treatment of climacteric syndrome of moderate severity with drug Lignarius-7 hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan)
V.E. Balan, Yu. P. Titchenko, E. V. Tikhomirova
- 15 Possibilities of individual choice of hormonal contraceptive
I. V. Kuznetsova
- 20 Tactics of management of patients with threat of early pregnancy termination in day hospital
O. I. Loseva, T. A. Prokhorovich, S. N. Gaidukov
- 23 Prophylaxis and therapy of gestational complications associated with endothelial dysfunction
I. V. Kuznetsova
- 31 Treatment of micturition disorders in postpartum period
E. V. Tikhomirova, V. E. Balan, V. I. Krasnopolsky, V. V. Ovchinnikova
- 36 Role of FRAX in predicting risk of skeletal bone fractures (literature review)
Ya. Z. Zaidieva, E. V. Kruchinina
- 43 Modern possibilities for assessing functional state of pelvic floor muscles. Literature review
O. Yu. Fomenko, A. Yu. Titov, A. A. Popov, A. A. Mudrov, A. A. Fedorov, A. A. Koval, E. S. Efremova
- 51 Difficulties in differential diagnosis of intrahepatic cholestasis in pregnant women
Yu. B. Uspenskaya, I. V. Kuznetsova, A. A. Sheptulin
- 56 Medical rehabilitation as method of treatment and improvement of quality of life in pregnant women suffering dorsopathies
Y. A. Vaganova, G. A. Suslova, S. N. Gaidukov
- 60 Choice of method to stop obstetric bleeding depending on degree of blood loss
I. I. Musin, A. G. Yashchuk, A. V. Maslennikov, K. A. Gaisina, T. D. Prokhorova,
- 66 Subscription

Редакционный совет

Главный редактор

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

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

Буйнова 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.



ЛИГНАРИУС

ЛИГНАРИУС – единственный
фитоэстроген на основе лигнана –
7-HMR (7- гидроксиматаирезинол)

Сохраняет молодость
и привлекательность женщины
в климактерический период



Лигнариус содержит запатентованную
формулу лигнана из ели европейской (Picea Abies)

Регулирует вегетативные менопаузальные
симптомы

Снижает частоту и выраженность «приливов»

Обладает антиоксидантным эффектом

Обладает противовоспалительной
активностью

Повышает сексуальную активность

Снижает риск развития эстрогензависимых
опухолей

**Организация, принимающая
претензии потребителей:**

ООО «Космофарм», 107076, Москва, ул.Стромынка,
д.19, корп. 2, помещение 128, комната 7

Тел.: +7 (495) 644-00-31, Факс: +7 (495) 644-00-32

E-mail: office@cosmopharm.ru

Изготовитель:

«Provero Pharma v.o.f.» van Leeuwenhoekweg 9,
5482TK Schijndel, Нидерланды.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Лечение климактерического синдрома средней степени тяжести препаратом Лигнариус-7 НМР (7-гидроксиматаирезинол)

В. Е. Балан, д.м.н., проф., рук. поликлинического отделения
Е. В. Тихомирова, к.м.н., с.н.с. поликлинического отделения
Ю. П. Титченко, к.м.н., н.с. отделения пренатальной диагностики

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

Treatment of climacteric syndrome of moderate severity with drug Lignarius-7 hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan)

V. E. Balan, Yu. P. Titchenko, E. V. Tikhomirova

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

Резюме

Введение. Лечение климактерического синдрома предполагает применение менопаузальной гормональной терапии, однако существуют противопоказания к применению МГТ, в связи с чем применяются альтернативные методы коррекции КС, к которым относятся прежде всего фитопрепараты. **Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности различных доз растительного препарата 7-гидроксиматаирезинола (7ГМР) при лечении климактерического синдрома средней степени тяжести. **Материалы исследования.** В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 60 женщин с КС средней степени тяжести. Больные были разделены на три группы: I группу составили 20 пациенток, которые получали препарат 7-гидроксиматаирезинол по одной капсуле раз в день; во II группу — 20 пациенток, получавших препарат 7-гидроксиматаирезинола по две капсулы один раз в день; III группу составили 20 пациенток, получавших плацебо по одной капсуле один раз в день. **Результаты.** Анализ интенсивности приливов показал, что через три месяца терапии в I группе больных, принимающих 7-гидроксиматаирезинол по одной капсуле один раз в день, число приливов снизилось на 45%, во II группе больных, принимающих 7-гидроксиматаирезинол по две капсулы один раз в день, число приливов снизилось на 65% в сравнении с группой плацебо, где частота приливов уменьшилась на 25%. Причем во II группе количество приливов снизилось на 20% больше, чем в I группе. При сравнении динамики психоэмоциональных симптомов у женщин с КС нами выявлена положительная динамика через три месяца лечения в I группе пациенток на 70%, а во II группе на 80% в сравнении с плацебо, где все симптомы снизились лишь на 20%. **Выводы.** В результате исследования отмечена эффективность препарата Лигнариус на приливы жара в обеих группах (45 и 65% соответственно), причем во II группе на 20% выше чем в I группе, он достоверно превышает эффективность плацебо, где эффективность составила всего 25%. Также препарат Лигнариус показал эффективность в отношении симптомов психоэмоциональных нарушений, где в I группе она составила 70%, и во II группе — 80% по сравнению с плацебо, где эффективность составила всего 20%. **Обсуждение результатов.** В результате исследования показано, что эффективность препарата Лигнариус достоверно отличается от плацебо у больных со средней степенью тяжести КС, причем в II группе пациенток эффективность была выше, чем в I группе. Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии гепатотоксичности и эстрогенного воздействия препарата 7-гидроксиматаирезинола. Мы полагаем, что терапия фитопрепаратом Лигнариус занимает свою нишу в терапии КС и является эффективным и безопасным средством растительного происхождения.

Ключевые слова: климактерий, климактерический синдром, лигнаны, фитостерогены.

Summary

Introduction. The treatment of climacteric syndrome involves the menopausal hormone therapy. However, there are some contraindications to MGT. Because the alternative methods of correction of CS are needed. First of all, these are phytopreparations. **Objective.** To evaluate the efficacy and safety of various doses of the phytopreparation 7-hydroxymatairesinol (7HMR) in the treatment of climacteric syndrome of moderate severity. **Material and methods.** The randomized placebo-controlled study involved 60 women with a CS of moderate severity. Patients were divided into three groups: I group consisted of 20 patients who received the preparation of 7-hydroxymatairesinol 1 capsule 1 once a day; II group — 20 patients, who received the preparation of 7-hydroxymatairesinol 2 capsules once a day; III group — 20 patients, who received placebo one capsules once a day. **Results.** Analysis of the intensity of the hot flushes showed that after three months of therapy the frequency of the hot flushes decreased in all group: the group I (7-hydroxymatairesinol 1 capsule once a day) by 45%; the group II (7-hydroxymatairesinol 2 capsules once a day) by 65%; in the placebo group by 25%. It is worth noting, the II group the frequency of the hot flushes decreased by 20% more than in the I group. After evaluating the dynamics of psychoemotional symptoms in women with CS, we found positive dynamics after 3 months of treatment in group I of patients by 70%, in the group II by 80%, and in the placebo group all the symptoms decreased only by 20%. **Conclusions.** The study showed that Lignarius was effective in relief of the hot flashes in both groups (45 and 65% respectively). In the II group the efficiency was 20% higher than in the group I, and significantly exceeded efficiency of placebo, where its was only 25%. Lignarius also showed efficiency in relief of psychoemotional symptoms: in the I group it was 70%, in the group II — 80%, and in the placebo group — only 20%. **Discussion of the results.** The study showed, the efficacy of Lignarius significantly differed from placebo in patients with the CS of moderate severity, and in the II group the efficacy was higher than in the I group. There are not data of hepatotoxicity and estrogenic effect of the 7-hydroxymatairesinol. We consider, the phytopreparation Lignarius may be used in the therapy for CS. It is an effective and safe phytopreparation.

Key words: menopause, climacteric syndrome, lignans, phytoestrogens.

Введение

Климактерий — период, занимающий 30–40% общей продолжительности жизни женщины. Ежегодно в мире примерно 25 миллионов женщин всту-

пают в климактерий. К проблемам здоровья, связанным и с эстрогенным дефицитом, и с возрастом, относят сердечно-сосудистые заболевания —

атеросклероз, гипертензию, гиперлипидемию, инсулинорезистентность; неврологические — нарушения когнитивной функции, памяти; костно-мыш-

шечные — остеопороз, остеоартрит; урогенитальную атрофию [1, 5, 11, 14, 15, 16].

Особый интерес отмечается к проблемам пери- и постменопаузального периода, так как этот период является оптимальным для начала МГТ и профилактики ССЗ, остеопороза, ГУМС, когнитивных нарушений.

Одним из самых ранних и ярких проявлений патологии климактерия является климактерический синдром (менопаузальный синдром) (КС) — комплекс нейropsychических, вегетативно-сосудистых, нейроэндокринных симптомов, характеризующихся резким снижением качества жизни и являющихся предиктором множества более поздних нарушений, в том числе сердечно-сосудистых и обменно-метаболических [4, 6, 7, 11]. Самым ярким проявлением климактерия являются «приливы жара» или ВМС (вазомоторные менопаузальные симптомы) [8].

Классические менопаузальные расстройства — вазомоторные симптомы (приливы и гипергидроз) чаще всего развиваются в перименопаузе параллельно с изменением менструального цикла. В последние годы число исследований, посвященных КС и его самому яркому проявлению — «приливу жара», значительно уменьшилось, так как казалось, что их патогенез и реакция на существующие виды терапии КС хорошо изучены [2, 3, 9, 10, 20, 21]. До недавнего времени полагали, что приливы не наносят существенного ущерба здоровью, а только снижают качество жизни.

КС является классическим показанием к проведению традиционной ГТ (гормональной терапии) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов. Однако существуют противопоказания и ограничения к применению ГТ из-за риска развития осложнений. В связи с этим все большее значение приобретают альтернативные методы коррекции КС, к которым относятся прежде всего фитопрепараты.

В последние годы появились работы, указывающие на эффективность препарата 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) (Лигнариус) [7, 8]. Сравнение

в эксперименте действующего вещества препарата Лигнариус с контрольными молекулами (17-эстрадиол, фитоэстроген, β -ситостерол, эпигаллокатехин-3-галлат) показало противоопухолевые и противовоспалительные свойства 7-гидроксиматаирезинола (лигнан ели европейской) [13, 19]. Это указывает на перспективность использования 7-ГМР в клинической практике. Хемоинформационный анализ молекулы 7-ГМР показал, что схожие с 7-ГМР молекулы характеризуются противоопухолевым, гепатопротекторным, противовоспалительным, вазодилатирующим, гиполипидемическими, антитромботическим, антиоксидантным, противодиабетическим и нейропротекторным эффектами [21, 22].

В связи с вышеизложенным изучение эффективности и безопасности различных доз растительного препарата Лигнариус (7-гидроксиматаирезинола [7-ГМР]) в сравнение с плацебо является весьма актуальным.

Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности различных доз растительного препарата Лигнариус (7-гидроксиматаирезинола [7-ГМР]) при лечении климактерического синдрома средней степени тяжести.

Материалы исследования

В поликлиническом отделении МОНИИАГ обследованы 60 женщин с КС средней степени тяжести, у которых были выявлены противопоказания к назначению системной гормонотерапии (ГТ) или пациентки, по каким-либо субъективным причинам, отказывавшиеся от ее приема.

Среди противопоказаний к назначению ГТ выделены следующие:

- варикозное расширение вен, тромбоз, флебиты — 10 (16,6%);
- перенесенный менее шести месяцев назад инсульт — 4 (6,6%);
- рак молочной железы в анамнезе — 10 (16,6%);
- миома матки более восьми недель — 6 (10%).

Анализ причин отказов от приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ) продемонстрировал

низкую осведомленность пациенток о пользе МГТ и преувеличенные страхи перед возможными рисками, усугубляемые средствами массовой информации и мнением окружающих $n = 55$ (91,6%)

Критерии включения в исследование

В исследование были включены пациентки в пери- и постменопаузе в возрасте от 45 до 60 лет с симптомами климактерического синдрома средней степени тяжести, отсутствием самостоятельной менструации не менее шести месяцев, наличием противопоказаний к классической ГТ либо при отказе от приема ГТ женщины, подписавшей информированное согласие.

Критерии исключения из исследования:

- наличие эстрогензависимых опухолей на период включения;
- прием препаратов менопаузальной гормонотерапии менее трех месяцев до включения в исследование;
- наличие тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарного комплекса;
- наличие заболеваний центральной нервной системы, психических заболеваний, ограничивающих комплаентность приема препаратов;
- непереносимость компонентов препарата;
- гиперпластические процессы эндометрия, требующие назначения гормонотерапии;
- неverifiedированные опухоли яичников;
- рак эндометрия, молочных желез, яичников в настоящее время.

Отобранная когорта больных методом случайной выборки была разделена на три группы.

I группу составили 20 пациенток с климактерическим синдромом средней степени тяжести в возрасте от 45 до 60 лет ($52,57 \pm 5,90$ года). Длительность постменопаузы в среднем составила $3,02 \pm 1,43$ года. Пациентки I группы в дальнейшем получали препарат Лигнариус по одной капсуле один раз в день.

Таблица 1
Шкала оценки степени тяжести климактерического синдрома

Симптомы	Слабая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
	Баллы		
Нейровегетативные	> 10–20	21–30	> 30
Эндокринно-метаболические	1–7	8–14	> 14
Психоэмоциональные	1–7	8–14	> 14
Модифицированный менопаузальный индекс	12–34	35–58	> 58

II группу составили 20 пациенток с климактерическим синдромом средней степени тяжести в возрасте от 45 до 60 лет ($50,32 \pm 5,01$ года). Длительность постменопаузы в среднем составила $2,96 \pm 1,33$ года. Пациентки II группы в дальнейшем получали препарат Лигнариус по две капсулы один раз в день.

В III группу (группу контроля) были включены 20 пациенток с климактерическим синдромом средней продолжительностью постменопаузы $3,08 \pm 1,31$ года, в возрасте от 45 до 60 лет ($51,28 \pm 2,64$ года), в дальнейшем получавшие плацебо по 1 капсуле в день.

Детальное клинико-лабораторное обследование проведено у 60 пациенток исходно и на фоне приема препаратов в течение трех месяцев.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

В настоящей работе применялись следующие методы исследования.

1. Оценка тяжести симптомов КС с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), рассчитанного на основе балльной оценки симптомов КС (табл. 1).
2. Клинико-анамнестический метод (включая общеклиническое и гинекологическое обследование).
3. Объективное обследование, включая антропометрические данные.
4. Лабораторные методы исследования (определение биохимических параметров крови, уровней половых гормонов, гонадотропинов).
5. Ультразвуковой метод исследования.
6. Маммографическое исследование (определение плотности молочной железы по J. N. Wolfe (1976)).
7. Патоморфологическое исследование (цитологические мазки

по методу Папаниколау, биопсия эндометрия методом вакуум-аспирации) проводили на скрининговом визите для исключения онкологической патологии.

- На скрининговом и втором визитах производили забор крови для определения уровней эстрадиола (Е2), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (Прл).
- Уровни общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, коэффициента атерогенности (КА) оценивали на скрининговом и втором визитах.
- Исследование уровней креатинина, общего белка, глюкозы, общего билирубина, прямого билирубина, мочевины, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (GGT) проводили на скрининговом и втором визитах.
- Толщину эндометрия оценивали с применением УЗИ с помощью продольных и поперечных сечений аппаратом Voluson 730 PRO с трехмерным высокочастотным вагинальным датчиком (General Electric) частотой 3,5–6,0 МГц на скрининговом и втором визитах.
- Измерение роста, веса тела проводили на скрининговом и втором визитах.
- Всем пациенткам проводили общий анализ крови и мочи на скрининговом и последнем визите
- Всем пациенткам выполняли рентгенографию молочных желез в прямой и косой проекциях до начала исследования.

- Цитологический метод исследования клеток с поверхности шейки матки — мазки по методу Папаниколау на скрининговом визите.
- Биопсию эндометрия выполняли по стандартной методике с применением вакуумного забора (аспирационная биопсия эндометрия с помощью кюретки Pipelle) при первом визите по показаниям.

Результаты

При анализе антропометрических показателей пациенток, вошедших в наше исследование, практически у всех установлена избыточная масса тела (ИМТ = $25,9 \pm 1,8$).

Анализ менструальной функции у большинства обследованных женщин патологии не выявил, у 5 пациенток (8,3 %) отмечались менометроррагии, а у 2 больных (3,3 %) — гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе.

При оценке акушерского анамнеза было установлено, что среднее количество беременностей в исследуемых группах составило $2,3 \pm 0,5$; среднее число родов — $1,7 \pm 0,3$.

Среди экстрагенитальной патологии встречались заболевания желудочно-кишечного тракта у 19 пациенток (31,7 %), сердечно-сосудистой системы — у 15 больных (25 %), заболевания центральной нервной системы — у 19 пациенток (31,7 %), онкологические заболевания в анамнезе — у 2 больных (3,3 %).

Гинекологические заболевания в анамнезе отмечены у 34 (56,7 %) женщин. В структуре гинекологических заболеваний наиболее часто встречались: доброкачественные заболевания шейки матки — у 40 (66,7 %) женщин; хронические воспалительные заболевания тела и придатков матки — у 7 (11,7 %) женщин; миомы матки небольших размеров — у 6 (10 %) женщин. У 5 больных (8,3 %) в анамнезе были гиперпластические процессы эндометрия, у 4 (6,7 %) пациенток — наружный генитальный эндометриоз. Среди перенесенных гинекологических операций у 8 пациенток (13,3 %) проводились гистероскопии с диагностическим выскабливанием, у 8 пациенток (13,3 %) — резекция яичников по поводу доброкачественных

новообразований яичников, консервативная миомэктомия у 7 пациенток (11,7%).

Выбор метода терапии климактерического синдрома связан с определением степени его тяжести, а также наличием противопоказаний для менопаузальной гормональной терапии. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные особенности каждой пациентки и ее желание.

Основной жалобой пациенток являлись приливы, число которых колебалось от 10 до 20 в сутки. У 55 женщин (91,7%) приливы появились в период перехода к менопаузе, а у 5 пациенток (8,3%) в течение первого года после последней менструации.

Продолжительность климактерического синдрома в среднем составила $3,04 \pm 1,34$ года и колебалась от шести месяцев до шести лет.

В нашем исследовании степень тяжести КС у пациенток оценивалась с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), рассчитываемого по балльной оценке симптомов. За среднюю степень тяжести брали промежуток значения ММИ от 35 до 58 баллов.

В представленной таблице данные показывают одинаковую структуру жалоб и их частоту, что соответствует однородности выборки.

У всех пациенток, включенных в исследование, до начала лечения определялись исходные уровни гормонов (ФСГ, ЛГ, Прл, E2).

Из представленных данных выявлено, что гормональная характеристика женщин, включенных в данное исследование, соответствовала периоду климактерия.

Для исследования безопасности 7-гидроксиматаирезинола всем пациентам, включенным в исследование ($n = 60$), исходно проводили биохимический анализ крови для определения следующих показателей: холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, КА, общий белок, глюкоза, мочеви́на, щелочная фосфатаза, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой, АСТ, АЛТ, ГГТ.

Как видно из представленных данных, биохимические показатели печеночного метаболизма и липидного профиля не выходили за рамки нормальных значений.

Таблица 2
Структура жалоб и их частота проявлений до назначения терапии

Симптомы	Частота проявлений, $n = 60$
Приливы жара	100% ($n = 60$)
Повышение АД	80,0% ($n = 48$)
Головные боли	98,3% ($n = 59$)
Сердцебиение в покое	91,7% ($n = 55$)
Непереносимость высокой температуры	90,0% ($n = 54$)
Покраснение кожи	90,0% ($n = 54$)
Сухость кожи	98,3% ($n = 59$)
Отечность	83,3% ($n = 50$)
Сонливость	96,7% ($n = 58$)
Нарушение сна	100% ($n = 60$)
Потливость	98,3% ($n = 59$)

Таблица 3
Исходные уровни половых гормонов у пациенток с климактерическим синдромом

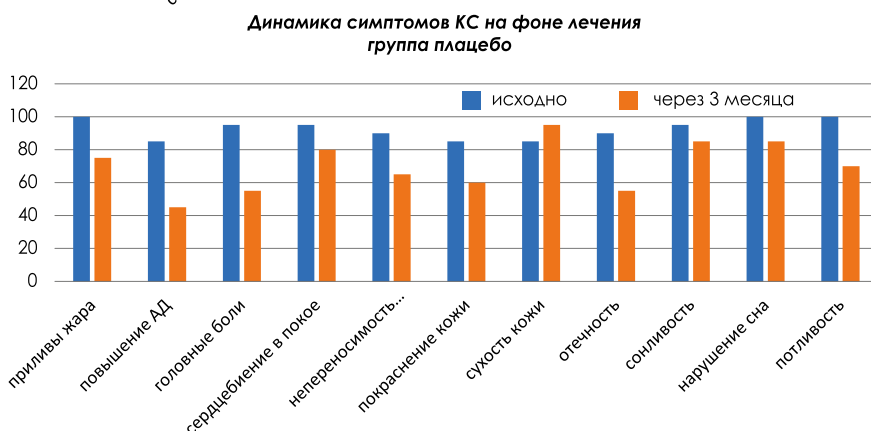
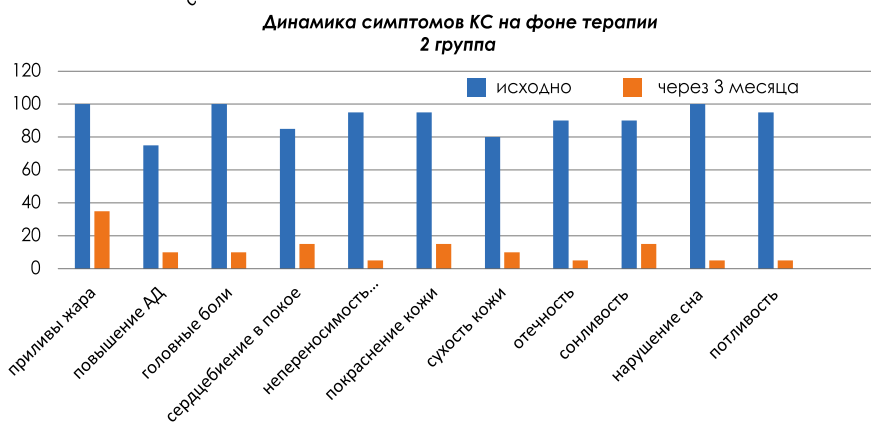
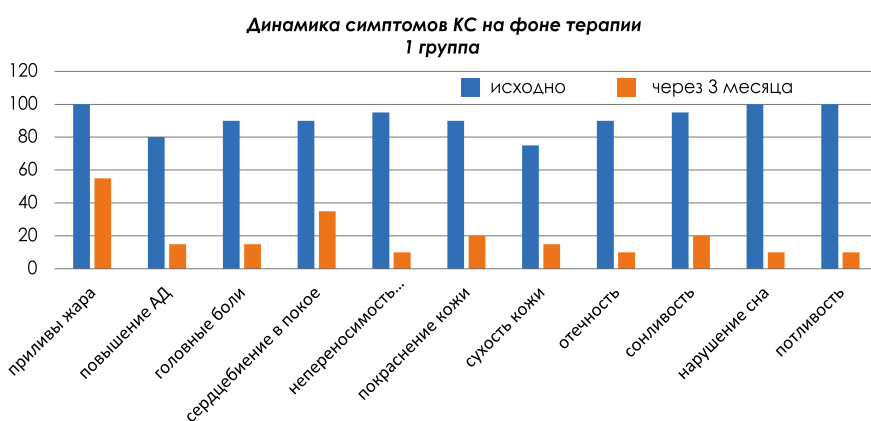
Показатели	Норма	Больные КС, $n = 60$, ($M \pm m$)
ФСГ	3,0–8,0 МЕ/л	$70,80 \pm 37,60$
ЛГ	3,0–10,0 МЕ/л	$36,12 \pm 18,60$
PrI	120–500 мМЕ/л	$201,10 \pm 85,70$
E2	150–450 пмоль/л	$99,50 \pm 46,50$

Таблица 4
Исходное содержание уровней показателей печеночного метаболизма и липидов плазмы

Показатели	Норма	Больные КС, $n = 60$	P
Холестерин, ммоль/л	3,1–5,2	$4,87 \pm 1,52$	$p > 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	0,7–1,7	$1,30 \pm 0,53$	$p > 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	0,9–1,8	$1,41 \pm 0,38$	$p > 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	0–3,9	$2,74 \pm 0,92$	$p > 0,05$
КА	3,0–3,5	$3,07 \pm 0,70$	$p > 0,05$
Общий белок, г/л	66–87	$74,40 \pm 9,50$	$p > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	3,9–6,4	$5,21 \pm 0,96$	$p > 0,05$
Мочевина, ммоль/л	1,7–8,3	$5,06 \pm 1,69$	$p > 0,05$
Щ/ф, U/L	30–120	$72,85 \pm 28,79$	$p > 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	53–97	$77,76 \pm 11,78$	$p > 0,05$
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–21,0	$10,92 \pm 4,21$	$p > 0,05$
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,5	$2,21 \pm 0,85$	$p > 0,05$
АСТ, U/L	0–40	$25,21 \pm 7,93$	$p > 0,05$
АЛТ, U/L	0–41	$29,99 \pm 11,80$	$p > 0,05$
GGT, U/L	4–38	$19,76 \pm 9,48$	$p > 0,05$

Таблица 5
Динамика нейровегетативных симптомов через три месяца терапии различными дозами препарата Лиганриус в сравнении с плацебо

Симптомы	Исходно I группа, n = 20	Через 3 месяца I группа, n = 20	Исходно II группа, n = 20	Через 3 месяца II группа, n = 20	Исходно плацебо, n = 20	Через 3 месяца плацебо, n = 20	p
Приливы жара	100%, n = 20	55%, n = 11	100%, n = 20	35%, n = 9	100%, n = 20	75%, n = 15	0,001
Повышение АД	80%, n = 16	15%, n = 3	75%, n = 15	10%, n = 2	85%, n = 17	45%, n = 9	0,002
Головные боли	90%, n = 18	15%, n = 3	100%, n = 20	10%, n = 2	95%, n = 19	55%, n = 11	0,001
Сердцебиение в покое	90%, n = 18	35%, n = 7	85%, n = 17	15%, n = 3	95%, n = 19	80%, n = 16	0,001
Непереносимость высокой температуры	95%, n = 19	10%, n = 2	95%, n = 19	5%, n = 1	90%, n = 18	65%, n = 13	0,001
Покраснение кожи	90%, n = 18	20%, n = 4	95%, n = 19	15%, n = 3	85%, n = 17	60%, n = 12	0,001
Сухость кожи	75%, n = 15	15%, n = 3	80%, n = 16	10%, n = 2	85%, n = 17	95%, n = 19	0,001
Отечность	90%, n = 18	10%, n = 2	90%, n = 18	5%, n = 1	90%, n = 18	55%, n = 11	0,001
Сонливость	95%, n = 19	20%, n = 4	90%, n = 18	15%, n = 3	95%, n = 19	85%, n = 17	0,001
Нарушение сна	100%, n = 20	10%, n = 2	100%, n = 20	5%, n = 1	100%, n = 20	85%, n = 17	0,001
Потливость	100%, n = 20	10%, n = 2	95%, n = 19	5%, n = 1	100%, n = 20	75%, n = 15	0,001



Одним из важных показателей отсутствия патологии эндометрия перед началом любой терапии климактерических нарушений является толщина эндометрия. Нами проведено УЗИ всем пациенткам, включенным в исследование (n = 60).

Исходя из анализа исходных данных УЗИ у 60 женщин, установлена толщина эндометрия, укладывающаяся в нормативные параметры для данной возрастной группы, которая составила: для I группы — $0,26 \pm 0,31$ мм, для II группы — $0,25 \pm 0,29$ мм и для плацебо — $0,23 \pm 0,13$ мм.

Показаний для проведения аспирации эндометрия с помощью вакуумной кюретки Rippl и патоморфологической его оценки в нашем исследовании не было.

По данным рентгенологического обследования молочных желез до начала терапии, преобладала картина фиброзно-жировой инволюции у 43 пациенток (71,7%), у оставшихся 17 женщин (28,3%) выявлена фиброзно-жировая инволюция с остаточной железистой тканью.

Оценка динамики основных показателей степени тяжести КС при проведении фитотерапии препаратом Лиганриус

Методом случайной выборки пациентки рандомизированы в три

Рисунок 1. Динамика нейровегетативных симптомов через три месяца терапии различными дозами препарата Лиганриус в сравнении с плацебо.

Таблица 6
Динамика психоэмоциональных симптомов на фоне терапии различными дозами 7-гидроксиматаирезинола

Симптомы	Исходно I группа, n = 20	Через 3 месяца, I группа n = 20	Исходно II группа, n = 20	Через 3 месяца, II группа n = 20	Исходно плацебо, n = 20	Через 3 месяца, плацебо, n = 20	P
Утомляемость	95%, n = 19	50%, n = 10	95%, n = 19	35%, n = 7	100%, n = 20	85%, n = 17	0,003
Слезливость	100%, n = 20	15%, n = 3	100%, n = 20	5%, n = 1	100%, n = 20	70%, n = 14	0,001
Возбудимость	90%, n = 18	20%, n = 4	90%, n = 18	10%, n = 2	85%, n = 17	70%, n = 14	0,002
Изменение настроения	95%, n = 19	15%, n = 3	95%, n = 19	10%, n = 2	95%, n = 19	75%, n = 15	0,002

группы: 20 пациенток возрастом $52,57 \pm 5,90$ года с продолжительностью менопаузы $3,02 \pm 1,40$ года составили I группу принимающих Лигнариус по одной капсуле один раз в день; 20 пациенток возрастом $50,32 \pm 5,01$ года с продолжительностью менопаузы $2,96 \pm 1,33$ года были рандомизированы во II группу принимающих Лигнариус по две капсулы один раз в день. Длительность приема составила три месяца и сравнивалась с группой плацебо, состоящей из 20 женщин в возрасте $51,20 \pm 2,60$ года с длительностью менопаузы $3,08 \pm 1,30$ года. Пациенты в группах не отличались по основным антропометрическим параметрам и степени тяжести КС ($p > 0,05$).

Анализ интенсивности приливов показал, что через три месяца применения в I группе больных, принимающих Лигнариус по одной капсуле один раз в день, число приливов снизилось на 45%, во II группе больных, принимающих Лигнариус по две капсулы один раз в день, число приливов снизилось на 65% в сравнении с группой плацебо, где частота приливов уменьшилась на 25% ($p = 0,001$) (табл. 5).

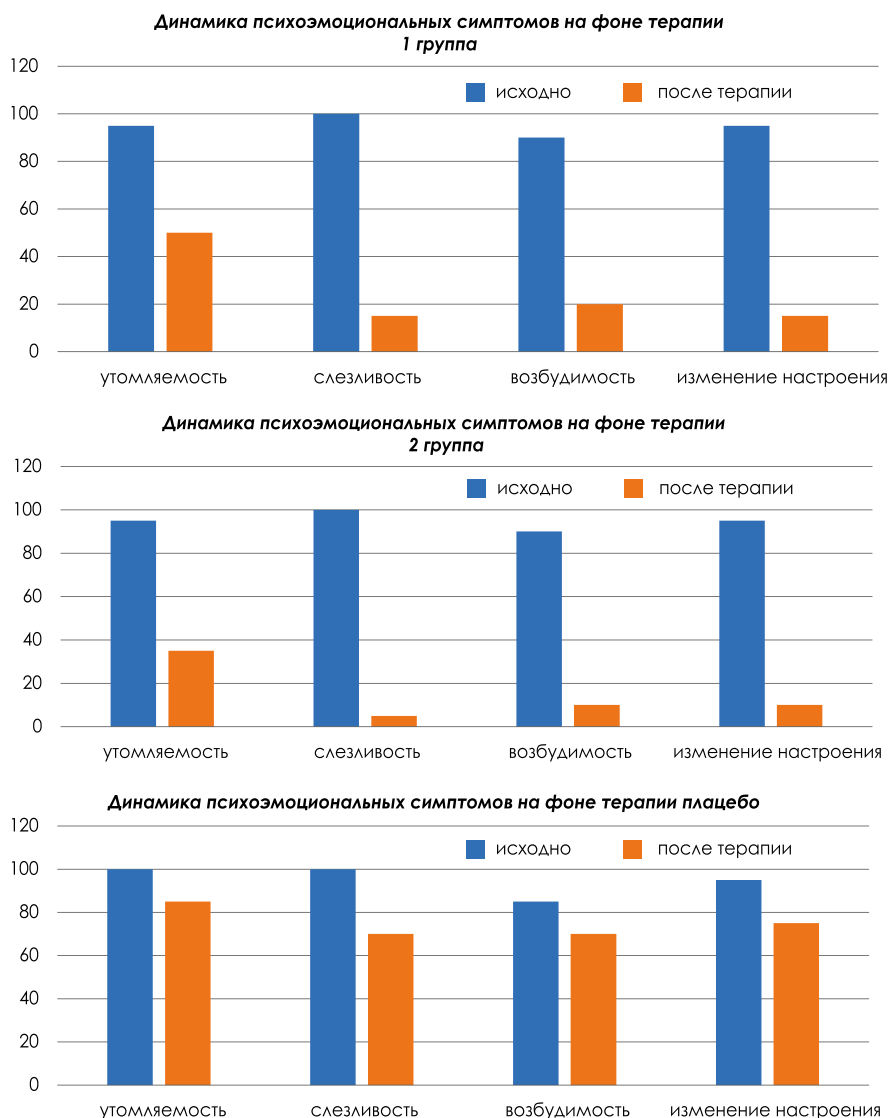
КС — это группа симптомов, где ведущую роль играют не только приливы, являющиеся частью нейровегетативной симптоматики, но и эндокринно-метаболические и психоэмоциональные нарушения.

Представленные данные позволяют сделать вывод о достоверном снижении количества приливов у пациенток, получающих 7-гидроксиматаирезинол, в сравнении с группой плацебо, причем во II группе коли-

Рисунок 2. Динамика психоэмоциональных симптомов через три месяца терапии различными дозами препарата Лигнариус в сравнении с плацебо.

Таблица 7
Динамика изменений ММИ на фоне лечения различными дозами 7-гидроксиматаирезинола в сравнении с плацебо

I группа	N	M ± m	P
ММИ (исходно)	20	40,39 ± 4,70	0,000001
ММИ (через 3 месяца терапии)		27,23 ± 5,30	
II группа	20		
ММИ (исходно)	20	41,13 ± 4,90	0,000001
ММИ (через 3 месяца терапии)		23,85 ± 4,20	
Плацебо	20		
ММИ (исходно)	20	39,50 ± 6,40	0,35
ММИ (через 3 месяца терапии)		38,14 ± 4,90	



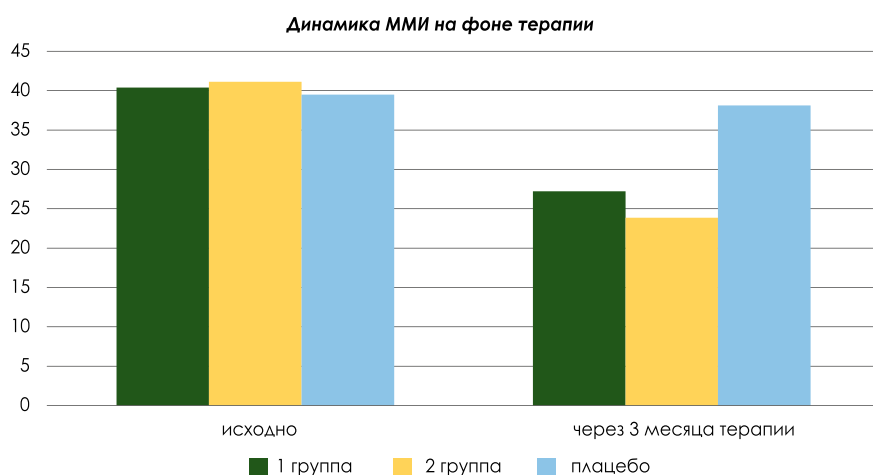


Рисунок 3. Динамика ММИ на фоне терапии 7-гидроксиматаирезином в сравнении с плацебо.

Таблица 8
Динамика изменений уровня эстрадиола (Е2)

I группа	N = 20	M ± m	P
Е2 исходно		88,01 ± 42,3	0,05
Е2 через 3 месяца терапии		87,47 ± 43,6	
II группа	N = 20	M ± m	P
Е2 исходно		87,67 ± 41,89	0,05
Е2 через 3 месяца терапии		86,89 ± 48,20	
Плацебо	N = 20	M ± m	P
Е2 исходно		89,03 ± 38,10	0,01
Е2 через 3 месяца терапии		83,21 ± 31,50	

Таблица 9
Динамика изменений уровня ГСПС на фоне приема препарата Лигнариус в сравнении с плацебо

I группа	N = 20	M ± m	P
ГСПС исходно		49,73 ± 18,89	0,93
ГСПС через 3 месяца терапии		49,57 ± 18,36	
II группа	N = 20	M ± m	P
ГСПС исходно		48,97 ± 19,02	0,89
ГСПС через 3 месяца терапии		49,12 ± 18,23	
Плацебо	N = 20	M ± m	P
ГСПС исходно		50,99 ± 18,10	0,07
ГСПС через 3 месяца терапии		48,60 ± 16,75	

чество приливов снизилось на 20 % больше, чем в I группе ($p = 0,001$). Также отмечена положительная динамика всех симптомов нейровегетативных нарушений в обеих группах. Выявленные достоверные различия в динамике симптомов у женщин,

получающих 7-гидроксиматаирезином, достоверно отличались от таковых в группе плацебо.

Проведенный анализ психоэмоциональных нарушений позволил выявить положительную динамику и достоверное уменьшение следую-

щих симптомов: утомляемости, слезливости, возбудимости; изменение настроения (табл. 6). Остальные симптомы психоэмоциональных нарушений достоверно не изменялись. При анализе результатов оценки эндокринно-метаболических расстройств достоверных изменений также не выявлено.

При сравнении динамики психоэмоциональных симптомов у женщин, принимающих разные дозы 7-гидроксиматаирезинола, нами выявлена положительная динамика через три месяца лечения. Так, в I группе пациенток симптомы (утомляемость, слезливость, возбудимость и изменение настроения) снизились на 70 %, а во II группе — на 80 % в сравнении с плацебо, где все симптомы снизились лишь на 20 %.

При сравнении динамики эффективности в обеих группах через три месяца применения препарата Лигнариус нами выявлены достоверные различия ($p = 0,002$).

При анализе результатов ММИ нами установлено, что через три месяца применения исследуемого препарата частота приливов достоверно снижалась в сравнении с плацебо, причем во II группе отмечалось более выраженное снижение частоты приливов ($p = 0,03$). Таким образом, Применение препарата 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) достоверно эффективнее плацебо. Через три месяца приема плацебо всем пациенткам был назначен активный препарат.

Нами изучены изменения уровня гонадотропинов, эстрадиола и ГСПС при применении двух доз приема растительного препарата Лигнариус.

Анализ полученных нами результатов гормонального исследования не выявил достоверных изменений их уровней исходно и через три месяца на фоне приема различных доз 7-гидроксиматаирезинола (7-ГМР) в сравнении с плацебо.

Уровень пролактина в трех группах достоверно не изменялся через три месяца проводимого исследования ($p = 0,14$).

Также не изменялся уровень эстрадиола (Е2) во всех трех группах (табл. 8). При сравнении уровня

данного показателя через три месяца в трех группах достоверных изменений нами не выявлено $p = 0,02$.

ГСПС в группах приема препарата 7-гидроксиматаирезинол и плацебо на всем протяжении исследования достоверно не изменялся ($p = 0,38$) (табл. 9). При сравнении динамики изменений уровня ГСПС в двух группах достоверной разницы не выявлено ($p = 0,88$).

Таким образом, при проведении сравнительного исследования различных доз препарата 7-гидроксиматаирезинол нами не выявлено достоверных различий в динамике показателей уровней основных гонадотропинов, Е2 и ГСПС, что свидетельствует об отсутствии или незначительном эстрогенном эффекте.

Данные о безопасности растительных препаратов, указывающие на изменения биохимических маркеров, встречаются в литературе в небольшом количестве. С целью оценки безопасности различных доз препарата 7-гидроксиматаирезинол всем пациентам исходно и через три месяца проводили исследование биохимических параметров крови и определяли следующие показатели: холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, КА, общий белок, мочевины, глюкоза, щелочная фосфатаза, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой, АСТ, АЛТ, ГГТ.

Особый интерес представляло изучение влияния препарата 7-гидроксиматаирезинола на соотношение липидов в плазме крови. При изучении динамики холестерина, ЛПВП, ЛПНП, КА достоверных различий не установлено ($p > 0,05$).

Нами показано, что через три месяца уровень триглицеридов достоверно не менялся.

При анализе биохимических маркеров в группах приема 7-гидроксиматаирезинола показатели мочевины, креатинина, прямого билирубина, гамма-глутамилтрансферазы, аспаратаминотрансферазы и щелочной фосфатазы достоверно не изменялись ($p > 0,05$).

Таким образом, анализ показателей биохимических параметров крови пациенток с КС средней степени тяжести показал отсутствие возможно-

Таблица 10
Динамика изменений уровня триглицеридов на фоне приема препарата 7-гидроксиматаирезинола

I группа	M ± m	N
Триглицериды (исходно)	1,29 ± 0,43	20
Триглицериды (через 3 месяца) (N 0,7–1,7 ммоль/л)	1,27 ± 0,37	
II группа		
Триглицериды (исходно)	1,23 ± 0,61	20
Триглицериды (через 3 месяца) (N 0,7–1,7 ммоль/л)	1,25 ± 0,42	
Плацебо		
Триглицериды (исходно)	1,28 ± 0,56	20
Триглицериды (через 3 месяца) (N 0,7–1,7 ммоль/л)	1,29 ± 0,47	

Таблица 11
Динамика изменений толщины эндометрия на фоне приема препарата 7-гидроксиматаирезинола

I группа	мм	N
Исходно	0,26 ± 0,31	20
Через 3 месяца (N 0–5 мм)	0,21 ± 0,43	
II группа		
Исходно	0,25 ± 0,29	20
Через 3 месяца (N 0–5 мм)	0,22 ± 0,51	
Плацебо		
Исходно	0,23 ± 0,13	20
Через 3 месяца (N 0–5 мм)	0,24 ± 0,11	

го токсического действия препарата 7-гидроксиматаирезинол.

Анализ показателей клинического анализа крови и общего анализа мочи исходно и через три месяца был в пределах нормы при применении различных доз препарата 7-гидроксиматаирезинол.

Важнейшим показателем эстрогенной активности любого препарата, как гормонального, так и негормонального, применяющегося для лечения климактерических расстройств, является состояние эндометрия. Даже при незначительном, длительном эстрогенном влиянии могут развиваться гиперпластические процессы эндометрия. В связи с этим для изучения состояния эндометрия на фоне длительного применения препарата 7-гидроксиматаирезинол нами было проведено УЗИ в динамике (до начала исследования и через три месяца терапии).

У 60 женщин, получающих терапию, проанализирована динамика изменения толщины эндометрия до начала исследования и через три месяца терапии ($n = 60$). За норму толщины эндометрия мы брали диапазон

колебаний от 0 до 5 мм.

Анализируя данные УЗИ через три месяца приема различных доз препарата 7-гидроксиматаирезинол, мы не выявили отрицательного влияния на толщину эндометрия ($p = 0,32$). При анализе данных УЗИ на фоне приема плацебо достоверного изменения толщины эндометрия также не установлено ($p = 0,15$).

Обсуждение результатов исследования

Совершенно очевидно, что КС — многокомпонентный симптомокомплекс, однако чаще всего пациентки в первую очередь отмечают именно «приливы жара» и гипергидроз, а остальные симптомы связывают не с наступлением климактерия, а с любыми другими причинами, чаще всего с возрастным ухудшением здоровья.

На сегодняшний день хорошо известно, что стероидные соединения, образующиеся в яичниках, оказывают разнообразное влияние на мозг в течение всей жизни, начиная с эмбрионального периода развития до пожилого возраста. Эстрогены

принимая участие в развитии мозга в течение раннего эмбрионального и неонатального периодов жизни. Наступление менопаузы часто сопровождается развитием депрессивной симптоматики и субъективным снижением когнитивных функций [4, 9, 14, 17].

Большое внимание в работе было уделено эффективности фитоэстрогена в сравнении с плацебо. Для решения вопроса о возможности проведения более длительного приема препарата Лигнариус необходимо проведение дополнительных исследований приема препарата в течении года, так как во всех инструкциях к растительным препаратам говорится только о возможности их применения только лишь в течение трех месяцев. По полученным нами данным отмечена эффективность препарата Лигнариус на важнейший симптом нейровегетативных нарушений — приливы жара в обеих группах (45 и 65 % соответственно), причем во II группе на 20 % выше чем в I группе, и достоверно превышает эффективность плацебо, где его эффективность составила всего 25 %. Также препарат Лигнариус показал эффективность в отношении симптомов психоэмоциональных нарушений (утомляемость, слезливость, возбудимость и изменение настроения), где в I группе она составила 70 % и во II группе — 80 % по сравнению с плацебо, где эффективность составила всего 20 %.

Нами установлено отсутствие отрицательного влияния растительного препарата 7-гидроксиматаирезинол (7-ГМР) Лигнариус на параметры печеночного метаболизма, что позволяет утверждать отсутствие гепатотоксичности 7-ГМР. Нами не выявлено достоверных изменений уровней ГСПС и эстрадиола, что еще раз свидетельствует об отсутствии эстрогенного воздействия препарата. Важнейшими аспектами безопасности как гормональных, так и негормональных препаратов для лечения климактерических расстройств являются возможные изменения в эндометрии. Результаты динамического УЗИ позволили установить отсутствие влияния трех-

месячного применения препарата Лигнариус на состояние и толщину эндометрия.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают результаты предыдущих плацебо-контролируемых исследований, в том числе отечественных. Нами показано, что эффективность препарата Лигнариус достоверно отличается от плацебо у больных со средней степенью тяжести КС, причем в группе пациенток, принимавших 7-гидроксиматаирезинол по две капсулы в сутки эффективность была несколько выше, чем в группе женщин, принимавших 7-гидроксиматаирезинол по одной капсуле в день.

Суммируя полученные данные, мы полагаем, что применение фито-препарата Лигнариус занимает свою нишу в терапии КС и является эффективным и безопасным средством растительного происхождения.

Список литературы

1. Балан В.Е., Ковалева Л.А., Рафаэлян И.В. «Роль негормональной терапии в лечении симптомов климактерического синдрома» Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т. 11. № 5. С. 67–71.
2. Грезер Т., Циммерман Т., Шредер И. и др. Тенденции и перспективы гормонозамещения в период постменопаузы // *Pharmaceutica*. 1993. № 1. С. 6.
3. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Биоактивные компоненты растений и лечение климактерического синдрома // *Акушерство и гинекология*. 2011. № 7. С. 101–108.
4. Сметник В.П. Медицина климактерия. 2006. С. 50–67.
5. Сметник В.П. Приливы: загадка климактерия // *Климактерий. Медицинский научно-реферативный журнал Российской ассоциации по менопаузе*. 2009. № 1. С. 3–4.
6. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 352 с.
7. Katsuda S, Yoshida M, Saarinen N, Smeds A, Nakae D, Santti R, Maekawa A. Chemopreventive effects of hydroxymatairesinol on uterine carcinogenesis in Donryu rats. *Exp Biol Med* (Maywood). 2004; 229 (5): 417–424.
8. Udani JK, Brown DJ, Tan MO, Hardy M. Pharmacokinetics and bioavailability of plant lignan 7-hydroxymatairesinol and effects on serum enterolactone and clinical symptoms in postmenopausal women: a single-blind, parallel, dose-comparison study. *J Am Coll Nutr*. 2013; 32 (6): 428–35 doi.
9. Birge S. J. Estrogen and the brain: implications for menopause management // In: *Menopause. The State of the Art-research and management* / Ed. P. G. Schneider. The Parthenon Publishing Group, 2002. P. 191–195.

10. Green R. A. Measurement of estrogens effects on the brain using modern imaging techniques // *Menopausal Med*. 1999. Vol. 7. P. 9–12.
11. Brueggemeier R. W., Gu X., Mobley J. A., Joomprabutra S., Bbar A. S., Whetstone J. L. Effects of phytoestrogens and synthetic combinatorial libraries on aromatase, estrogen biosynthesis, and metabolism // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* V. № 948 (2001). P. 51–66.
12. Barry G. W. Society, the menopause and hormone replacement therapy / *Postgraduate Medicine. A special Report*. 1990. P. 9–13.
13. Yang D, Xiao CX, Su ZH, Huang MW, Qin M, Wu WJ, Jia WW, Zhu YZ, Hu JF, Liu XH. 7(S)-hydroxymatairesinol protects against tumor necrosis factor- α -mediated inflammation response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF- κ B and activating Nrf2/HO-1. *Phytomedicine*. 2017; 32: 15–23 doi.
14. Freedman R. R. Menopausal hot flashes // In: *Menopause: biology and pathobiology* / Ed. R. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus: 1 ed. / San Diego: Academic Press, 2000. P. 215–227.
15. Coker L. H., Espeland M. A., Rapp S. R., Legault C., Resnick S. M., Hogan P., Caussoin S., Dailey M., Shumaker S. A. 2010. Postmenopausal hormone therapy and cognitive outcomes: the Womens Health initiative Memory Study (WHIMS). *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 28 (118[4–5]). P. 304–310.
16. Freeman E. W., Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review // *Climacteric*. 2007. № 10 (3). P. 197–214.
17. Jokinen K., Rautava P., Makinen J. et. al. Experience of climacteric symptoms among 42–46 and 52–56-year-old women // *Maturitas*. 2003. Vol. 46. P. 199.
18. Shively C. A., Betha C. L. 2004 Cognition, mood disorders, and sex hormones. *Ilar J.* 5 (2), P. 189–199.
19. Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jan; 139: 225–36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.004. Epub 2012 Dec 25.
20. Velde E. R., Van Leu Sden. Hormone treatment for the climacteric: alleviation of symptoms and prevention for postmenopausal disease. *Lancet*. 1994. Vol. 343. № 12. P. 654–657.
21. Spilioti E, Holmbom B, Papavassiliou AG, Moutsatsou P. Lignans 7-hydroxymatairesinol and 7-hydroxymatairesinol 2 exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *Mol Nutr Food Res*. 2014; 58 (4): 749–59 doi.
22. Saarinen NM, Huovinen R, Warri A, Makela SI, Valentin-Blasini L, Needham L, Eckerman C, Collan YU, Santti R. Uptake and metabolism of hydroxymatairesinol in relation to its anticarcinogenicity in DMBA-induced rat mammary carcinoma model. *Nutr Cancer*. 2001; 41 (1–2): 82–90.



Возможности индивидуального выбора гормонального контрацептива

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» Минздрава России, г. Москва

Possibilities of individual choice of hormonal contraceptive

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Комбинированная оральная контрацепция в настоящее время является не только средством предохранения от нежеланной беременности, но и методом профилактики и терапии целого ряда заболеваний. В России женщины не столь часто прибегают к использованию гормональных контрацептивов, как жительницы Европы, Северной и Южной Америки. Причинами недостаточного распространения гормональных противозачаточных средств в нашей стране являются недостаточная осведомленность о полезных свойствах контрацепции наряду с преувеличенным представлением о негативных последствиях приема гормонов, а также недостаток времени у медицинского персонала на адекватное консультирование и индивидуальный выбор препарата. Преодоление проблемы возможно при максимальном упрощении и оптимизации выбора гормонального контрацептивного средства для каждой конкретной женщины в зависимости от состояния ее здоровья, репродуктивного статуса и возраста.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, лечебные эффекты гормональной контрацепции, диеногест, дроспиренон, гестоден, ципротерона ацетат.

Summary

Combined oral contraception is now not only a means of preventing unwanted pregnancy, but also a method of prevention and therapy of a number of diseases. In Russia, women do not often resort to the use of hormonal contraceptives, as residents of Europe, North and South America. The reasons for the insufficient distribution of hormonal contraceptives in our country are insufficient awareness of the useful properties of contraception, along with an exaggerated view of the negative consequences of taking hormones, as well as a lack of time for medical personnel to provide adequate counseling and individual drug selection. Overcoming the problem is possible with the maximum simplification and optimization of the choice of hormonal contraceptive for each specific woman, depending on her health status, reproductive status and age.

Key words: combined oral contraceptives, therapeutic effects of hormonal contraception, dienogest, drospirenone, gestodene, cyproterone acetate.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются одной из самых эффективных противозачаточных технологий, которая динамично развивается на протяжении последних 50 лет и предоставила за это время множество лекарственных средств [1]. Надежное предохранение от нежеланной беременности КОК сочетают с рядом лечебных и профилактических эффектов, медицинская и социальная значимость которых очевидна в связи с редукцией риска рака эндометрия, яичников, колоректального рака и снижение смертности от всех причин [2–4].

Но распространение КОК тормозится многочисленными предубеждениями и страхами, которые подпитываются ошибками в назначении противозачаточных препаратов и недостаточно тщательным подбором конкретного лекарственного средства несмотря на немалое число руководств по индивидуальному выбору

КОК. Фармацевтические препараты представлены на рынке весьма широко, регулярно синтезируются новые молекулы и комбинации, поэтому информация об эффектах новых КОК не теряет актуальности.

Сегодня КОК назначаются с целью предохранения от беременности как здоровым женщинам, так и женщинам с нарушениями здоровья — широкий арсенал контрацептивов позволяет подобрать препарат с учётом состояния здоровья пациентки и удовлетворить потребности в контрацепции практически во всех случаях [5]. Кроме того, среди здоровых женщин существуют группы, для которых в большей степени приемлем тот или иной контрацептив: так называемые группы с особыми медицинскими потребностями. Критерии выделения женщин в группы «особых потребностей» включают переходные периоды жизни (пубертат и климактерий), репродуктивный статус (послеродовый

и послеабортный период) и некоторые особенности здоровья, которые не рассматриваются как заболевание, но могут проявить себя отрицательным или положительным образом на фоне применения контрацепции (например, избыточный вес, генетические тромбофилии, склонность к жирной коже).

Низкодозированные, содержащие 30–35 мкг этинилэстрадиола, и микродозированные, содержащие менее 30 мкг этинилэстрадиола, КОК не различаются с точки зрения эффективности, но имеют отличия по характеру эстрогензависимых побочных реакций. Этинильный радикал эстрогенного компонента защищает его от первичного метаболизма в печени, что определяет активное влияние этинилэстрадиола на синтез печеночных белков и такие эффекты, как увеличение свертываемости крови и рост активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Для женщин,

не имеющих склонности к повышенному тромбообразованию или избыточной активности РААС, особенности действия этинилэстрадиола не имеют клинического значения, но при наличии предрасположенности к тем или иным нарушениям возможно появление побочных реакций и даже осложнений, различающихся по частоте у женщин, применяющих КОК с 20 или 30 мкг эстрогенного компонента [6].

Предрасположенность юных женщин оценить сложно, так как их личный анамнез еще не накопил событий, способных спровоцировать реализацию заложенного в генотипе риска, поэтому соображения безопасности диктуют снижение дозы этинилэстрадиола в КОК до минимально эффективной. Микродоза этинилэстрадиола позволяет также уменьшить вероятность эстрогензависимой прибавки веса, связанной с задержкой жидкости, и увеличения уровня триглицеридов, поступающих в жировые депо, что крайне важно для подростков и молодых пользователей КОК (в возрасте до 24 лет), обычно опасаящихся увеличения массы тела [7]. Доза этинилэстрадиола менее 30 мкг реже вызывает головную боль, нагрубание молочных желез, отечность, то есть побочные эффекты, зависящие от эстрогенного компонента КОК. Снижение дозы этинилэстрадиола, с другой стороны, приводит к усилению прогестагенных влияний на эндометрий, поэтому прием микродозированных КОК чаще связан с возникновением межменструальных кровяных выделений, по сравнению с низкодозированными препаратами. Разница в побочных эффектах КОК, содержащих разную дозу эстрогена, позволяет варьировать их назначение у женщин с особыми возрастными потребностями.

Особенность репродуктивной системы у подростков и молодых женщин состоит в высокой чувствительности к эндогенным гормонам и их синтетическим аналогам [8]. Это обеспечивает хороший контроль цикла при использовании КОК пациентками в возрасте до 24 лет при снижении риска эстрогензависимых

осложнений и побочных эффектов. Данное обстоятельство легло в основу рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) назначать с целью предохранения от беременности сексуально активным подросткам и молодым женщинам микродозированные КОК, содержащие менее 30 мкг этинилэстрадиола в таблетке.

Микродозированный КОК, безусловно, обладает преимуществами для категории молодых пациенток, но юные пользователи КОК еще не имеют опыта регулярного приема таблеток, также как и не ощущают достаточной ответственности за свое здоровье. Частота ошибок применения КОК у подростков и молодых женщин высока, и это влияет на контрацептивную эффективность метода. Данную проблему можно преодолеть двумя способами: применить более надежный режим приема КОК и создать дополнительную мотивацию в регулярном приеме таблеток.

Путь повышения контрацептивной эффективности был осуществлен формированием нового режима использования КОК с укороченным интервалом между двумя циклами активных таблеток (безгормональный интервал), во время которого пациентка принимает плацебо, не прерывая, таким образом, прием таблеток (режим «24 + 4») [9]. Вероятность ошибок и пропусков таблеток при этом снижается, а противозачаточный эффект усиливается. Последнее происходит благодаря редукции риска овуляции при несвоевременном начале нового цикла, когда юная пользовательница по обычной для подростков рассеянности не успевает вовремя приобрести новую упаковку препарата.

В режиме «24 + 4» используются микродозированные КОК, содержащие дроспиренон (Лея®). Три дополнительные активные таблетки позволяют при учете примерно 30-часового периода полувыведения дроспиренона значительно уменьшить гормональные флуктуации между циклами приема КОК. Укорочение безгормонального интервала при этом не толь-

ко повышает контрацептивную эффективность [10], но и дает ряд преимуществ, определяя редукцию симптомов, нередко возникающих в дни между приемом таблеток, таких как тазовая боль, головная боль, нагрубание молочных желез и вздутие живота. Влияние КОК, содержащих дроспиренон (КОК-ДРСП), на состояние кожи, склонной к жирности и угревой сыпи, обеспечивает дополнительную мотивацию подростков на регулярное использование препарата.

Взрослые женщины более толерантны к эстрогензависимым побочным эффектам КОК и гораздо лучше соблюдают режим приема. Но оптимальный репродуктивный возраст связан с более низкой по сравнению с юными женщинами чувствительностью к гормонам. Первоочередной задачей в этом возрастном периоде становится контроль менструального цикла, поэтому женщинам старше 25 лет предпочтительно назначать низкодозированные комбинированные препараты.

В возрастной группе старше 35 лет вектор выбора КОК снова меняется в сторону назначения средств, содержащих микродозу этинилэстрадиола. Это положение, однако, относится только к женщинам, впервые обратившимся к врачу с целью подбора противозачаточного средства. При консультировании пациенток, уже использующих КОК, переход на микродозированные препараты настоятельно рекомендуется гораздо позже — после 50 лет. Важно подчеркнуть, что потребность в контрацепции сохраняется вплоть до менопаузы, которую более 90% женщин достигают к 55 годам. Этот возрастной барьер определяет границу применения средств предохранения от беременности [11]. Наступление беременности в старшей фертильной группе возможно вплоть до менопаузы, хотя частота ее и снижается с возрастом [12].

Выбор микродозированных КОК при первичном назначении женщинам старше 35 лет базируется прежде всего на представлениях о возрастном увеличении риска эстрогензависимых осложнений. Но полный

отказ от эстрогенсодержащих средств в пользу других противозачаточных методов был бы неправильным, поскольку комбинированная гормональная контрацепция сохраняет ряд преимуществ и в старшей возрастной группе.

Выбор прогестина в составе микродозированного КОК обычно ориентирован на крайне важную для женщин старшей фертильной группы потребность. Для первичного назначения КОК здоровой женщине старшего репродуктивного возраста хороший выбор представляет микродозированный КОК с гестоденом (КОК-ГСД) Гестарелла®. Сильная прогестагенная активность гестодена обеспечивает контроль менструального цикла.

В качестве фактора, определяющего выбор контрацептива у здоровой женщины, рассматривается также ее репродуктивный статус. В частности, заслуживает внимания проблема контрацепции после аборта. Прерывание беременности оказывает сильнейшее негативное влияние на здоровье и психику женщин, но при всем отрицательном отношении к аборту его частота остается высокой и повторный аборт, к сожалению, не является редкостью. Эти обстоятельства демонстрируют недостатки оказания медицинской помощи, особенно в части адекватного консультирования по вопросам послеабортной контрацепции.

Противозачаточные средства могут и должны назначаться непосредственно после прерывания беременности, и КОК, при отсутствии противопоказаний к их применению, не являются исключением [18]. Более того, КОК имеют преимущества перед другими методами по контролю менструального цикла, менструальной кровопотери, профилактике воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), то есть могут предотвратить осложнения аборта. Наилучшим профилем с позиций послеабортной контрацепции характеризуются препараты с диеногестом (КОК-ДНГ), представителем которых является Бонадэ®. Антипролиферативный эффект диеногеста дополняется вы-

раженной противовоспалительной и антиангиогенной активностью [19], что определяет преимущества применения КОК-ДНГ после аборта, то есть в период существенного увеличения риска инвазии эндометриальных клеток в миометрий с последующим исходом в аденомиоз. Противовоспалительные свойства диеногеста полезны также в профилактике ВЗОМТ, риск которых возрастает с каждым последующим абортом. Благодаря сильному прогестагенному эффекту КОК-ДНГ надежно контролирует кровотечение после медикаментозного аборта и благодаря минимальному влиянию на метаболические параметры хорошо переносится.

Глобальное направление в использовании КОК имеет целевую аудиторию сексуально активных, потенциально фертильных женщин с нарушениями здоровья или высоким риском заболеваний, профилактика и терапия у которых возможна с помощью комбинированных гормональных противозачаточных средств [20].

Подавление синтеза провоспалительных простагландинов, свойственное прогестинам, позволяет рассчитывать на противовоспалительные и анальгетические свойства КОК и позиционировать их в качестве средства предохранения от беременности для женщин с тазовой болью и хроническими ВЗОМТ, а также некоторыми экстрагенитальными воспалительными заболеваниями, например, ревматоидным артритом. Контрацептивы, содержащие диеногест (Бонадэ®), имеют преимущества при болевых симптомах ввиду наличия у диеногеста дополнительных механизмов, осуществляющих противовоспалительную активность.

Рекомендации Европейского общества дерматовенерологов и косметологов содержат положение об использовании КОК в сочетании с топической или системной антибактериальной терапией при папуло-пустулезных акне тяжелой степени или узловато-кистозных акне [34]. Легкая степень угревой сыпи не является самостоятельным

показанием для применения КОК, но модифицирует индивидуальный выбор гормональных препаратов, назначаемых с противозачаточной целью. Жалобы на жирность кожи и угревую сыпь расцениваются как аргумент в пользу выбора КОК с антиандрогенным прогестином, в том числе дроспиреноном (Лея®) для женщин, нуждающихся в контрацепции и не имеющих противопоказаний к назначению КОК.

По сравнению с другими антиандрогенными прогестинами дроспиренон обладает преимуществом, особенно значимым в лечении эндокринопатий, сопровождающихся расстройствами метаболизма, таких как СПКЯ, — это антимицералокортикоидный эффект. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с избыточным весом или ожирением повышена. Данный феномен объясняется включением в деятельность РААС биологически активных веществ, синтезируемых адипоцитами висцерального жира: ангиотензин (прямое участие), свободные жирные кислоты и лептин (опосредованное участие). Больные СПКЯ часто имеют избыток висцерального жира и повышенную активность РААС. Аналогичная картина наблюдается и при других расстройствах, ассоциированных с ожирением. Женщины с андрогензависимыми дерматопатиями, чьи клинические портреты несут в себе черты метаболических расстройств, могут остановить свой выбор на КОК-ДРСП, поскольку антимицералокортикоидные свойства дроспиренона снижают активность РААС. Отчасти благодаря этому эффекту КОК-ДРСП отличаются оптимальным профилем контроля массы тела по сравнению с другими контрацептивными комбинациями [35].

Второй положительный эффект применения дроспиренонсодержащих КОК состоит в уменьшении выраженности предменструального синдрома (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР). Патогенез ПМС связывают с нарушением обмена и соотношений нейростероидов в головном моз-

гу, генез ПМДР — преимущественно с генетически обусловленной серотонинергической дисфункцией и, вероятно, аномальными уровнями других нейротрансмиттеров. Указанные нарушения возникают в ответ на колебания гормонов в пределах менструального цикла, а овуляция с сопутствующим ей пиковым выбросом овариальных стероидов становится триггером соответствующих симптомов. При подавлении овуляции симптомы регрессируют [36], что стало основанием для применения ее ингибиторов в терапии ПМС и ПМДР.

Диагностика ПМДР относится в большей степени к психиатрической, нежели к гинекологической практике, очевидно поэтому первой линией фармакотерапии ПМДР являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), назначаемые в низкой дозе и интермиттирующем режиме [37]. Если СИОЗС почему-либо непереносимы или оказались недостаточно эффективны в редукции симптомов, пациенткам рекомендуют анксиолитики или препараты, подавляющие овуляцию. Такая практика по сей день остается стандартом лечения больных ПМДР, несмотря на то, что СИОЗС не отвечают в полной мере требованиям к терапии данного состояния.

ПМДР возникает у женщин детородного возраста и является долговременным состоянием, в связи с чем переносимость терапии при длительном приеме и безопасность в отношении вероятной беременности рассматриваются как один из важнейших факторов ее приемлемости. Лекарственная группа СИОЗС имеет немало побочных эффектов, среди которых сексуальная дисфункция, бессонница, нервозность, усталость, головная боль и тошнота. КОК также не лишены побочных эффектов, и по данному признаку сравнение между группами дает условного равенства. Однако существуют и принципиальные отличия. Длительный прием СИОЗС нежелателен, к ним может возникнуть привыкание, КОК, напротив, рекомендуют использовать длитель-

но. Далее прием КОК не повышает связанные с беременностью риски и предохраняет от незапланированного зачатия, тогда как СИОЗС увеличивают риск пороков развития плода, поэтому их применение должно «прикрываться» надежной контрацепцией.

Терапия ПМС / ПМДР получила новый импульс при появлении дроспиренонсодержащих КОК. Этот прогестин IV поколения способен, с одной стороны, вмешиваться в процессы обмена нейромедиаторов в головном мозгу, действуя подобно метаболитам прогестерона, и, с другой, блокировать избыточную активность РААС на периферическом и центральном уровнях. Взаимодействие дроспиренона с рецепторами альдостерона по типу конкурентного ингибирования обеспечивает снижение активности РААС и уменьшение побочных реакций, связанных с задержкой жидкости.

Положительное влияние дроспиренонсодержащих КОК на физическое и психическое состояние [38] стало основой для активного изучения эффектов комбинации у женщин с предменструальными жалобами [39, 40]. Дальнейшие рандомизированные плацебо-контролируемые исследования подтвердили эффективность дроспиренонсодержащих КОК в лечении ПМС и ПМДР [41], а контрацептивы, содержащие дроспиренон, в том числе Лея®, получили дополнительное показание к применению.

Молочные железы довольно часто реагируют на прием КОК болезненным нагрубанием, но у больных ПМС, имеющих в виде одной из главных и самых распространенных жалоб масталгию, при использовании дроспиреноновых КОК отмечается существенное облегчение симптома. Такое поведение молочных желез можно объяснить различными механизмами происхождения масталгии при использовании КОК здоровыми женщинами и у больных ПМС. При ПМС основной причиной болезненного нагрубания молочных желез является задержка жидкости, вызванная эстрогензависимой активацией

РААС. Избыточная активность РААС может быть преодолена назначением дроспиренонсодержащих КОК, при этом микродозированный КОК в режиме «24 + 4» (Лея®) будет оптимальным выбором. Сокращение безгормонального интервала с 7 до 4 дней позволяет свести к минимуму колебания уровней гормонов и предотвратить возможное появление патологических симптомов в дни, когда женщина не принимает активные таблетки КОК.

Сокращение безгормонального интервала полезно также для профилактики рецидивов ретенционных кист яичников, особенно часто встречающихся в периоды нестабильного функционирования репродуктивной системы [42]. У женщин, нуждающихся в предохранении от беременности, подавление гонадотропной функции гипофиза с помощью КОК является патогенетически и клинически оправданной профилактикой нарушений фолликулогенеза и овуляции, лежащих в основе развития функциональных кист. Необходимость максимального воздействия на рост доминантного фолликула обуславливает целесообразность режима применения КОК «24 + 4» (Лея®).

Таким образом, лекарственные препараты группы комбинированных оральных контрацептивов представлены сегодня разнообразными вариациями доз, компонентов и режимов применения. Это позволяет делать персонализированный выбор для нужд женщины, желающей использовать эффективный и быстрообратимый способ предохранения от беременности. Выбор препарата, как и сам метод гормональной контрацепции, разумеется, нельзя навязывать. Применять или не применять тот или иной противозачаточный метод, то или иное контрацептивное средство, должна решить сама женщина. Врач, в свою очередь, обязан предоставить ей максимально полную информацию для того, чтобы этот выбор стал оптимальным решением, позволяющим планировать семью и получать дополнительную пользу для своего здоровья.

Список литературы

- Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception* 2013; 87(3): 319–330.
- Veljković M, Veljković S. The risk of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. *Med Pregl*. 2010; 63 (9–10): 657–661.
- Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2010; 127 (2): 442–451.
- Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception*. 2010; 82 (3): 221–229.
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013; 11 (1): 41–47.
- Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricodeau Ph, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016; 353: i2002.
- Mayeda ER, Torgal AH, Westhoff CL. Weight and Body Composition Changes During Oral Contraceptive Use in Obese and Normal Weight Women. *J Womens Health (Larchmt)* 2014 Jan 1; 23 (1): 38–43.
- Blum RW, Astone NM, Decker MR, et al. A conceptual framework for early adolescence: A platform for research. *Int J Adolesc Med Health* 2014; 26: 321e31.
- Anttila L, Bachmann G, Hernadi L, et al. Contraceptive efficacy of a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis of four open-label studies. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 155 (2): 180–182.
- Dinger J, Minh TD, Buttman N, et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 33–40.
- Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause* 2016; 23 (1): 183–191.
- Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT, Riis AH, Mikkelsen EM, Hatch EE. Volitional Determinants and Age-related Decline in Fecundability: A General Population Prospective Cohort Study in Denmark. *Fertil Steril*. 2013; 99 (7): 1958–1964.
- Holinka CF, Brinck M, Coelingh Bennink HJT. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flash model. *Climacteric* 2008; 11 (Suppl 1): 15–21.
- Coelingh Bennink HJT, Heegaard A-M, Visser M, Holinka CF, Christiansen C. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric* 2008; 11 (Suppl 1): 2–14.
- Kannis JA, Adams J, Borgström F, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008; 42 (1): 4–15.
- Allali F, Mansouri L, Abourazzak F, et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women. *BMC Women's Health*. 2009; 9: 31.
- Bonafede MM, Miller JD, Lukes AS et al. Retrospective database analysis of clinical outcomes and costs for treatment of abnormal uterine bleeding among women enrolled in US Medicaid programs. *Clin Econ Outcom Res* 2014; 6423–429.
- Che Y, Liu X, Zhang B, Cheng L. Oral contraception following abortion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (27): e3825.
- Mueck AO. Dinogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2011; 6 (1): 5–15.
- Practice Bulletin. Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *Obstet Gynecol* 2010; 15 (1): 206–218.
- 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.
- ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 176–185.
- ACOG. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion № 557. *Obstet Gynecol*. 2013; 121: 891–896.
- Munro MG, et al, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Intern J Gynecol Obstet* 2011; 113: 3–13. 33. SOGC. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women 2013; 35(5) (Suppl 1): 1–28.
- Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В. Применение марвелона в пролонгированном режиме в качестве противорецидивной терапии гиперпластических процессов эндометрия. *Акушерство и гинекология* 2007; 1: 53–57.
- Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27 (1): e8.
- Карахалис ЛЮ, Федорович ОК, Басина ИБ, Червонная ИЮ. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение. *Эффективная фармакотерапия*. 2009; 5: 18–24.
- Toxqui L, Perez-Granados AM, Blanco-Rojo R, et al. A simple and feasible questionnaire to estimate menstrual blood loss: relationship with hematological and gynecological parameters in young women. *BMC Women's Health* 2014; 14: 71.
- Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 4188–4198.
- Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2013; 212: 514.
- Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 139–47.
- Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22 (11): 1931–1943.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7: CD 004425.
- Рагимова ЗЭ, Каиль-Горячкина МВ. Междисциплинарные аспекты андроген-зависимой дерматопии (обзор литературы). *Consilium Medicum. Дерматология (прил.)* 2016; 3: 56–62.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27 (1): 13–24.
- Bäckström T, Haage D, Löfgren M, Johansson IM, et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience*. 2011; 191: 46–54.
- Brown J, O'Brien PMS, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD 001396.
- Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Invest* 2009; 29 (2): 73–78.
- Аганезова Н. В., Линде В. А. Клинический опыт применения комбинированного монофазного орального контрацептива с дроспиреноном при синдроме предменструального напряжения. *Пробл Репрод* 2008; 1: 66–72.
- Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med* 2008; 53 (suppl 9): 729–741.
- Breech LL, Braverman PK. Safety, efficacy, actions, and patient acceptability of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive pills in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Int J Womens Health*. 2009; 1: 85–95.
- Геворкян М. А., Манухина Е. И., Смирнова С. О., Кузнецова Е. М. Профилактика формирования функциональных кист (клиническая лекция). *Эффективная фармакотерапия*, 2015.
- Moreau C, Cleland K, Trussel J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception*. 2007; 76 (4): 267–272.



Тактика ведения пациенток с угрозой прерывания беременности раннего срока в условиях дневного стационара

О. И. Лосева, ассистент
Т. И. Прохорович, к.м.н., доцент
С. Н. Гайдуков, д.м.н., проф.

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

Tactics of management of patients with threat of early pregnancy termination in day hospital

O.I. Loseva, T.A. Prokhorovich, S.N. Gaidukov
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В настоящее время ранний срок беременности играет важную роль. Две трети выкидышей приходятся на начало беременности. Одной из причин самопроизвольных выкидышей является гормональная дисфункция, а именно недостаточность прогестерона. В связи с этим мы проследили течение беременности первого триместра у женщин с признаками угрожающего выкидыша и выявили, что эффективность применения интравaginaльных препаратов микронизированного прогестерона (Праджисан) в группе женщин, находящихся на лечении в условиях дневного стационара, выше по сравнению с пациентками, находящимися на стационарном лечении и получающими инъекции 1-процентного масляного раствора прогестерона.

Ключевые слова: угрожающий аборт, прогестерон, ретрохориальная гематома.

Summary

At present, early pregnancy plays an important role. Two-thirds of miscarriages occur at the beginning of pregnancy. One of the causes of spontaneous miscarriages is hormonal dysfunction, namely progesterone deficiency. In this regard, we followed the course of pregnancy first trimester in women with signs of threatened miscarriage and revealed that the efficacy of tableted drugs progesterone (antiseptic) in the group of women receiving treatment in the day hospital condition is higher compared to female patients receiving inpatient treatment and injection of 1% oil solution of progesterone.

Key words: threatening abortion, progesterone, retrochorial hematoma.

Введение

Беременность — это физиологическое состояние женщины, которое не является заболеванием. Нередко течение беременности осложняется сопутствующими соматическими и гинекологическими заболеваниями. Угрожающий выкидыш — одно из часто встречающихся осложнений беременности. Частота данной патологии в первом триместре очень велика и снижается с увеличением срока гестации. В настоящее время благодаря применению современных медицинских технологий выкидыш крайне редко угрожает жизни женщины и тяжелые последствия после него также невелики. Многие авторы считают, что угрожающий и (или) свершившийся выкидыш негативно влияет на состояние молодой женщины. При этом отрицательное влияние распространяется не только на репродуктивную систему, но и на психоэмоциональный

фон [4, 5]. К предрасполагающим факторам риска возникновения угрожающего аборта относят поздний репродуктивный возраст, наличие тяжелой соматической патологии, отягощенный гинекологический анамнез, а также злоупотребление алкоголем и курение. Обособленно в группе предрасполагающих факторов можно выделить состояние гормональной системы женщины. Нередко женщины с невынашиванием беременности имеют недостаточность одной из фаз менструального цикла. Прогестерон играет немаловажную роль в развитии беременности с самых ранних ее этапов. Также его роль крайне велика в подготовке организма женщины к наступлению беременности. Этот гормон подготавливает эндометрий к имплантации, снижает иммунный ответ организма матери на наполовину чужеродный плод, снижает сократительную функ-

цию матки. Выработка прогестерона происходит в желтом теле яичника, и при дисфункции последнего отмечается недостаточность прогестерона. Данная патология может оказывать свое влияние как в прекоцепционном периоде, так и в сроки беременности до 7–9 недель, когда плацента полностью еще не переняла на себя функцию продукции прогестерона. Поэтому назначение прогестерона в первые триместры беременности у пациенток с угрозой прерывания беременности или отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом играет особенно важную роль. Данное исследование оценивает существующие методы терапии угрозы потери беременности на ранних сроках.

Цель исследования: дать сравнительную характеристику результатам терапии угрожающего выки-



Счастье быть женщиной



Регистрационное удостоверение № ЛП-000698

Праджисан
прогестерон



**РЕАЛИЗУЕТ ВСЕ СВОЙСТВА
ЭНДОГЕННОГО ПРОГЕСТЕРОНА
ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
ДО 34 НЕДЕЛИ БЕРЕМЕННОСТИ¹⁻⁸**



Неизменный состав с момента регистрации¹

1. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Праджисан от 25.10.2016 www.grls.rosminzdrav.ru 2. При наличии показаний согласно инструкции по медицинскому применению. 3. Бруно Де Линьер Натуральный прогестерон и его особенности Российский Вестник Акушера гинеколога №3, 2003. 4. Nillius and Johansson, 1971, Norman et al, 1991, Archer et al, 1995, Artini et al, 1995). 5. Маклецова С.А., Курочкина И.О., Катаева О.А. «Роль ПИБФ и цитокинов в патогенезе преждевременных родов// Status Praesens, - M., 2014, № 7 с. 57-61. 6. Jiang et al., 1992 7. Rylance PB, Brincat M, Lafferty K, deTraford JC, Brincat S, Parsons V, et al. Natural progesterone and antihypertensive action. Br Med J 1985; 290: 13-14; Kind FA, Ciaccio LA, Benagiano G. Increasing oral bioavailability of progesterone by formulation. J Steroid Biochem 1978; 9: 83-84.8; Maxson WS, Hargrove JT Bioavailability of oral micronized progesterone. Fertil Steril 1985. 8. Радзинский В.Е., Ординец И.М., Побединская О.С., Алиева Э.А. «Контраверсии споткнувшейся беременности», «Status Praesens» 2014, № 1, стр. 25-31.

Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия)

Адрес: 117420, г. Москва, Проспект Мира, 119, строение 537/2.

Тел.: +7 (495) 234-51-70, факс: +7 (495) 234-56-19

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Таблица 1
Динамика объема ретрохориальной гематомы до терапии через семь дней

Показатели	Объем гематомы до терапии, мм ³	Объем гематомы через 7 дней после начала терапии, мм ³
1-я группа	270	96
2-я группа	230	менее 20

Таблица 2
Срок купирования симптомов угрожающего аборта в обследуемых группах

Клинические симптомы	1-я группа	2-я группа
Остановка кровянистых выделений из половых путей, дней	5–7	3–4
Купирование болевого симптома внизу живота, дней	7	5

дыша у женщин на ранних сроках беременности, получавших препараты прогестерона на стационарном лечении, и в условиях дневного стационара.

Материалы и методы

Нами проведен анализ анамнеза и течения беременности в первом триместре у 67 женщин. Все беременные находились на первом триместре беременности и имели признаки угрожающего аборта, а именно тянущие боли внизу живота, скудные кровянистые выделения из половых путей. Угроза выкидыша подтверждалась по данным ультразвукового исследования — наличие ретрохориальной гематомы разной локализации. Средний возраст пациенток составил 32 года. Обследуемые пациентки были разделены на две группы. Первая группа пациенток, состоящая из 33 пациенток, находилась на стационарном лечении и ежедневно получала внутримышечные инъекции 1,0 мл 1-процентного масляного раствора прогестерона. Вторую группу составили 34 пациентки, которые находились на амбулаторном наблюдении и принимали препарат

Праджисан по схеме: одна капсула (200 мг) два раза в день интравагинально. Отягощенный акушерский анамнез имели 43 (64,2%) пациентки, заболевания щитовидной железы — 13 (19,4%), заболевания выделительной системы — 10 (14,9%) пациенток.

Результаты

В первой группе пациенток, имеющих самопроизвольные выкидыши в анамнезе, было 13 (39,4%); пациенток, у которых беременность наступила с помощью ЭКО, — 9 (27,3%). Средний срок беременности в данной группе составлял 7 недель и 5 дней. Средний объем ретрохориальной гематомы по данным ультразвукового исследования составил 270 мм³ (табл. 1). Во второй группе самопроизвольные выкидыши в анамнезе имели 15 (44,1%) пациенток, беременность наступила с помощью ЭКО у 12 (35,3%). Средний срок беременности во второй группе составил 8 недель и 3 дня. Средний объем гематомы у пациенток второй группы составил 230 мм³. Самой распространенной локализацией гематомы у пациенток являлась область внутреннего зева.

В табл. 2 представлены сроки купирования симптомов угрожающего аборта. В первой группе отмечалось прекращение кровянистых выделений из половых путей в течение 5–7, во второй группе — в течение 3–4 дней. Тянущие боли внизу живота сохранялись в первой группе до семи, во второй группе — до пяти дней.

В симптоматической терапии нуждались 11 (16,4%) обследованных пациенток. 8 (24,2%) пациенток из первой группы нуждались в повторной госпитализации в течение 6–8 недель после выписки из стационара по поводу угрожающего выкидыша, а из второй — 3 (8,8%) пациентки.

Выводы

Таким образом, препараты прогестерона являются эффективным лечением угрозы выкидыша в первом триместре беременности. Назначение интравагинальных форм прогестерона на этапе амбулаторного лечения более эффективно по сравнению с 1-процентным масляным раствором прогестерона внутримышечно и снижает риск повторной госпитализации по поводу угрозы выкидыша. Интравагинальный прием препарата убирает травматический фактор внутримышечных инъекций и неблагоприятных последствий после них.

Список литературы

1. Hayfaa A. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (12) 2004.
2. Orhan Bukulmez, MD. Luteal phase defect: Myth or reality. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 31 (4): 727–44.
3. Rosenthal M. Sara. *The Second Trimester. The Gynecological Sourcebook. WebMD* (1999).
4. Wilcox A. L. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: Prospective study from general practice. *BMJ*. 1997 (7099): 32–4.
5. Wilcox A. L. et al. Risk Factors for Spontaneous Abortion in Early Symptomatic First-Trimester Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 2005 (5, Part 1): 993–9.



28 ноября 2018 г.

XXII Научно-практическая конференция «Акушерство и гинекология: актуальные и дискуссионные вопросы»

Место проведения: Москва, ул. Новый Арбат, д. 36, здание Правительства Москвы.

Профилактика и терапия гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией

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» Минздрава России, г. Москва

Prophylaxis and therapy of gestational complications associated with endothelial dysfunction

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Одной из главных причин привычного невынашивания беременности, преэклампсии, синдрома задержки развития плода, гипертензивных осложнений беременности является нарушение микроциркуляции и повышение внутрисосудистого свертывания крови. В свою очередь, микроциркуляторные нарушения становятся результатом действия нескольких патогенетических механизмов, среди которых большое значение заслуженно придается эндотелиальной дисфункции. В обзоре обсуждаются физиологические аспекты повышения свертывания крови во время беременности и вопросы патогенеза осложнений гестации с позиций нарушений функции эндотелия и повышения свертываемости крови. Освещаются заболевания и состояния, риск которых связан с эндотелиальной дисфункцией. Рассматриваются методы фармакотерапии, направленные на профилактику и лечение гестационных осложнений. Особое внимание уделяется лекарственному средству сулодексид — антикоагулянту, представителю семейства гликозаминогликанов, обладающему уникальным профилем преимущественного положительного влияния на функции эндотелия.

Ключевые слова: свертывание крови, эндотелий, тромбофилии, эндотелиальная дисфункция, осложнения беременности, антифосфолипидный синдром, привычное невынашивание беременности, преэклампсия, гликозаминогликаны, сулодексид.

Summary

One of the main causes of habitual miscarriage, preeclampsia, fetal development retardation, hypertensive complications of pregnancy is a violation of microcirculation and increased intravascular coagulation. In turn, microcirculatory disorders are the result of several pathogenetic mechanisms, among which great importance is given to endothelial dysfunction. The review discusses the physiological aspects of increasing blood coagulation during pregnancy and questions of the pathogenesis of complications of gestation from the standpoint of endothelial dysfunction and increased coagulability of the blood. Illuminates diseases and conditions, the risk of which is associated with endothelial dysfunction. Methods of pharmacotherapy aimed at the prevention and treatment of gestational complications are considered. Particular attention is paid to the drug sulodexide — anticoagulant, a representative of the glycosaminoglycan family, which has a unique profile of a predominantly positive effect on endothelial function.

Key words: blood clotting, endothelium, thrombophilia, endothelial dysfunction, complications of pregnancy, antiphospholipid syndrome, habitual miscarriage, preeclampsia, glycosaminoglycans, sulodexide.

Патология системы гемостаза играет важную роль в патогенезе акушерских и гинекологических заболеваний [1]. Физиологические особенности женской репродуктивной системы создают предпосылки для повышения прокоагуляционного потенциала с целью реализации ключевых моментов ее функционирования: овуляция, имплантация, беременность, роды. В ряде ситуаций баланс прокоагулянтных и противосвертывающих факторов может нарушиться и привести к негативным последствиям, обусловленным развитием тромбозов.

Кровь поддерживается в жидком состоянии благодаря действию нескольких факторов. Эндотелиальные клетки, выстилающие кровеносные сосуды, имеют отрицательный заряд и содержат на своей поверхности белки, обладающие антикоагулянтным действием, а постоянный ток крови

не позволяет образоваться сгустку в силу чисто механических причин. Следовательно, причиной образования тромба могут стать травма сосуда; изменение реологии крови; замедление скорости кровотока.

В контексте этих физиологических или патофизиологических причин становится очевидной значимость проблемы тромбообразования у женщин. Травма сосуда — естественное событие ключевых этапов процесса репродукции. Изменение реологических свойств крови — следствие повышения синтеза и секреции эстрогенов. Замедление скорости кровотока — неизбежный результат внешних, связанных с образом жизни, и эндогенных, обусловленных перестройкой гомеостаза, причин.

Беременность практически стирает грань между физиологическим и патофизиологическим со-

стоянием свертывания крови [1, 2]. Имплантация, инвазия трофобласта, развитие и функционирование плаценты являются процессами сложного эндотелиально-гемостазиологического взаимодействия с многоуровневой регуляцией, требующими перестройки свертывания крови для обеспечения каскада неизбежных в ответ на повреждение материнских тканей воспалительных реакций. К моменту родов система гемостаза должна быть готовой к быстрой остановке кровотечения, возникающего в результате отторжения плаценты. Ради этого при физиологической беременности начинает усиливаться прокоагулянтный потенциал, и данный процесс продолжается вплоть до родов.

Изменения регистрируются по следующим параметрам [3]: рост концентрации фибриногена;

Таблица 1
Функции эндотелия сосудов

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

*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.

увеличение содержания факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI; снижение уровней XIII фактора; снижение уровней антитромбина III (АТIII) и протеина S (PS). Число тромбоцитов во время беременности практически не меняется, но обнаруживается повышение их агрегационной способности. Начиная со II триместра беременности, нарастает существенное угнетение фибринолиза, связанное с повышением концентраций ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), который освобождается из эндотелиальных клеток, и PAI-2, синтезируемого плацентой. Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов, отражающее процесс образования фибрина, растет параллельно с повышением уровней фибриногена, начиная с восьми недель беременности. Со II триместра увеличивается эндотелиальная продукция фактора Виллебранда, тромбосана, эндотелина-1, тромбомодулина и фибронектина. Эти субстанции, обеспечивающие физиологические гиперкоагуляцию и гипифибринолиз во время беременности, создают дополнительные условия для развития тромбоза при генетической или приобретенной тромбофилии.

Патология, связанная с повышенной свертываемостью крови при беременности, неоднородна и представляет собой два взаимосвязанных комплекса проблем: венозный тромбоз и ассоциированные с тромбофилией осложнения гестации. Во время беременности тромбозы развиваются в 5,5 раза чаще, чем у небеременных женщин, а после

родов в 3–6 раз чаще, чем до родов [4]. В мире на каждую тысячу родов приходится 2–5 случаев тромботических осложнений. Наследственные и приобретенные аномалии системы гемостаза являются причиной нарушений нормального гестационного процесса в 70–75 % случаев. Такая ассоциированная с патологически повышенным свертыванием крови патология беременности включает привычное невынашивание беременности (ПНБ), преэклампсию, другие гипертензивные гестационные осложнения, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и синдром задержки развития плода (СЗРП).

Повышенная склонность к возникновению тромбозов сосудов, ишемий и инфарктов органов вследствие нарушения свойств крови и патологических сдвигов в системе гемостаза обозначается термином «тромбофилия». Клинически тромбофилии проявляются в виде тромботических осложнений — венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а именно тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также артериального тромбоза (инфаркт миокарда и инсульт). Во время беременности тромбофилии определяют риск гестационных осложнений, начиная с ПНБ, или синдрома потери плода вплоть до преэклампсии, ПОНРП и др.

Перечисленные осложнения имеют характерные особенности патогенеза и если, например, для ВТЭ ведущим фактором является тромбофилическая предрасположенность, то для артериального тромбоза необходимым условием становится структурное повреждение стенки сосуда

атеросклерозом, а для акушерских осложнений — эндотелиальная дисфункция [5].

Эндотелий — это внутренняя выстилка сосудов, выполняющая задачу поддержания нормальной структуры и функции сосуда, в том числе внутрисосудистого свертывания крови (табл. 1).

Антикоагулянтная и антитромботическая способность эндотелия обычно преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Но под действием повреждающих факторов фенотип эндотелиального слоя изменяется и проявляется его прокоагулянтная активность. Эндотелий повреждается в результате механической травмы сосуда, воздействия эндотоксинов и других компонентов клеточной стенки бактерий, провоспалительных цитокинов, иммунных комплексов, атерогенных стимулов, гомоцистеина и др. [6]. Отвечая на повреждение или активацию, эндотелиальные клетки экспрессируют гликопротеины экстрацеллюлярного матрикса с прокоагулянтной активностью. В условиях чрезмерного действия повреждающих факторов или тромбофилической предрасположенности этот ответ приобретает патологический характер и формирует эндотелиальную дисфункцию (эндотелиоз), создавая прокоагулянтный потенциал на поверхности эндотелия.

Значимыми показателями дисфункции сосудистой выстилки являются высокие уровни в крови эндотелина-1, фактора Виллебранда и тромбомодулина, которые синтезируются только в эндотелии. Одновременно нарушение целост-

ности гликокаликса эндотелиоцитов приводит к угнетению синтеза NO, участвующего в поддержании сосудистого тонуса и обладающего выраженными антиагрегантными свойствами, росту воспалительных реакций и адгезии тромбоцитов, дисрегуляции градиента осмотического давления и транспорта липидов [7]. Дисфункция эндотелия сопровождается расстройством регуляции сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, снижением синтеза антикоагулянтов, антиагрегантов, активаторов фибринолиза и дальнейшим повышением продукции эндотелиальным слоем тромбогенных факторов.

В развитии эндотелиоза большую роль играет нарушение инвазии трофобласта, затрудняющее физиологическую перестройку спиральных артерий и формирующее высокую чувствительность сосудистого русла плаценты к прокоагулянтным изменениям гемодинамики материнского организма, которая сохраняется на протяжении всей беременности. Нарушение целостности щеточной каймы ворсин хориона в результате повреждения эндотелиального покрова приводит к повреждению синцитиотрофобласта и дисфункции плаценты соответственно [8]. Воздействие неблагоприятных факторов на более глубокие структуры оголяет базальный слой и даже строму ворсин хориона / плаценты, обнажая коллаген, что обуславливает высвобождение прокоагулянтов и индукторов агрегации тромбоцитов (тромбоксан A_2 , тканевый фактор, коллаген), а также активацию фактора XII свертывания крови, который инициирует запуск внутреннего пути коагуляции в межворсинчатом пространстве.

Эндотелиопатия сопровождается снижением экспрессии важнейших естественных антикоагулянтов: С (PC), PS и АТIII. Недостаточный синтез PGI_2 в трофобласте, фетоплацентарном комплексе и пупочных артериях приводит к отложению фибрина и развитию эндотелиоза клубочков почек, а также синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). В таких условиях прогрессирует беременность

ведет к неизбежному нарушению плацентарной перфузии и формированию гестационных осложнений, клиническими проявлениями которых становятся первичная или вторичная фетоплацентарная недостаточность (ФПН), замершая беременность, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, преэклампсия, СЗРП, ПОНРП и др.

Примером гестационного эндотелиоза служит преэклампсия [5, 7], которая манифестирует во второй половине беременности, но закладывается в ее первые недели. Первичное звено патофизиологического каскада, приводящего к развитию этого тяжелого гестационного осложнения, формируется на уровне клеток и включает базовые нарушения их жизнедеятельности — дисфункцию митохондрий и нарушение клеточного дыхания [9, 10]. Несколько возможных причин эндотелиальной дисфункции рассматривают в связи с преэклампсией: неадекватное переключение иммунного ответа в момент имплантации, приводящее к неполной инвазии трофобласта и последующей ишемии плаценты; избыточная воспалительная реакция, связанная с развитием окислительного стресса; эндотелиоз, обусловленный экстрагенитальным заболеванием.

Преэклампсия характеризуется циркуляцией в крови множества маркеров активации эндотелия, включая сниженные уровни PGI_2 и NO, повышенные уровни эндотелина-1, клеточного фибронектина и тромбомодулина, высокую экспрессию молекул адгезии. В дисбалансе коагуляционного каскада важную роль играют ингибиторы фибринолиза, PAI-1 и PAI-2, уровни которых у беременных с преэклампсией повышены. Показательно, что уровни PAI, тромбомодулина и фибронектина четко коррелируют с тяжестью преэклампсии.

Прогноз осложнений беременности существенно отягощают связанные с эндотелиозом экстрагенитальные заболевания (сахарный диабет [СД], гипертоническая болезнь, аутоиммунные заболевания) и базовые патологические состояния, такие как гипергомоцистеинемия и врожденная или приобретенная тромбофилия [11].

Главным компонентом патогенеза во всех перечисленных случаях остается эндотелиальная дисфункция, приводящая к плацентарной недостаточности [12].

Эндотелиальную дисфункцию усугубляют врожденные тромбофилии [13]. Наиболее частой генетически обусловленной причиной тромбофилии в настоящее время считаются резистентность фактора V к активированному протеину С (APC-R) и мутация FV Leiden, которые связаны с увеличением образования тромбина. При беременности мутация FV Leiden повышает вероятность развития самопроизвольного выкидыша в I триместре, СЗРП, преэклампсии, ФПН. Не менее значимый фактор акушерских осложнений — полиморфизм гена протромбина, связанный с увеличением концентрации протромбина, тромбина и активацией коагуляционного каскада через образование факторов Va, VIIIa, XIa. Мутация гена протромбина увеличивает риск ПОНРП, преэклампсии, СЗРП в три раза, ПНБ — в два раза. Сочетание мутации FV Leiden с мутацией протромбина G20210A существенно повышает вероятность ранней преэклампсии и развития HELLP-синдрома [14]. Мутация 455Aβ гена фибриногена (fgb) обуславливает рост уровня фибриногена в крови и ведет к риску неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ПНБ и антенатальной гибели плода во II–III триместрах беременности. Полиморфизм гена PAI-1 приводит к недостаточности маточно-плацентарного фибринолитического контроля. Следствием этого становятся неудачи имплантации, ПНБ, преэклампсия, ПОНРП, СЗРП, антенатальная гибель плода. Существенную роль в развитии акушерских осложнений играют полиморфизмы генов фолатного цикла, ассоциированные с гипергомоцистеинемией.

Тромбофилии могут быть обусловлены нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза [13]. Синдром липких тромбоцитов встречается у пациенток с ПНБ. Полиморфизмы генов тромбоцитарных гликопротеинов играют роль в неудачах ЭКО, генезе синдрома по-

Таблица 2
Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома

Критерии	Условия
Клинические критерии	
Сосудистый тромбоз	1. Один или несколько клинических эпизодов артериального, венозного тромбозов или тромбозов мелких сосудов в любом органе. 2. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения, доплеровским исследованием или морфологически; поверхностные венозные тромбозы исключаются. 3. Морфологическое подтверждение тромбоза должно быть представлено без наличия значительных воспалительных изменений в стенке сосуда
Патология беременности	1. Один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода (подтвержденные УЗИ или патологоанатомическим исследованием) на сроках 10 и более недель беременности. 2. Один или более случаев преждевременных родов морфологически нормальным плодом до 34 недель беременности из-за тяжелой преэклампсии или эклампсии, а также выраженной ФПН. 3. Три и более последовательных случая спонтанных выкидышей до 10 недель с исключением анатомических дефектов матки, гормональных нарушений у матери и хромосомных аномалий плода
Лабораторные критерии	
Волчаночный антикоагулянт	Обнаружение волчаночного антикоагулянта в плазме крови в двух и более пробах с 12-недельным промежутком
Антикардиолипиновые антитела	Наличие в сыворотке IgG и (или) IgM-изотипов, в средних или высоких титрах, выявляемых не менее двух раз с интервалом 12 недель
Антитела к β_2 -GPI	Наличие антител к β_2 -GPI изотипов IgG и (или) IgM (в титрах, превышающих 99-й процентиль) в сыворотке или плазме крови в двух и более образцах с интервалом не менее 12 недель

тери плода, ПОНРП. Отмечена связь гомозиготной формы полиморфизма $\alpha 2807TT$ гена интегрина оболочки тромбоцитов $\alpha\beta 1$ с ранними эмбриональными потерями, неудачами ЭКО, ПОНРП и преэклампсией. Полиморфизм гена тромбоцитарного гликопротеина Ib (GPIb), субъединицы тромбоцитарного рецептора неинтегринового типа встречается у пациенток с синдромом потери плода. Высокая частота мутации гена тромбоцитарного рецептора GPIIIa, способствующая ранним микроциркуляторным нарушениям, выявлена при обследовании пациенток с ПОНРП и преэклампсией, а также у женщин с синдромом потери плода.

Исследование крови на полиморфизм генов системы гемостаза не применяется как рутинный метод обследования и назначается при наличии показаний [15]. Несмотря на отсутствие консенсуса по данному вопросу, поводом для обследования в акушерско-гинекологической практике можно считать следующие заболевания или состояния: ПНБ, потеря беременности во II триместре и СЗРП неясной этиологии; тяжелая преэклампсия и другие гипертензивные осложнения, ставшие причиной досрочного родоразрешения; повторные неудачи ЭКО по причине отсутствия имплантации.

Самой частой приобретенной тромбофилией, представляющей серьезную угрозу беременности, является антифосфолипидный синдром (АФС), в основе которого лежит эндотелиальное повреждение, вызванное аутоиммунной реакцией на фосфолипиды плаценты [16]. Первичный АФС возникает вне проявлений иммунного заболевания, вторичный — осложняет течение системных аутоиммунных заболеваний или развивается на фоне персистирующей инфекции. Среди пациенток с ПНБ АФС встречается у 27–42 %, причем без проведения лечения гибель эмбриона или плода наблюдается у 85–90 % женщин [17].

АФС представляет собой симптомокомплекс, сочетающий ряд клинических и лабораторных признаков, диагноз устанавливается при наличии как минимум одного клинического и одного лабораторного критерия [18] (табл. 2).

Первоначальный комплекс обследования при подозрении на АФС включает анализ на антифосфолипидные антитела (АФА) и волчаночный антикоагулянт (ВА), но если тесты серонегативны, а клинические симптомы присутствуют, пациенты должны быть обследованы на наличие антител к кофакторам β_2 -GPI, протромбину, аннексину V, протеину С и др.

Клинические проявления АФС возникают в результате нарушения микроциркуляции, гемостаза и патологии сосудистой стенки, формируясь с момента зачатия. Помимо тромботических эффектов АФА, в патогенезе осложнений принимают участие индуцированные АФА изменения адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона, нарушение слияния синцития, снижение глубины инвазии трофобласта и подавление продукции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

Тромботические эффекты объясняются воздействием антител на эндотелий сосудов, формированием приобретенного дефицита PS и PC, развитием APC-R, нарушением «аннексинного щита» [19]. Дифференцировка трофобласта сопровождается выработкой естественного антикоагулянта аннексина V, который покрывает фосфолипиды трофобласта, оказывая местный антикоагулянтный эффект и препятствуя тромбообразованию во время беременности. В присутствии β_2 -GPI АФА нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V путем блокирования транспорта и удаления белка с поверхности трофобласта с его последующим протеолитическим разрушением. Исчезновение аннексина V с клеточной поверхности ускоряет коагуляцию плазмы крови.

Причины гестационных нарушений при АФС включают подавление продукции эндогенного интерлейкина-3 (IL-3), препятствующего гипоплазии плаценты и развитию ФПН. Ряд исследований показали, что прерывание беременности может быть вызвано плацентарным воспалением, ассоциированным с АФС [20], а провоспалительный статус сопровождается деструкцией эндотелия.

Результатом перечисленных изменений в ранние сроки беременности становится гиперкоагуляция, нарушающая нормальные процессы имплантации и формирования плаценты, что ведет к неудачам ЭКО, невынашиванию беременности, ранней ФПН и аномалиям роста и развития эмбриона и плода. Прогрессирование беременности у женщин с АФС усугубляет дистрофические и некротические процессы в плаценте, повышенное тромбообразование и инфаркты, приводя к преэклампсии, ПОНРП, СЗРП и антенатальной гибели плода [17].

Осложнения, связанные с тромбофилией или эндотелиозом, можно предотвратить назначением препаратов, нормализующих функции эндотелия, а также коагуляционное и тромбоцитарное звенья гемостаза. Это прямые и непрямые антикоагулянты, антиагреганты и средства, оказывающие опосредованный эффект, например, глюкокортикоиды, витамины группы В и др.

Из антиагрегантов в акушерской практике наиболее широко применяются ацетилсалициловая кислота и дипиридамо́л. Низкие дозы ацетилсалицилата (80–100 мг) способствуют высвобождению эндотелием PGI_2 , ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов и эндотелиоцитов, подавляют образование тромбоксана A_2 — мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции [21]. Применение аспирина остается единственно возможной профилактикой инсультов и инфарктов у беременных женщин с синдромом липких тромбоцитов. Главным недостатком терапии с помощью ацетилсалициловой кислоты является резистентность тромбоцитов к аспирину у 10–38 % лиц в популяции. Побочные реакции

включают эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, «аспириновую астму», развитие тромбоцитопении, геморрагические осложнения у матери и плода, тенденцию к перенашиванию беременности.

С целью профилактики избыточной агрегации применяют также ингибитор фосфодиэстеразы дипиридамо́л (суточная доза 75 мг в три приема), прием которого приводит к росту концентрации плазменного аденозина и подавлению функции тромбоцитов [21].

Ацетилсалициловая кислота и дипиридамо́л, как монотерапия, не обладают достаточным противотромботическим эффектом и используются в качестве дополнительного средства в комплексной антитромботической профилактике. У пациенток с АФС число благополучных исходов беременностей без фармакологического вмешательства не превышает 10 %, в случае применения низких доз аспирина увеличивается до 40 %, а при комбинации низких доз аспирина и прямых антикоагулянтов достигает максимальных 70 %.

Прямые антикоагулянты представлены гликозаминогликанами — веществами, синтезируемыми в эндотелии и регулируемыми его функциями и тромбообразованием [22]. Гликозаминогликаны поддерживают отрицательный заряд сосудистой стенки, ее селективную проницаемость, регулируют водный обмен, почечную фильтрацию, защищают эндотелий от повреждения и действия токсических веществ, восстанавливают поврежденный эндотелий. Эффекты в отношении гемостаза связаны с экспрессией тканевого активатора плазминогена и липолитического фермента, активацией процессов фибринолиза. В циркулирующей крови гликозаминогликаны оказывают сильнейшее антитромботическое действие, модулируют процессы пролиферации и заживления, восстанавливают проходимость сосудов.

Несколько молекул натурального и синтетического происхождения составляют семейство гликозаминогликанов [13, 23]. Нефракционированный гепарин (НФГ) по механизму дей-

ствия является прямым ингибитором тромбина. Антитромботическое действие НФГ достигается благодаря тому, что в комплексе с АТIII он ускоряет инактивацию тромбина, фактора Ха и в меньшей степени факторов XIIa, XIa и IXa. Но НФГ вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению [24], а длительное использование способствует развитию остеопороза и истощению АТIII и, как следствие, развитию гиперкоагуляции и тромбоза.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получают путем деполимеризации НФГ. Этот вид терапии действует преимущественно на фактор Ха, мало влияя на фактор IIa, поэтому эффект НМГ более выражен, а требуемая доза меньше по сравнению с НФГ. НМГ значительно реже вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению, имеют высокую биодоступность (85 против 30 % у НФГ), быстро всасываются при подкожном введении, длительно действуют, обладают более предсказуемым антикоагулянтным эффектом [13, 25]. Различия химической структуры, методов получения, периода полураспада, специфики действия не позволяют считать НМГ взаимозаменяемыми средствами, и фармакологический профиль каждого препарата рассматривается отдельно. В России зарегистрированы далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, бемипарин натрия, парнапарин натрия. В отсутствие прямых сравнительных исследований о преимуществах одного НМГ над другим могут служить данные сетевого мета-анализа [26].

Дефицит PC, PS, одна из двух мутаций гена протромбина, APC-R и мутация FV Leiden, установленные у женщины, планирующей беременность, являются ввиду высокого риска ВТЭ и гестационных осложнений показанием к назначению НМГ в профилактических дозах на протяжении всей беременности и в течение 2–3 месяцев после родов. Беременные с врожденной недостаточностью АТIII также нуждаются в длительной профилактике тромбозов с помощью НМГ, но терапия будет эффективна только при периодических инфузиях концентрата АТIII.

Назначение НМГ перечисленным категориям пациентов осуществляется гематологом.

Семейство гликозаминогликанов включает еще одну молекулу натурального происхождения, отличающуюся от гепаринов более выраженным действием на эндотелий — это прямой антикоагулянт сулодексид (Вессел Дуэ Ф®) [27]. Сулодексид является биологическим продуктом, получаемым из слизистой оболочки тонкого кишечника животных, и представляет собой естественную смесь гликозамингликанов из 80-процентного быстродвижущей гепариноподобной фракции с высокой аффинностью к АТIII и 20-процентного дерматана сульфата с аффинностью к кофактору гепарина II. Состав препарата обуславливает его значительное отличие от НМГ.

Сулодексид обладает двойным антикоагулянтным эффектом. Быстродвижущая гепариноподобная фракция слабо взаимодействуя посредством антитромбина III с фактором Па сильнее и дольше ингибирует фактор Ха и, следовательно, обеспечивает высокий профиль безопасности. Дерматановая фракция, благодаря высокой степени связывания с кофактором гепарина II, ингибирует фибрин-ассоциированный тромбин, обеспечивая антикоагулянтное действие в зоне формирующегося тромба, что является преимуществом по сравнению с системным действием гепаринов. Уникальный состав и механизм действия сулодексида позволяют достигать выраженный антитромботический эффект при низком риске развития кровотечения. Механизм действия сулодексида связан также со стимуляцией синтеза и секреции PGI₁, снижением уровня фибриногена в плазме крови, повышением уровня тканевого активатора пламиногена и снижением содержания PAI-1. Выраженная фибринолитическая активность сулодексида обусловлена сочетанием ингибирующего действия на PAI-1 с широким спектром биологических эффектов на различные звенья системы гемостаза [28]. Лекарственное средство способствует восстановлению функции и тромборезистентного потенциала эндотелия и стенок ми-

крососудов, воздействует на реологические свойства крови (снижение вязкости), усиливает экспрессию фермента липопротеин-липазы, снижая тем самым уровень липидов в крови.

Сулодексид (Вессел Дуэ Ф®) характеризуется высокой степенью тропности к эндотелию сосудов (90% его абсорбируется именно там) и оказывает антитромботический, профибринолитический, антикоагулянтный и вазопротективный эффекты. Использование Вессел Дуэ Ф® сопровождалось значительным снижением агрегационной функции тромбоцитов, уровнями маркеров эндотелиальной дисфункции — фактора Виллебранда и циркулирующих эндотелиоцитов. Сулодексид применяется в качестве компонента комплексной терапии при различной кардиоваскулярной патологии (прямое показание) [28], а также нарушениях гемостаза у пациенток с тромбофилией, синдромом потери плода и для профилактики и лечения ФПН у пациенток с АФС.

Особенностью и преимуществом сулодексида является его действие на эндотелий, более выраженное по сравнению с НМГ или антиагрегантами [29]. Причем протекция эндотелия осуществляется независимо от антитромботических влияний с помощью восстановления поврежденного гликокаликса и внутриклеточного матрикса, а также антипролиферативного, противовоспалительного, антиоксидантного, антипротеолитического и антиишемического эффектов [28]. Эффект вазопротекции связан также со способностью сулодексида 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 [30, 31].

Экспериментальные исследования показали положительное влияние сулодексида на гликокаликс, и этот эффект рассматривается как один из механизмов ангиопротекции у пациентов с СД [32–34]. Имеются данные об антиоксидантном действии препарата [35].

Эффекты сулодексида изучались на модели экспериментальной преэклампсии, которая характеризуется дисфункцией митохондрий и нарушением процесса окислительного фосфорилирования [36]. Результаты исследования показали, что сулодексид в отличие от препарата сравнения улучшал процессы окислительного фосфорилирования и увеличивал функциональную активность митохондрий. Эти эффекты могут иметь клиническое значение в контексте профилактики акушерских осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией.

Накоплены данные по применению сулодексида в акушерской практике [37]. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании изучалась возможность профилактики осложнений со стороны плода у женщин с гестационной артериальной гипертензией [38]. Пациенты опытной группы с гестационной гипертензией, впервые появившейся во время настоящей беременности, получали сулодексид (Вессел Дуэ Ф®) в дозе 250 ЛЕ дважды в сутки внутрь на протяжении 25–30 дней в комплексе с традиционным антигипертензивным лечением. Для контроля терапии применяли определение маркера эндотелиальной дисфункции — фактора Виллебранда, ультразвуковое исследование (УЗИ), доплерографию, кардиотокографию. Результаты исследования показали, что, несмотря на проведение антигипертензивной терапии, течение гестационной гипертензии во второй половине беременности сопровождалось повышением уровней фактора Виллебранда и нарушениями гемодинамики IА-степени, признаками ФПН и развитием СЗРП у 30–60% женщин [38]. При включении в схему терапии сулодексида признаки ФПН характеризовались меньшей частотой и степенью выраженности: уровни фактора Виллебранда были в два раза ниже, а симптомы ФПН и СЗРП встречались существенно реже (7–23%). Коррекция дисфункции эндотелия с помощью сулодексида снижала относительный риск ФПН на 63%, и это является достаточным основанием для включения данного лекарственного средства в комплексную терапию гестационной гипертензии с целью профилактики ее осложнений.

Сулодексид является эффективным средством патогенетического воздействия на процессы эндотелиального повреждения при высоком риске преэклампсии. Назначение препарата со II триместра у беременных с соматической патологией, предрасполагающей к преэклампсии, позволяет снизить частоту ее тяжелых форм, развития ФПН, пролонгировать беременность и улучшать перинатальные исходы. Авторы недавнего мета-анализа показали, что сулодексид статистически значимо снижает уровни АД у пациентов с гипертензией, а также отметили его способность уменьшать альбуминурию / протеинурию [39].

Применение препарата у беременных с СД первого типа приводило к снижению повышенной агрегационной функции тромбоцитов, уменьшению уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, в том числе фактора Виллебранда, числа циркулирующих эндотелиоцитов. У беременных с СД или хроническим пиелонефритом сулодексид эффективнее уменьшал проявления и тяжесть преэклампсии, чем НМГ, что можно объяснить подавлением свертывающей способности крови в основном по внешнему, эндотелийзависимому пути, тогда как НМГ снижают свертывающую способность крови преимущественно по внутреннему пути.

Оригинальный сулодексид Вессел Дуэ Ф® выпускается в двух лекарственных формах: ампулы 2 мл раствора, содержащие по 600 ЛЕ, и капсулы по 250 ЛЕ (ЛЕ — липосемические единицы — единицы высвобождения лигнопротеинлипазы). Для профилактики преэклампсии у беременных с соматической патологией (гипертоническая болезнь, СД, хронический пиелонефрит) рекомендуется назначение сулодексида в капсулах по 250 ЛЕ 2–3 раза в день в течение 3–4 недель несколькими курсами, оптимально — в 14, 20 и 30 недель беременности [40]. Терапия преэклампсии в составе комплексного лечения подразумевает на первом этапе внутримышечное введение препарата, 600 ЛЕ в сутки, с переходом на втором этапе на пероральный прием по 250 ЛЕ (в капсулах) дважды в день. Длительность терапии зависит от динамики клинических проявлений.

Из отягощающих беременность факторов следует упомянуть гипертиреозидизм, для которого характерна хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, проявляющаяся в виде субклинической формы ДВС-синдрома [41]. Эффекты применения сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозидизмом, осложненным гипергомоцистеинемией, были связаны с достоверным изменением показателей всех звеньев гемостаза, отражающих нормализацию общего коагуляционного потенциала и фибринолитической системы. Снижение активности внутрисосудистого свертывания крови и агрегации тромбоцитов сопровождалось падением уровня гомоцистеина. Клинические показатели эффективности терапии выражались в устранении симптомов угрозы прерывания беременности [41].

Вессел Дуэ Ф® можно применять в комплексе профилактики осложнений АФС — невынашивания беременности, преэклампсии, СЗРП и др. Второе профилактическое направление состоит в использовании сулодексида в программах ВРТ. Гормональная нагрузка в процессе стимуляции суперовуляции превышает физиологические пределы, поэтому риск тромбоэмболических осложнений в таких циклах существенно растет. При наличии дополнительных тромбофилических факторов следует предусмотреть превентивное назначение антикоагулянтов. В развитии осложнений ВРТ, в том числе синдрома гиперстимуляции яичников, а также в неудачах имплантации, решающая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции [42], следовательно, применение сулодексида более предпочтительно по сравнению с НМГ.

При необходимости антитромботической профилактики у женщин, уже имевших эпизод ВТЭ в анамнезе или входящих в группу высокого риска тромбоза, в схемы терапии также включается сулодексид. Его существенное преимущество по сравнению с НФГ и НМГ состоит в возможности орального применения: сулодексид отличается от гепаринов высокой биодоступностью и эффективен при

приеме внутрь. Сулодексид характеризуется более длительным периодом полувыведения и меньшим риском кровотечения. Применение сулодексида после окончания антикоагулянтной терапии по поводу ВТЭ позволяет существенно снизить риск повторных тромбозов без риска кровотечений [43]. Использование препарата в течение беременности снижает риск тромбозов и потери беременности без повышения риска кровотечений, в том числе во время родов. Ряд работ показали отсутствие тератогенного эффекта сулодексида, что позволяет применять его на ранних сроках беременности.

Таким образом, доказанная клиническая эффективность применения сулодексида с целью коррекции дисфункции эндотелия и профилактики тромбозов делает его перспективным средством для использования в акушерской практике среди пациентов с хроническими заболеваниями (артериальная гипертензия, СД, ожирение и др.), аутоиммунной патологией, тромбофилиями и связанными с ними осложнениями беременности (гестационный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, ПНБ, СЗРП). Развитие перечисленных осложнений свидетельствует о наличии у женщины ранней эндотелиальной дисфункции и (или) латентного сосудистого заболевания (микрососудистых или гемостатических нарушений), и (или) метаболического расстройства. Акушерские осложнения в настоящее время относят к гендер-специфичным факторам кардиометаболического риска у женщин [44], следовательно, расширение применения сулодексида (Вессел Дуэ Ф®) как терапии первой линии гестационных осложнений, обусловленных эндотелиальной дисфункцией и тромбофилической предрасположенностью, может также стать основой профилактики кардиоваскулярной заболеваемости.

Таким образом, рациональное применение антитромботической терапии среди женщин с высоким риском акушерских осложнений может существенно улучшить исходы беременности для матери и новорожденного. Сулодексид в ряду антитромботической терапии занимает особое место. Поскольку основным фактором патогенеза невынашивания беременности

и «больших» акушерских синдромов является эндотелиальная дисфункция, нормализация состояния эндотелия препаратом, прицельно направленным на этот орган, помогает решить значимые клинические задачи акушерства и гинекологии.

Список литературы

- Макашария А. Д., Бреннер Б., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. Системный венозный и артериальный тромбоэмболизм в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА, 2016: 1008 с.
- Struble E, Harrouk W, DeFelice A, Tesfariam B. Nonclinical Aspects of Venous Thrombosis in Pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015; 105 (3): 190–200.
- Han L, Liu X, Li H, et al. Blood Coagulation Parameters and Platelet Indices: Changes in Normal and Preeclamptic Pregnancies and Predictive Values for Preeclampsia. *PLoS ONE*. 2014; 9 (12): e114488.
- Virkus RA, Lokkegaard EC, Bergholt T, Mogenssen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard W. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106 (2): 304–309.
- Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol* 2016; 77: 361–431.
- Daiber A, Steven S, Weber A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017; 174 (12): 1591–1619.
- Gandley RE, Althouse A, Jeyabalan A, et al. Low Soluble Syndecan-1 Precedes Preeclampsia *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157608.
- Garrido-Gomez T, Ona K, Kapidzic M, et al. Severe pre-eclampsia is associated with alterations in cytotrophoblasts of the smooth chorion. *Development* 2017; 144 (5): 767–777.
- 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.
- Макаров О. В., Волкова Е. В., Винокурова И. Н., Джохадзе Л. С. Лечение артериальной гипертензии у беременных. Проблемы репродукции. 2011; 6: 87–92.
- Heimrath J, Paprocka M, Czekański 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): 353–356.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl): e691S–e736S.
- Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic Aspects of Preeclampsia and the HELLP Syndrome. *J Preg* 2014; 2014: 910751.
- Ormesher L, Simcox LE, Tower C, Greer IA. "To test or not to test", the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstet Med* 2017; 10 (2): 61–66.
- Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2015; 2015: 53–60.
- Di Prima FAF, Valenti O, Hyseni E, et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med*. 2011; 5 (2): 41–53.
- Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. An Approach to Differential Diagnosis of Antiphospholipid Antibody Syndrome and Related Conditions. *Sci World J* 2014; 2014: 341342.
- Willis R, Pierangeli SS. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Auto Immun Highlights*. 2011; 2 (2): 35–52.
- Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR 4/MyD 88 pathway. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62 (2): 96–111.
- Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management — An Insight into Future Approaches. *J Immunol Res* 2015; 2015: 951424.
- Adage T, Piccinini A-M, Falsone A, et al. Structure-based design of decoy chemokines as a way to explore the pharmacological potential of glycosaminoglycans. *Br J Pharmacol* 2012; 167 (6): 1195–1205.
- Smythe MA, Prizola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 165–186.
- Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017; 129 (21): 2864–2872.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ, Samama MM. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl): e24S–e43S.
- Морозов К. М., Колбин А. С., Галанкин Т. Л. Сетевой мета-анализ эффективности применения парнапарина для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018; 1: 31–39.
- Hoppenssteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014; 33 (3): 229–235.
- Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 8: 49–65.
- Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014; 33 (3): 243–254.
- Karthikeyan VJ, Lip GY. Endothelial damage / dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front Biosci. (Elite Ed)*. 2011; 1 (3): 1100–1108.
- LaMarca B. Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. *Minerva Ginecol* 2012; 64 (4): 309–320.
- Li T, Liu X, Zhao Z, et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget* 2017; 8(53): 91350–91361.
- Eskens BJM, Vink H, VanTeeffelen. Improvement of Insulin Resistance in Diet-Induced Obese Mice by Sulodexide, an Endothelial Glycocalyx Mimetic. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 2 (2): 1027.
- Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53 (12): 2646–2655.
- 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.
- 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; 62 (5): 572–576.
- Мондоева С. С., Суханова Г. А., Подзолкова Н. М. Применение сулодексида в акушерской практике: обзор литературы. Проблемы репродукции 2008; 2: 73–76.
- Федоренко А. В., Дикке Г. Б. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. *Фарматека* 2015; 3.
- Olde Engberink RH, Rorije NM, Lambers Heerspink HJ, et al. The blood pressure lowering potential of sulodexide — a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80 (6): 1245–1253.
- Мозговая Е. В., Аржанова О. Н. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза. Методические рекомендации. СПб: Издательство Н-Л, 2008; 43с.
- Щербakov А. Ю., Меликова Т. А. Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистемии. *Патология*. 2017; 14 (39): 57–56.
- Gerotziakas GT, Van Dreden P, Mathieu d'Argent E, et al. Impact of blood hypercoagulability on in vitro fertilization outcomes: a prospective longitudinal observational study. *Thromb J* 2017; 15: 9.
- Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015; 132 (20): 1891–1897.
- Mosca L, Benjamin EJ, 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): 1243–1262.



Лечение нарушений мочеиспускания в послеродовом периоде

Е. В. Тихомирова, к.м.н., с.н.с.

В. Е. Балан, д.м.н., проф., рук. поликлинического отделения

В. И. Краснополянский, д.м.н., проф., акад. РАН, президент

В. В. Овчинникова, к.м.н., н.с.

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

Treatment of micturition disorders in postpartum period

E. V. Tikhomirova, V. E. Balan, V. I. Krasnopolsky, V. V. Ovchinnikova

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

Резюме

Довольно часто недержание мочи возникает в послеродовом периоде, что крайне отрицательно влияет на качество жизни. Медикаментозная терапия имеет ограничения у кормящих матерей. Помимо медикаментозной и хирургической коррекции этого заболевания существует еще метод тренировки мышц тазового дна с помощью биологической обратной связи. Материалы и методы. В исследование были включены 42 пациентки с нарушениями мочеиспускания в послеродовом периоде, которым проводилась терапия биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна. Пациенткам, закончившим лактацию при выявлении гиперактивности детрузора, назначался солифенацин 5–10 мг. Результаты. Улучшение состояния отметили 39 (92,9%) пациенток. Отмечено увеличение среднего максимального внутриуретрального давления (P_{ure}) с $54,6 \pm 4,2$ до $72,3 \pm 7,6$. Кашлевая проба — отрицательная. Анализ визуальных аналоговых шкал продемонстрировал улучшение с $42,44 \pm 7,39$ до $81,7 \pm 8,29$ мм (на 49%). Выводы. Эффективность терапии с применением метода биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна и медикаментозной терапией составила 83,3%.

Ключевые слова: послеродовый период, стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевого пузырь, лечение, метод биологической обратной связи, электростимуляция мышц тазового дна.

Summary

The incontinence often occurs in the postpartum period, negatively affecting women's quality of life. In addition to medical and surgical correction of this disease, there is a method of training the muscles of the pelvic floor with the help of biofeedback. Materials and methods. The study included 42 patients with micturition disorders in the puerperium, who were treated with biofeedback in combination with electrostimulation of the pelvic floor muscles, and 5 mg of solifenacin in OAB. Results. 39 (92.9%) patients noted health improvement. The average maximum intraurethral pressure (P_{ure}) increased from 54.6 ± 4.2 to 72.3 ± 7.6 . The cough test was negative. Analysis of visual analogue scales showed an improvement from 42.44 ± 7.39 to 81.7 ± 8.29 mm (an improvement of 49%). Conclusions. The effectiveness of the biofeedback method in combination with electrostimulation of the pelvic floor muscles and medicine therapy was 83.3%.

Key words: postpartum period, stress urinary incontinence, hyperactive bladder, treatment, biofeedback, electrostimulation of pelvic floor muscles

Введение

Нарушения мочеиспускания в послеродовом периоде встречаются у 23,5% женщин [1]. Согласно данным зарубежных коллег распространенность симптомов недержания мочи среди женщин моложе 50 лет в США достигает 37%, в Европе — 26%, Англии — 29%, странах восточного региона (Сингапур, Пакистан, Тунис) — 20%, в России — 38% [2, 3]. По данным Ковалевой Л. А., частота нарушений мочеиспускания после родов составляет 15,7%. Анализ полученных авторами данных показал: в структуре нарушений мочеиспускания во время беременности доминируют симптомы ГМП (69,8%), смешанное НМ встречается в 2,6 раза реже (27,2%), а на долю чистой формы стрессового НМ приходится лишь 3% случаев [4].

Недержание мочи крайне отрицательно влияет на качество жизни женщин. К факторам риска развития этой патологии относятся генетический и расовый, культурологические особенности, анатомические особенности, дисплазия соединительной ткани. К провоцирующим факторам — роды, хирургические вмешательства, повреждение тазовых нервов и (или) мышц [5, 6].

Влияние метода родоразрешения на развитие недержания мочи широко обсуждается в литературе. До недавнего времени считалось, что после родов через естественные родовые пути частота нарушений мочеиспускания выше, чем после кесарева сечения. Однако последние исследования показали, что кесарево сечение уменьшает риск развития только стрессового недержания мочи в по-

слеродовом периоде, но не императивного и смешанного недержания мочи. Кроме того, на развитие нарушений мочеиспускания оказывают влияние на количество родов и оперативные роды через естественные родовые пути [7, 8, 9, 10, 11].

В мире существуют множество способов лечения данного заболевания: поведенческая терапия, тренировки мышц тазового дна с помощью специальных устройств (влагалищные конусы), портативные приборы (Femiscan, Myself), а также медикаментозная терапия и хирургическая коррекция [13, 14, 15, 16, 21, 22].

Особого внимания заслуживает метод биологической обратной связи (БОС), информация о котором впервые была опубликована в 1951 году. Для проведения процедуры использовался простой наполненный воз-

Таблица 1
Оценка показателей цистометрии наполнения (n = 42)

Наименование показателя цистометрии наполнения	Среднее значение
Объем при позыве (мл)	74,8 ± 23,9
Максимальный объем (мл)	189,7 ± 37,7
Детрузорное давление среднее (см вод. ст.)	8,4 ± 3,3
Подтекание мочи при выполнении кашлевой пробы, случаев (%)	29,2 ± 1,3
Подтекание мочи при детрузорной гиперактивности, случаев (%)	13,9 ± 2,5
Подтекание мочи при выполнении пробы Вальсальвы, случаев (%)	9,4 ± 3,7

Таблица 2
Оценка показателей профилометрии уретры (n = 42)

Показатель значения при профилометрии уретры	Среднее значение
Максимальное уретральное давление (см вод. ст.)	54,6 ± 4,2
Максимальное уретральное давление закрытия (см вод. ст.)	41,3 ± 3,1
Длина уретры (см)	4,5 ± 0,8

духом перинеометр, который отображал повышение влагалищного давления при сокращении мышц тазового дна [17].

За последние десятилетия метод претерпел значительные изменения и широко применяется в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна и медикаментозной терапией [14].

Материалы и методы

В поликлиническом отделении МОНИИАГ обследованы 210 женщин через три месяца после родоразрешения через естественные родовые пути.

После проведенного обследования стрессовое недержание мочи выявлено у 14 (6,7%) женщин, гиперактивный мочевого пузыря — у 12 (5,7%) пациенток и смешанная форма недержания мочи выявлена у 9 (4,3%) женщин, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипотоническому типу выявлена у 7 (3,3%) пациенток. Для лечения нарушений мочеиспускания в послеродовом периоде назначалась терапия биологической обратной связью в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна. При выявлении гиперактивности детрузора неактивирующим пациенткам применялась медикаментозная терапия (солифенацин 5–10 мг утром). В исследование были включены 42 пациентки от 24 до 45 лет, средний возраст которых составил 33,0 ± 7,6 года. Критерием

включения в исследование являлось наличие симптомов нарушений мочеиспускания (поллакиурия, ноктурия, недержание мочи, стрессовое или императивное, гипотония мочевого пузыря), подтвержденных результатами комплексного уродинамического исследования.

Критериями исключения являлись выраженный пролапс органов малого таза, симптоматическая инфекция нижних мочевых путей, неврологические заболевания.

Первичное обследование включало, помимо сбора анамнеза, субъективные методы оценки: опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни (ICIQ-SF) (приложение 1), дневник мочеиспусканий (приложение 2), шкалу «Гиперактивный мочевого пузыря» (ГМП) (OABSS scale) (приложение 3), визуальную аналоговую шкалу, объективные методы оценки (функциональные пробы: кашлевая проба и проба Вальсальвы, урофлоуметрия дважды с определением остаточной мочи, комплексное уродинамическое исследование, измерение профиля внутриуретрального давления, одночасовой прокладочный тест).

При уродинамическом исследовании оценивали следующие параметры: скорость мочеиспускания, время мочеиспускания, максимальную цистометрическую емкость, наличие или отсутствие детрузорной

гиперактивности, функциональную длину уретры, среднее максимальное внутриуретральное давление.

У 23 (54,8%) пациенток во время комплексного уродинамического исследования до лечения выявлена недостаточность внутреннего сфинктера уретры, приводившая к недержанию мочи при напряжении, а у 13 (30,9%) женщин была подтверждена детрузорная гиперактивность.

Всем пациенткам в качестве лечения был предложен метод биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна. При выявлении гиперактивности детрузора неактивирующим пациенткам БОС терапия сочеталась с медикаментозной (солифенацин 5 мг утром).

Основной задачей нашего исследования явилось развитие способности к управлению мышцами тазового дна при участии самой пациентки. Для этого нами использована специальная аппаратура, предназначенная для регистрации, усиления и «обратного захвата» пациенткой физиологической информации. Для регистрации физиологических процессов применялись наружные электроды и вагинальный датчик.

Первым этапом всем пациенткам в течение 3–5 минут проводилась электростимуляция мышц тазового дна, служащая для распознавания необходимой для тренировки группы мышц. Средняя частота стимуляции составила 24,1 Гц, средняя сила тока — 32,7 мА. Процедура БОС проводилась в течение 20 минут. Во время сессии осуществлялись непрерывный мониторинг в режиме реального времени определенных физиологических показателей и сознательное управление пациентками данных показателей с помощью мультимедийных игровых приемов в заданной области значений.

Курс лечения составлял 10 сеансов ежедневно в течение двух недель в сочетании с ежедневными домашними тренировками без использования приборов и портативных устройств (упражнения Кегеля).

Клиническая эффективность оценивалась на основании анкетирования (ICIQ-SF, шкала ГМП, визуальная аналоговая шкала), трехдневного дневника мочеиспусканий, кашлевой пробы, урофлоуметрии с ультразвуку-

вым определением остаточной мочи, комбинированного уродинамического исследования, измерения профиля внутриуретрального давления, одночасового теста с прокладкой.

Результаты

Субъективно улучшение состояния отметили 39 (92,9%) пациенток, 2 (4,7%) пациентки не отметили эффекта от лечения. Объективно через 10 недель после проведенного лечения отмечено увеличение среднего максимального внутриуретрального давления ($P_{\text{макс}}$) с $54,6 \pm 4,2$ до $72,3 \pm 7,6$ (улучшение на 17,7%). Кашлевая проба — отрицательная (за исключением пациенток, не отметивших эффекта). Анализ визуальных аналоговых шкал продемонстрировал улучшение с $42,44 \pm 7,39$ до $81,7 \pm 8,29$ мм (улучшение на 49%).

Результаты показали достоверное улучшение всех показателей шкалы OABSS и дневника мочевого пузыря, включая частоту мочеиспускания в дневное и ночное время, urgenность и число эпизодов императивного недержания мочи, а также объем порции мочи. Эффект был наибольшим для urgenности по шкале OABSS (2,00), общего балла по шкале OABSS (1,54) и только затем для urgenности по дневнику мочеиспускания (0,92). Эффект для всех критериев, за исключением частоты мочеиспускания в дневное время, был выше для шкалы OABSS. При этом наибольший показатель показан для urgenности и императивного недержания мочи, наиболее важных симптомов ГАМП. Для них, а также для частоты мочеиспускания в ночное время отмечалась высокая корреляция между двумя методами.

Результаты исследования показывают, что шкала OABSS имеет высокую чувствительность в определении изменений на фоне терапии, ее можно применять как альтернативу дневнику мочевого пузыря для быстрой оценки симптомов ГАМП и их динамики.

Анализ одночасового теста с прокладкой показал, что объем теряемой мочи, который до лечения составлял в среднем 16,5 г, после лечения был отрицательным у пациенток, отметивших эффект. У двух пациенток, не отметивших эффекта, изменений

выявлено не было.

При исследовании профиля внутриуретрального давления у 54,8% женщин до лечения выявлена недостаточность внутреннего сфинктера уретры, приводившая к недержанию мочи при напряжении. После лечения у 31 пациентки (73,8%) недостаточность внутреннего сфинктера не определялась. У четырех пациенток (9,5%) внутриуретральное давление оставалось в диапазоне значений от 60 до 80 см вод. ст. и не приводило к недержанию мочи при напряжении. У семи пациенток (16,7%) сохранялась недостаточность уретрального закрытия (табл. 1).

Отрицательной динамики и нежелательных явлений не отмечено.

Обсуждение

В ходе нашего исследования продемонстрирована эффективность метода БОС в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна. При выявлении детрузорной гиперактивности показана высокая эффективность препарата солифенацин в дозе 5 мг в сутки нелакирующим женщинам в послеродовом периоде.

С помощью стандартизированных опросников подтверждено выраженное симптоматическое действие метода биологической обратной связи.

Также метод биологической обратной связи не вызывает негативных психоэмоциональных реакций у пациенток. Во время лечения дополнительных жалоб у женщин не возникало.

Стоит отметить, что при обычной тренировке тазового дна (без «опознавания» мышц) пациентки не способны сокращать мышцы тазового дна изолированно вследствие того, что эти мышцы являются анатомически скрытыми и часто вместо ожидаемой

активации *m. levator ani* пациентки сокращают прямую мышцу живота, ягодичные, бедренные мышцы, еще больше повышая при этом внутрибрюшное давление.

Как показывают проведенные ранее исследования, эффективность метода биологической обратной связи в режиме монотерапии (без электростимуляции мышц тазового дна) составляет лишь 53% [15, 16, 17].

Поэтому задача изолированной тренировки группы мышц тазового дна может быть решена при применении метода биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна, служащей для «опознавания» необходимой для тренировки группы мышц. В данном случае наглядная информация доводится непосредственно до пациентки, что позволяет легко контролировать правильность выполнения упражнений [18, 19].

Сеанс биологической обратной связи строится по принципу чередования периодов работы и отдыха, что позволяет избежать переутомления и утраты интереса к занятию. А регулярное проведение БОС позволяет мониторировать прогресс лечения и вносить изменения в программу реабилитации мышц тазового дна [17, 22].

Выводы

Таким образом, эффективность метода биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна и медикаментозной терапией составила 83,3%. Метод является малоинвазивным, безопасным и высококомплаентным, поэтому может быть рекомендован в качестве терапии первой линии в лечении нарушений мочеиспускания у женщин в послеродовом периоде.

Таблица 3
Динамика основных клинических показателей у женщин со стрессовым недержанием мочи до и после лечения

Субъективные показатели	До лечения	После лечения
Визуальная аналоговая шкала (мм)	42,4	81,7
Шкала ГМП (баллы)	4,1	1,5
Объективные параметры	До лечения	После лечения
Среднее максимальное внутриуретральное давление (см вод. ст.)	$54,6 \pm 4,2$	$72,3 \pm 7,6$
Одночасовой тест с прокладкой (г)	16,5	0

Приложение 1

ICIQ-SF. Опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни

Дата рождения _____ Пол _____

Ответьте, пожалуйста на следующие вопросы в соответствии с тем, как это было на протяжении последнего месяца:

Как часто у Вас наблюдается подтекание мочи (отметьте один наиболее подходящий ответ)?

• Никогда	0
• Раз в неделю и реже	1
• Два или три раза в неделю	2
• Раз в день	3
• Несколько раз в день	4
• Все время	5

Какое количество мочи, на Ваш взгляд, у Вас подтекает (отметьте один наиболее подходящий ответ)?

• Нисколько	0
• Небольшое количество	2
• Достаточное количество	4
• Большое количество	6

Насколько сильно подтекание мочи влияет на Вашу повседневную жизнь (отметьте один наиболее подходящий ответ)?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Совсем не влияет					Очень сильно влияет				

Когда у Вас подтекает моча (отметьте все подходящие ответы)?

- Никогда моча не подтекает.
- На пути к туалету.
- При кашле и чихании.
- Во сне.
- Во время физической нагрузки.
- Сразу после того, как Вы сходили в туалет и оделись.
- Без особых причин.
- Все время.

Баллы ICIQ-SF (3+4+5) _____

Приложение 2 (пример заполнения)

Время	Выпито		Объем мочи при мочеиспускании	Подтекание мочи?	Сильный позыв к мочеиспусканию	Что Вы делали в момент подтекания мочи? (кашель, подъем тяжести и т.д.)
	Что выпито?	Сколько?				
07:20	Вода	300 мл	250 мл		Да	
08:00						
08:40	Кофе	100 мл		Да, немного	Нет	Смеялась

Список литературы

- Borges JB, Guarisi T, Camargo AC, Gollop TR, Machado RB, Borges PC. Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. *Einstein (Sao Paulo)*. 2010 Jun; 8 (2): 192–6. doi: 10.1590/S 1679–45082010AO1543.
- Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study / Irwin D. E., Milsom I., Hunskaar S., Reilly K., Kopp Z., Herschorn S., Coyne K., Kelleher C., Hampel C., Artibani W., Abrams P. // *BJU Int*. 2001. Vol 87. № 9. P. 760–766.
- Аполихина И. А. Клиническая эпидемиология, дифференциальная диагностика и консервативное лечение недержания мочи у женщин: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М. 2006. 46 с.
- В. Е. Балан, Л. А. Ковалева «Возрастные особенности нарушений мочеиспускания у женщин». *Акушерство, гинекология*. 1/2011. Стр. 72–95.
- Riikka M. Tähtinen, Rufus Cartwright, Johnson F. Tsui, Riikka L. Aaltonen, Yoshitaka Aoki, Jovita L. Cárdenas, Regina El Dib, Kirsu M. Joronen, Sumayyah Al Juaid, Sabreen Kalantan, Michal Kochana, Malgorzata Koces, Luciane C. Lopes, Enaya Mirza, Sanna M. Oksjoki, Jori S. Pesonen, Antti Valpas, Li Wang, Yuqing Zhang, Diane Heels-Ansdell, Gordon H. Guyatt and Kari A. O. Tikkinen, Long-term Impact of Mode of Delivery on Stress Urinary Incontinence and Urgency Urinary Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis, *European 2016 Urology*, 70, 1, (148).
- Patel R. W., Nitti V. W. *Current Urology Reports* // *Eur. Urol*. 2001. № 2. P. 379–387.
- Guri Rørtveit and Yngvild S. Hannestad, Sammenheng mellom forlørningsmetode og bekkenbunnssvikt, *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 134, 19, 1848, 2014.
- Ching-Hung Hsieh, Wei-Chun Chang, Tsung-Hsien Su, Tzu-Yin Lin, Meng-Chin Lee and Shao-Tung Chang, Effects of parity and mode of delivery on urinary incontinence among postmenopausal women in Taiwan, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 117, 3, c. 239–242, 2012.
- Véronique Filippi, Rasmané Ganaba, Clara Calvert, Susan F. Murray and Katerini T. Storeng, After surgery: the effects of life-saving caesarean sections in Burkina Faso, *BMC Pregnancy and Childbirth*, 15, 1, 2015.
- Vidya Seshan and Joshua Kanaabi Muliira, Self-reported urinary incontinence and factors associated with symptom severity in community dwelling adult women: implications for women's health promotion, *BMC Women's Health*, 13, 1, 2013.
- Joshua Z Press MD, Michael C Klein MD, Janusz Kaczorowski PhD, Robert M. Liston MBChB, Petr Von Dadelzen Does Cesarean Section Reduce Postpartum Urinary Incontinence? A Systematic Review MBChB DPhil 2007.
- Ромих В. В., Сивков А. В. Современные аспекты применения уродинамических исследований в урогинекологии // *Consilium-medicum*. 2004. Т. 6. № 7. С. 4–7.
- Mechanical properties of implant material used in incontinence surgery. / Dietz H. P., Vancailie P., Svehla M., Walsh W., Streensma A. B., Vancailie T. G. // *International Continence Society, ICS*. 2001. Abstracts. P. 98.
- Schroder P. Abrams, K-E Andersson, C. R. Chapple. *Neurogenic Lower Urinary tract Dysfunctional. Guidelines of European Urology Association*. 2009. 53 p.

15. Carlson K. V., Rome S., Nitti V. W. Dysfunctional voiding in women. // J. Urology. 2001. Vol. 65. P. 143–147.
16. Foote A. To push or pull? Transvaginal tape versus prolene sling // International Continence Society. ICS. 2001. Abs. 267. P. 129–131.
17. Hermieu J. F., Milcent S. Synthetic suburethral sling in the treatment of stress urinary incontinence in women // Prog. Urol. 2003. № 13. P. 636–647.
18. Kegel A. Physiologic therapy for urinary stress incontinence // J. Am. Med. Assoc. 1951. Vol. 146. P. 915–917.
19. Bo K., Larsen S., Oseid S. Knowledge about and ability to correct pelvic floor muscle exercises on women with urinary stress incontinence // NeuroUrol. Urodynam. 1989. № 7. P. 261–262.
20. Kegel A. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles // Am J Obstet. 1948. Vol. 56. № 2. P. 242–245.
21. Assessment of Kegel pelvic muscles exercise performance after brief verbal instruction / Bump R. C., Hurt W. G., Fantl J. A., Wyman J. F. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1991. Vol. 165. P. 322–329j.
22. Moore R. D., Serels S. R., Davila G. W. Minimally invasive treatment for female stress urinary incontinence // Surg Technol Int. 2009. № 18. P. 157173.
23. Burgio K. L., Goode P. S., Locher J. L., Umlauf M. G., Roth D. L., Richter H. E., Varner R. E., Lloyd L. K. // Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2002. Vol. 288. P. 2293–2299.

Приложение 3

Шкала оценки симптомов гиперактивного мочевого пузыря (OABSS scale)

Вопрос	Частота	Балл
Как часто Вы обычно мочитесь в дневное время?	≤ 7	0
	8–14	1
	≥ 15	2
Как часто Вам приходится вставать ночью с постели, чтобы помочиться?	0	0
	1	1
	2	2
	≥ 3	3
Как часто у Вас возникает внезапный позыв к мочеиспусканию, который тяжело контролировать?	Никогда	0
	Реже 1 раза в неделю	1
	1 раз в неделю или чаще	2
	Примерно 1 раз в день	3
	2–4 раза в день	4
	5 раз в день или чаще	5
Как часто Вы не удерживаете мочу потому, что не можете сдержать внезапный позыв к мочеиспусканию?	Никогда	0
	Реже 1 раза в неделю	1
	1 раз в неделю или чаще	2
	Примерно 1 раз в день	3
	2–4 раза в день	4
	5 раз в день или чаще	5



ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ»

2018 год

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
ОРГАНИЗАЦИЯ «ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА»



МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ОБЩЕСТВО
МИОМЫ МАТКИ

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
ОРГАНИЗАТОР:

МБК
МОСКОВСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР

Роль FRAX в прогнозировании риска переломов костей скелета (обзор литературы)

Я.З. Зайдиева, д.м.н, проф., рук.
Е.В. Кручинина, научный сотрудник

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

Role of FRAX in predicting risk of skeletal bone fractures (literature review)

Ya. Z. Zaidieva, E. V. Kruchinina

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

Резюме

Проведен анализ имеющихся зарубежных и российских данных о прогностической и диагностической значимости подсчета десятилетнего абсолютного риска перелома (FRAX) в прогнозировании риска переломов костного скелета при остеопеническом синдроме.

Ключевые слова: остеопенический синдром, остеопоротические переломы, минеральная плотность кости, ремоделирование костной ткани.

Summary

The analysis of available foreign and Russian data on the prognostic and diagnostic significance of the FRAX tool in predicting the risk of bone fracture in osteopenic syndrome is carried out.

Key words: osteopenic syndrome, osteoporotic fractures, bone mineral density, bone tissue remodeling.

Еще Леонардо да Винчи рассматривал организм как образец «природной механики». Сегодня ни для кого уже не секрет, что кость является шедевром природы, а человеческое тело составлено из 206 костей, 310 суставов и 439 мышц. Вся эта сложная система отвечает за предоставление телу формы, радости движения и комфорта в покое.

В составе кости взрослого человека присутствует до 50 % воды, 28 % органических и 22 % неорганических веществ. Неорганические вещества представлены соединениями кальция, фосфора, в меньшей степени магния (сульфата магния — 1,4%). Кроме того, в костях имеются представители всех земных элементов. Только сочетание органических и неорганических веществ делает кость твердой и упругой.

В переводе с латинского языка остеопороз означает «пористая кость». Остеопороз — «бесмолвная эпидемия»: заболевание годами протекает бессимптомно.

Остеопенический синдром (остеопороз, остеопения) — это метаболические изменения скелета, характеризующиеся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1]. Остеопоротические переломы воз-

никают при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и вообще без видимого травматического вмешательства.

Остеопенический синдром — полиэтиологическое заболевание, которое зависит от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, эндокринологического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, операций, приема лекарственных препаратов, старения человека и индивидуальной продолжительности жизни [2]. Набор массы костной ткани происходит в детском и подростковом возрасте, достигая максимума к 20–30 годам. После достижения пика до 35–40 лет костная масса остается практически неизменной, далее начинается медленный процесс потери костной массы (теряются 3 % каждые 10 лет). У женщин темпы снижения МПК значительно быстрее, чем у мужчин, что обусловлено дефицитом эстрогенов при различных состояниях (аменорея, период пери- и постменопаузы, лактации). Костная ткань, как вулкан, находится в состоянии постоянных изменений. Одновременно происходят два процесса: костеобразование и костная резорбция, от баланса которых зависят МПК, качество и прочность кости. В условиях дефицита эстрогенов данный баланс

смещается в сторону потери костной массы (резорбции). Ремоделирование костной ткани зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов и т.д. В целом все эффекты на состояние метаболизма костной ткани реализуются через основные регуляторные системы остеобластогенеза (канонический wnt-сигнальный путь) и остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG). Изменения экспрессии молекул-регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза с возрастом и вследствие негативного влияния других факторов приводят к снижению прочности кости, что может проявляться снижением костной массы, МПК и (или) нарушением внутренней микроархитектоники и, как следствие, переломами при минимальной травме [3].

В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34 % женщин и 27 % мужчин, а частота остеопении составляет 43 % и 44 % соответственно [4]. Остеопорозом страдают около 14 млн человек, и еще 20 млн людей имеют снижение МПК, соответствующее остеопении [5]. Схожие показатели частоты встречаемости остеопороза у женщин выявлены среди жите-

лей Северной Америки и Западной Европы [1, 3]. По распространенности и тяжести проявлений остеопороз занимает четвертое место среди хронических неинфекционных заболеваний и становится важным показателем общественного здоровья, в том числе и в Российской Федерации.

Социальная значимость остеопенического синдрома определяется его последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета, приводя к большим материальным затратам в области здравоохранения и обуславливающими высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность. Наиболее типичные переломы при остеопеническом синдроме — это переломы проксимального отдела бедра, лучевой кости, а также переломы тел позвонков и других крупных костей скелета (таза, ребер, грудины, голени, плечевой кости и т. д.) [4].

Эпидемиологическое исследование, проведенное среди городского населения России, показало, что 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше ранее уже имели по крайней мере один низкотравматический перелом [6]. Распространенность низкотравматических переломов тел позвонков составляет около 10% у мужчин и 12,7% у женщин [5].

В связи с этим вопросы ранней диагностики заболевания и более точного и экономичного определения риска перелома становятся все более актуальными.

Остеопороз — «медленный убийца» и до появления низкотравматического перелома не имеет клинических проявлений. Денситометрия не позволяет в полной мере выявлять лиц, имеющих повышенный риск остеопоротических переломов. Более чем у половины больных, перенесших их, показатели МПК были выше значений, соответствующих остеопорозу, согласно классификации ВОЗ.

В связи с этим уже на этапе сбора жалоб и анамнеза необходимо оценить индивидуальную 10-летнюю вероятность низкотравматического перелома с использованием алгоритма FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). FRAX одобрен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и досту-

пен в качестве бесплатного ресурса в интернете (www.shef.ac.uk/FRAX) в моделях для 31 страны на 13 языках и представляет собой алгоритм определения 10-летнего риска остеопоротических переломов с использованием 12 простых вопросов.

FRAX (fracture risk assessment tool) — метод (инструмент) оценки 10-летнего риска переломов бедренной кости и других больших остеопоротических переломов (лучевая, плечевая кости, клинически значимые переломы тел позвонков и бедренной кости), разработанный на основании использования показателей возраста, индекса массы тела и клинических факторов риска переломов с исследованием или без него минеральной плотности костной ткани шейки бедренной кости у мужчин и женщин.

При разработке этого алгоритма использовались данные относительно частоты остеопороза и остеопоротических переломов в разных странах, включая центры Северной Америки, Европы, Азии, Австралии. Разработка алгоритма FRAX состояла из двух этапов. На первом использовались литературные данные и мета-анализы, определены клинически значимые факторы риска переломов, независимые от показателей МПК. Некоторые из значимых факторов риска, такие как дефицит кальция в рационе питания, риск падения или уровень витамина D, не всегда доступные для определения в практическом здравоохранении, были исключены, другие, ценность которых доказана, но обоснованность продемонстрирована не во всех исследованиях, также были исключены. В последующем мета-анализ проводили с использованием результатов исследований 12 когорт по всему миру — из Австралии (The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study), Японии (Hiroshima Study), Европы (European Vertebral Osteoporosis Study, European Prospective Osteoporosis Study, EPIDOS, Gothenburg Study I и II, Rotterdam Study, Sheffield Study, Kuopio Study в Финляндии, OFELY Study во Франции), Канады (Canadian Multicentre Osteoporosis Study) и США (Rochester Study). Общая когорта обследованных составила приблизительно

но 250 тысяч человеко-лет, 60 тысяч пациентов и 5 тысяч переломов. Впоследствии обоснованность данного опросника апробировалась на 11 независимых когортах со сходным географическим распределением. Российская модель FRAX появилась в 2012 году. Модель FRAX применима к женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте от 40 до 90 лет, ранее не получавшим лечения по поводу остеопороза.

Ценность алгоритма FRAX в том, что определение риска переломов возможно по двум методикам: одна из них предполагает учет показателя МПК шейки бедренной кости, который может быть получен только по результатам двухэнергетической рентгеновской денситометрии, не всегда доступной в широкой клинической практике; другая методика предполагает расчет риска с использованием показателя ИМТ (что не предполагает использования показателя МПК и, соответственно, проведения денситометрии). Высокая чувствительность и специфичность обеих предложенных методик подтверждены при апробации алгоритма у пациентов многих стран.

С помощью FRAX в настоящее время можно рассчитывать 10-летнюю вероятность перелома шейки бедренной кости и других типичных переломов, связанных с остеопорозом (позвонков, лучевой и плечевой костей) у лиц в возрасте от 40 до 90 лет без использования показателей МПК. Алгоритм FRAX предусматривает количественную оценку суммарного риска на основании математического анализа уже имеющихся факторов риска остеопороза, однако комбинация факторов риска в модели FRAX — не простая сумма их влияния, поскольку каждый фактор имеет свое клиническое значение, и его включение в схему может в значительной степени влиять на результаты (рис. 1, 2).

В модель FRAX включены факторы риска, информацию о которых легко получить при обычном клиническом осмотре у врача первичного звена.

Индекс массы тела. Низкий вес и низкий индекс массы тела (ИМТ) являются хорошо доказанными факторами риска перелома, однако после стандартизации по МПК низкий ИМТ

Рисунок 1. Инструмент оценки риска перелома FRAX.

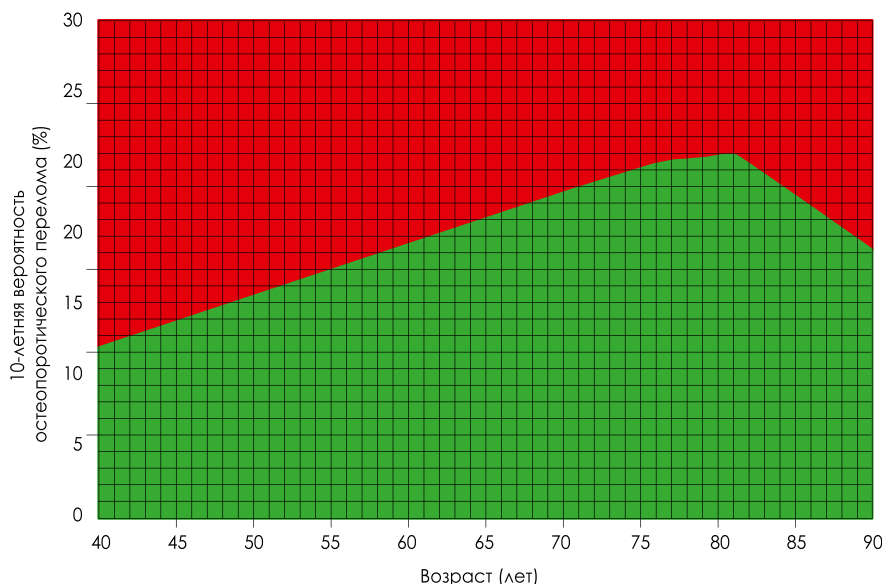


Рисунок 2. 10-летняя вероятность остеопоротического перелома (в процентах).

теряет свою прогностическую способность, кроме случая перелома проксимального отдела бедра у пациентов с ИМТ 20 кг/м² и ниже. Поэтому низкий ИМТ имеет наибольшее значение в том случае, когда МПК неизвестна [18].

Предшествующие переломы. В мета-анализе, проведенном J. Kanis и соавт. [19] на основе первичных данных 11 когорт, было показано, что перелом в анамнезе одинаково повышает риск последующих и у мужчин, и у женщин, а стандартизация по МПК оказывает минимальное влияние на прогностическое значение этого факта. Авторы отметили, что по мере увеличения возраста атрибутивный риск

предшествующего перелома снижается. В комментариях к FRAX также отмечается, что переломы позвоночника имеют большее прогностическое значение по сравнению с переломами других локализаций. Поэтому, если в анамнезе был перелом позвоночника, риск, подсчитанный FRAX, может оказаться заниженным.

R. D. Blanketal и соавт. [20] провели обзор возможного влияния различных характеристик перенесенных ранее переломов на риск возникновения последующих. Оказалось, что имеет место прямая зависимость числа перенесенных ранее переломов, в том числе переломов позвоночника, и вероятности развития новых переломов. Также

имеются данные, что риск перелома значительно выше, если ранее были типичные для остеопороза переломы следующих локализаций (проксимального отдела бедра, позвонков и плеча).

Во FRAX информация о предшествующих переломах вносится как параметр (да — нет) без уточнения количества, локализации и характера перенесенных ранее переломов, что может искусственно занижать степень риска, полученную в результате подсчета.

Семейный анамнез перелома проксимального отдела бедра. При подсчете FRAX учитывается перелом проксимального отдела бедра у родителей. Доказано, что этот факт повышает у исследуемого риск перелома проксимального бедра в 2,28 раза, а риск переломов других локализаций — в 1,41 раза, причем независимо от МПК [20].

Курение. Ассоциация курения с риском переломов известна как у женщин, так и у мужчин [20]. В развитии остеопороза могут играть роль различные факторы, ассоциирующиеся с курением: более низкий индекс массы тела у курильщиков, склонность к падениям, прямое токсическое влияние никотина на костную ткань, снижение всасывания кальция в кишечнике, более высокая скорость костных потерь у курящих постменопаузальных женщин и т.д. Курение влияет на риск переломов независимо от МПК [21].

Прием глюкокортикоидов. Связь развития остеопороза с приемом глюкокортикоидов (ГК) хорошо доказана. При одной и той же величине МПК пациент, принимающий ГК, имеет в два раза больший риск перелома по сравнению с теми, кто не получает ГК [22]. Как указано в описании факторов риска, указанном на сайте FRAX, учитывается пероральный прием ГК в настоящее время либо ранее продолжительностью более трех месяцев в дозе 5 мг по преднизолону и большие либо эквивалентные дозы других глюкокортикоидов. Известно, что высокие дозы и длительное лечение ГК влекут за собой более высокую вероятность перелома. В опубликованной статье авторы FRAX сделали попытку количественно выразить эффект ГК на величину риска пере-

лома [23]. Выводы: для пациентов, использующих дозы ГК (менее 2,5 мг), риск перелома проксимального бедра должен быть уменьшен в среднем на 35 %, а основных остеопоротических переломов — на 20 % с колебаниями в зависимости от возраста; для пациентов, принимающих ГК в дозе выше 7,5 мг в сутки, риск переломов при подсчете FRAX необходимо увеличивать на 10–25 % в зависимости от локализации переломов и возраста пациента.

Ревматоидный артрит (РА) ассоциируется с развитием системного и локального (периартикулярного) остеопороза. В многочисленных исследованиях прослежена связь РА с повышенным риском снижения МПК и переломов [22, 24, 25]. Вторичный остеопороз при РА имеет мультифакторную почву, включающую прием ГК, хроническое воспаление, снижение физической активности и склонность к падениям. Выраженные активность и тяжесть, большая продолжительность заболевания ассоциированы с высоким риском перелома.

Другие причины вторичного остеопороза. В алгоритме FRAX включены состояния, которые ассоциируются с развитием вторичного остеопороза, учитываются сахарный диабет первого типа, несовершенный остеогенез у взрослого, длительно нелеченный гипертиреоз, гипогонадизм или ранняя менопауза (до 45 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническое заболевание печени. Все эти состояния напрямую ассоциируются с низкой МПК.

Злоупотребление алкоголем. Умеренное потребление алкоголя не оказывает вредного воздействия на костную ткань, однако злоупотребление алкоголем является причиной вторичного остеопороза и повышает риск перелома [26]. Во FRAX необходимо отметить положительно, если пациент употребляет в день три или более единицы алкоголя. За единицу приняты 8–10 г алкоголя. Это соответствует стандартному бокалу пива (285 мл), одной стандартной порции

крепкого спиртного (30 мл), бокалу вина средних размеров (120 мл) или одной порции аперитива (60 мл).

Минеральная плотность костной ткани. Если известна информация о МПК, то она также вводится в программу FRAX. При этом необходимо учесть, что FRAX использует только результаты рентгеновской (DXA) денситометрии области шейки бедра (femoral neck) и только аппаратов определенных производителей (GE Lunar, Hologic и Norland). В модель FRAX вносятся следующие данные: DXA шейки бедра: МПК в г/см² (выбрав предварительно производителя аппаратуры) либо Т-критерий. Очень важно то, что FRAX может определять вероятность перелома и без МПК, однако добавление данных денситометрического исследования к клиническим факторам риска существенно улучшает прогностическую способность метода [20].

Ограничения к применению алгоритма FRAX

1. У пациентов моложе 65 лет терапевтическая тактика должна определяться на основании сочетания факторов риска и результатов денситометрии.
2. FRAX не используется у женщин в период менопаузального перехода, у мужчин моложе 50 лет и у детей и подростков.
3. Метод FRAX оценивает степень риска перелома, но не предлагает ответ для специалиста «лечить или не лечить». Решение о начале терапии принимает врач.
4. FRAX использует только ответы «да» и «нет», результатом чего может явиться недооценка или переоценка реального риска переломов. Модель FRAX учитывает фактор риска, но не степень его выраженности (например, доза и длительность приема глюкокортикоидов, количество и вид предшествующих переломов, длительность и настоящее состояние относительно приема алкоголя и курения), что может оказывать значимое влияние на исследуемые показатели
5. Модель FRAX включает только показатели МПК бедренной кости и не использует показатели МПК

поясничного отдела позвоночника и периферического скелета, что ограничивает расчет риска других переломов.

6. Модель FRAX не включает показатели биохимических маркеров костного обмена.
7. FRAX не используется у пациентов, получающих антиостеопоротическое лечение. Однако пациенты, прекратившие прием препаратов два и более года назад, могут считаться нелечеными [15].

В результате расчета FRAX врач получает индивидуальную 10-летнюю вероятность перелома бедра (в процентах) и основных низкотравматических переломов (также в процентах) [1, 7, 8].

Как использовать FRAX

Результатом подсчета FRAX являются две цифры: одна — 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, плеча и клинически манифестного перелома позвонка), вторая — отдельно 10-летний абсолютный риск перелома проксимального отдела бедра. Прогностичность положительного результата сочетания МПК и клинических факторов риска (8,6 %) существенно выше, чем при изолированном определении МПК (6,1 %) [27]. FRAX позволяет выделить группу пациентов с коморбидными состояниями, увеличивающими риск перелома, которым показано лечение [28]. Сам по себе 10-летний абсолютный риск не имеет большого значения для принятия врачом решения о лечении. Вместе с тем доказано, что среди пациентов, включенных в рандомизированные клинические испытания, те, у кого были наибольшие показатели риска перелома по FRAX, имели наибольший эффект от фармакологических вмешательств в отношении предупреждения переломов [29, 30].

Важно, что при цифрах FRAX, превышающих порог вмешательства, больному можно начинать лечение без проведения денситометрии. С помощью FRAX (когда его значения лежат в зоне неопределенности) также можно отбирать пациентов для направления на денситометрию, если доступ к ней ограничен.

Порог терапевтического вмешательства, то есть та индивидуальная вероятность перелома, при которой оправданно начинать лечение, остается предметом дискуссий и разночтений во многих странах. Этот вопрос зависит от материальных возможностей страны и доли валового внутреннего продукта, который расходуется на область здравоохранения, а также на лечение и профилактику переломов. В США 10-летняя вероятность — 3% для переломов бедра и 20% для основных остеопоротических переломов считается экономически оправданной для начала терапии остеопороза [3]. До появления FRAX большинство клинических рекомендаций в Европе, Америке и других странах советовали начинать лечение при отсутствии данных о МПК у пациентов с низкотравматическим переломом, особенно если это перелом тела позвонка или перелом бедра [9, 10, 11].

Возникает вопрос: как использовать FRAX для определения целевых групп, которым показано лечение (т.е. определение точки вмешательства). Наиболее распространенный подход — рекомендовать лечение женщинам с низкотравматическими переломами в анамнезе и применять FRAX у пациентов без предшествующих переломов. Если перелом в анамнезе — показание к лечению, то женщины (без переломов), у которых вероятность перелома равна или превышает таковую в группе женщин с состоявшимися переломами, также нуждаются в лечении.

Имеются понятия точки вмешательства и нижнего и верхнего порогов вмешательства. Пациенты, которые попадают выше верхнего порога вмешательства, должны быть направлены на лечение, а те лица, у которых вероятность перелома ниже нижнего порога вмешательства, в лечении не нуждаются. Те пациенты, у которых вероятность переломов находится между нижним и верхним порогами вмешательства, направляются на рентгеновскую остеоденситометрию, и их вероятность перелома переоценивается в зависимости от результата остеоденситометрии.

Точка терапевтического вмешательства — значение индивидуальной 10-летней вероятности основных низкотравматических переломов, при котором пациенту соответствующего

возраста на основании совокупности факторов риска показано начинать терапию остеопороза (рентгеновская денситометрия может быть проведена только для динамической оценки эффективности лечения).

Низкая вероятность переломов — значение индивидуальной 10-летней вероятности основных низкотравматических переломов, при котором (и при более низких значениях) пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение рентгеновской денситометрии, и пациент не нуждается в лечении остеопороза. Высокая вероятность переломов — значение индивидуальной 10-летней вероятности основных низкотравматических переломов, при котором (и при более высоких значениях) пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение рентгеновской денситометрии, и пациент однозначно нуждается в лечении остеопороза. Точка вмешательства была предложена Российской ассоциацией по остеопорозу (РАОП) на основании статистических данных, полученных из травматологических клиник в городах Ярославль и Первоуральск [12, 13], которая затем была доработана с предложением нижней и верхней границ точки вмешательства. По данным независимого российского когортного исследования, чувствительность российской точки вмешательства (FRAX) не превышает 30% [14], также не рекомендуется лечение остеопороза пациентам с T-критерием $-2,5$ в шейке бедра при перерасчете FRAX после получения данных денситометрии.

Алгоритм оценки 10-летней вероятности переломов имеет ограничения, требующие клинического суждения врача. Так, при наличии у пациента множественных переломов риск последующих переломов будет занижен инструментом FRAX. Таким пациентам лечение остеопороза назначается независимо от показателя FRAX.

Интересным оказалось исследование украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза с 2009 по 2011 год [7], где активно использовался алгоритм FRAX в оценке риска остеопоротических переломов. Накоплены данные исследований

более 2 тысяч пациентов с использованием анкеты FRAX и показателей МПКТ различных участков скелета относительно возрастных, половых и других особенностей определяемого риска, оптимизирован алгоритм ведения больных с остеопорозом и малотравматическими переломами. С 30 до 80 лет показатели МПК украинской популяции, по данным проведенных исследований, снижаются у женщин на 33%, у мужчин — на 25%, что приводит к увеличению риска малотравматических переломов. Проведенное исследование МПК случайной выборки людей показало, что до 49 лет риск переломов имеют 2,2% мужчин и 6,1% женщин, однако у женщин после 55 лет риск переломов каждые пять лет значительно увеличивается и составляет в возрасте 70–74 лет 59%; 75–79 лет — 67%; 80–84 лет — 96%. Определение риска с помощью анкеты FRAX при различных показателях МПКТ демонстрирует, что, например, 10-летний риск перелома бедренной кости для женщин 55–70 лет составляет 0,1% при показателе $T + 1$ SD, 0,4% — при показателе 0 SD, 0,9% — при показателе -1 SD, 2,4% — при показателе -2 SD, 6,3% — при показателе -3 SD и 16,2% — при показателе $T - 4$ SD.

Как отмечалось ранее, при разработке FRAX было показано, что риск остеопоротических переломов при невозможности использования двухэнергетической рентгеновской денситометрии может определяться с помощью другого показателя — индекса массы тела.

Во многих исследованиях показано, что при избыточной массе тела отмечается повышение показателей МПК — главной детерминанты риска остеопоротических переломов. Результаты проведенных исследований показывают, что существует достоверная корреляционная связь между показателями МПК и ИМТ как у женщин ($r = 0,27$, $p = 0,000003$), так и у мужчин старше 40 лет ($r = 0,28$, $p = 0,0003$). Вклад одного и того же фактора в показатель суммарного риска переломов отличается у мужчин и женщин. Например, если потребление алкоголя мужчинами увеличивает их риск остеопоротических переломов до 6,0, то у женщин соответствующий показатель составляет 10,4.

Крупное исследование было проведено с участием 224 женщин в возрасте 50 лет и старше (62 ± 7 лет) в 2003–2004 годах в НИИР им. В. А. Насоновой, имевших на тот момент все необходимые данные, ретроспективно в 2013–2014 годах заполнены вопросники FRAX для определения 10-летнего абсолютного риска переломов.

На момент первичного обследования у 71 (32%) женщины не было выявлено факторов риска, вносимых в вопросник FRAX, переломы при минимальной травме в анамнезе имели 96 (43%) пациенток, остеопороз в позвоночнике и (или) шейке бедра — 105 (47%), значения FRAX без учета МПК выше порога терапевтического вмешательства — 70 (31%) человек. В соответствии с современными рекомендациями антиостеопоротическая терапия должна была рекомендоваться 146 (65%) пациентам. За 10-летний период переломы при минимальном уровне травмы произошли у 106 (47%) женщин, в том числе у 29 (37%) из 78 женщин, первоначально не имевших переломов, остеопороза и высоких показателей FRAX. Из 128 пациенток без переломов в анамнезе переломы произошли у 46 (40%) человек. Диагностическая чувствительность алгоритма FRAX без учета МПК шейки бедра составила 41%, специфичность 77%. При внесении данных МПК чувствительность FRAX снизилась до 38%, а специфичность повысилась до 82%. Чувствительность российской модели FRAX без МПК среди лиц без предшествующих переломов составила только 11%, а специфичность 91%. При оценке абсолютного риска переломов по FRAX с использованием графика вероятности перелома с переходной зоной между высоким и низким риском для проведения DXA была получена более высокая чувствительность 67% при специфичности 59%, что связано с выявлением пациентов с ОП при проведении DXA, нуждающихся в терапии.

В исследованиях А. Э. Эседовой и соавт. [33] обследовано 165 женщин с постменопаузальным остеопорозом, у которых был использован российский вариант прогностической модели FRAX. При обращении исключались случаи вторичного осте-

опороза, прием глюкокортикоидов. У преобладающего числа пациенток были выявлены основные факторы риска остеопороза: возраст старше 65 лет — 29,7% ($n = 49$), переломы в анамнезе 24,2% ($n = 40$), отягощенная наследственность по материнской линии по осложненному течению остеопороза — 13,3% ($n = 22$), низкая масса тела — 47,3 ($n = 78$). В целом распространенность факторов риска развития остеопороза в исследуемой группе пациенток являлась закономерной.

Последние масштабные исследования 2017 года [32] с использованием российской версии алгоритма FRAX без денситометрического исследования МПК бедра были выполнены у 16265 человек в возрасте 50 лет и старше (средний возраст 61 ± 10 лет), вошедших в случайные кластерные пропорционально стратифицированные выборки жителей 20 городов из пяти федеральных округов России: Северо-Западного (СЗФО), Центрального (ЦФО), Приволжского (ПФО), Уральского (УФО), Сибирского (СФО). Работа проводилась в рамках социальной программы «Остеоскрининг — Россия», анализ проведен в тех городах, в которых «отвечаемость» населения составила не менее 80%. Были обработаны данные 12188 женщин из 20 городов РФ (Архангельск, Владимир, Воронеж, Жуковский, Иркутск, Казань, Калининград, Красноярск, Курск, Москва, Мурманск, Новосибирск, Оренбург, Пермь, Тюмень, Ульяновск, Уфа, Чебоксары, Челябинск, Щелково) и 4077 мужчин из 14 городов (Архангельск, Владимир, Жуковский, Казань, Красноярск, Курск, Москва, Мурманск, Оренбург, Тюмень, Ульяновск, Уфа, Чебоксары, Челябинск).

Среднее значение FRAX в обследованной когорте составило 10,2%, при этом отмечалось увеличение этого показателя с возрастом. Так, для возрастных групп 50–59, 60–69, 70–79, 80 лет и старше 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов была 7,8; 9,9; 11,2 и 15% соответственно. У женщин он был достоверно выше (9,6; 13,2; 16,9 и 21,1%) по сравнению с мужчина-

ми (6,1; 6,7; 7 и 9%) соответственно для всех возрастов. Значения FRAX увеличивались с возрастом, что закономерно, так как возраст является одним из наиболее значимых факторов, ассоциированных с остеопорозом и переломами. По данным эпидемиологического исследования было показано, что вероятность основных остеопоротических переломов у женщин постепенно увеличивается с 6,5% в возрасте 50 лет до 14% к 80 годам, после чего снижается из-за того, что вероятность смерти преобладает над вероятностью возникновения перелома. У мужчин отмечалось увеличение вероятности перелома с возрастом, в 50 лет она составляла 4,7%, а в возрасте 80 лет — около 6% [31].

Аналогичные результаты были получены при оценке средней 10-летней вероятности переломов в исследовании, проведенном в восьми городах РФ, где также отмечалось увеличение средних значений FRAX с 6,3 до 12,7% у женщин и с 5,1 до 5,8% у мужчин в возрасте от 49 до 69 лет [32].

Наиболее высокий средний показатель FRAX был у женщин УФО ($15,5 \pm 8,4$), а наиболее низкий — у жительниц ПФО ($14,2 \pm 9,1$), $p < 0,001$. При этом средние показатели FRAX у женщин, проживающих в СЗФО, не отличались от данных, полученных в ПФО, а значения FRAX у жительниц ЦФО и СФО были сопоставимы с показателями FRAX женщин УФО. Среди мужчин наиболее высокий данный показатель был у жителей СЗФО ($8,0 \pm 5,2$), а низкий — СФО ($5,8 \pm 3,4$), $p < 0,001$. Средние значения FRAX у мужчин в УФО были сопоставимы с показателями в СЗФО. В ЦФО и ПФО значения FRAX достоверно не различались и были достоверно ниже, чем в СЗФО, и выше по сравнению с результатами в СФО, $p < 0,001$.

В то же время другое эпидемиологическое исследование продемонстрировало, что у женщин и мужчин наиболее высокие средние показатели FRAX были выявлены в Вологде (СЗФО), а самые низкие — в Тюмени (УФО) [32].

Частота выявляемости лиц с высоким показателем 10-летнего риска остеопоротических переломов среди

женщин в постменопаузе составила 31 %, а среди мужчин 50 лет и старше — 4 %. Как показывают проспективные наблюдения за когортами пациентов, с возрастом происходит накопление клинических факторов риска, каждый из которых вносит свой вклад в величину FRAX, вероятно, поэтому в старших возрастных группах нами было выявлено больше женщин с высокими показателями 10-летнего риска остеопоротических переломов. [32].

При сравнении частоты высокого 10-летнего риска остеопоротических переломов в зависимости от региона проживания установлено, что высокий риск чаще выявлялся среди женщин — жительниц СФО, УФО и ЦФО по сравнению с представительницами СЗФО и ПФО. Среди мужчин лица с высоким риском перелома встречались достоверно чаще в СЗФО и УФО по сравнению с проживавшими в других регионах страны, что было, возможно, связано с географической вариабельностью встречаемости различных факторов риска остеопороза и переломов. Проведенное исследование показало, что в пяти регионах РФ 31 % женщин и 4 % мужчин имели значения FRAX выше порога терапевтического вмешательства и, как следствие, нуждались в назначении антиостеопоротической терапии. Наибольшая потребность в проведении лечебных и профилактических мероприятий, определенная с использованием алгоритма FRAX, оказалась у женщин в СФО, УФО и ЦФО, а у мужчин — в СЗФО и УФО [32].

Таким образом, предложенный ВОЗ калькулятор FRAX, подсчитывающий индивидуальную 10-летнюю вероятность (абсолютный риск) развития остеопоротического перелома на основе комбинации клинических факторов риска и минеральной плотности костной ткани, повышает точность прогноза.

FRAX — это важнейший инструмент клинической диагностики, который позволяет помочь врачу (даже первичного звена) сориентироваться в риске перелома у пациента и выбрать соответствующую тактику ведения, направить к узкому специалисту.

Список литературы

1. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008.
2. Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. и соавт. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Москва, 2010. Клинические рекомендации (Второе издание, переработанное и дополненное).
3. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB: American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis — 2016. *Endocr Pract.* 2016 Sep 2; 22 (Suppl 4): 1–42.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я.: «Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века» Ж. Проблемы эндокринологии, 2011, том 57, стр. 35–45.
5. Лесняк О. М., Ершова О. Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. *Naturaprint*; 2011.
6. Ершова О. Б., Белова К. Ю., Белов М. В., Ганерт О. А., Гладкова Е. Н., Ходырев В. Н., Лесняк О. М., Давтян В. Г., Пилюкова Р. И., Романова М. А., Синицина О. С. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования. Форум остеопороза. 23–25 сентября, 2012; Санкт-Петербург. Материалы научно-практической конференции «Остеопороз — важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века»; 23–27.
7. Роль FRAX в прогнозировании риска переломов В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева, *News of medicine and pharmacy.* 16 (379) 2011.
8. Cosman F, de Beur S, LeBoff M, de Beur SJ, Tanner B Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. Release Date: April 1, 2014.
9. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International.* 2013; 24 (1): 23–57.
10. Kanis J, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis International.* 2008; 19 (4): 385–397.
11. Kanis J, Bianchi G, Bilezikian J et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporosis International.* 2011; 22 (11): 2789–2798.
12. Алексеева Л. И., Баранова И. А., Белова К. Ю., Ершова О. Б., Зазерская И. Е., Зоткин Е. Г., Лесняк О. М., Никитинская О. А., Рожинская Л. Я., Скрипникова И. А., Смирнов А. В., Щеплягина Л. А.: Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Литтера; 2012: 23.
13. Lesnyak O, Ershova O, Belova K et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2012; 7 (1–2): 67–73.
14. Никитинская О. А., Торопцова Н. В. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX® (ретроспективное десятилетнее исследование). *Альманах клинической медицины.* 2014; 43: 50–55.
15. National Osteoporosis Foundation (NOF) and International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Recommendations to DXA Manufacturers for FRAX® Implementation. Available www.nof.org/files/nof/public/content/resource/862/files/392.pdf. Accessed January 28, 2013.
16. Kanis JA., Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK, Остеопороз и остеопатии, Москва № 1/2016.
17. Лесняк О. М. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом — Ярославль: ИПК «Литера», — 2013–24 с.
18. De Laet C., Kanis J. A., Oden A., Johansson H. et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16 (11): 1330–1338.
19. Kanis JA., Johnell O., De Laet C. et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004; 35 (2): 375–382.
20. Kanis JA., Johansson H., Oden A., et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004; 35 (5): 1029–1037.
21. Kanis JA., on behalf of the world Health Organization Scientific Group. 2007 Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK.
22. Leib E. S., Saag K. G., Adachi J. D., et al. on behalf of the FRAX Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Glucocorticoids: The Impact of the Use of Glucocorticoids on the Estimate by FRAX of the 10 Year Risk of Fracture. *J Clin Densitom* 2011; 14 (3): 212–219.
23. Kanis J. A., Oden A., McCloskey E. V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22 (3): 809–816.
24. Van Staa TP, Geusens P., Bilsma JwJ et al. Clinical assessment of long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (10): 3104–3112.
25. Kim SY., Schneeweiss S., Liu J. et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res and Ther* 2010; 12: R154.
26. Haidrup S., Gronbaek M., Gottschau A. et al. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen centre for Prospective Population Studies. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 149 (11): 993–1001.
27. Johansson H., Kanis J. A., Oden A., Johnell O., McCloskey E. BMD, Clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1675–1682.
28. Siris E., Delmas P. D. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application. *Osteoporos Int* 2008; 19: 383–384.
29. McCloskey E. V., Johansson H., Oden A. et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy — additional results from a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Osteoporos Int.* 2009; 20 (5): 811–7.
30. Kanis JA, Johansson H., Oden A., McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009; 44 (6): 1049–54.
31. Лесняк О. М., Ершова О. Б., Белова К. Ю., Гладкова Е. Н., Синицина О. С., Ганерт О. А. и др. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и Российская модель FRAX. Остеопороз и остеопатии, 2014, 3: 3–8.
32. Скрипникова И. А., Гурьев А. В., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Распространенность основных факторов риска остеопороза и оценка 10-летней вероятности переломов с помощью FRAX® у городского населения различных климатогеографических ареалов РФ. Остеопороз и остеопатии, 2016, 2: 30–31.
33. Еседова А. Э., Идрисова М. А. Постменопаузальные нарушения у женщин с ожирением. Учебное пособие, 2017, 81 с.



Современные возможности оценки функционального состояния мышц тазового дна. Обзор литературы

О. Ю. Фоменко, к.м.н., рук. лаборатории клинической патофизиологии¹, врач функциональной диагностики высшей категории²
А. Ю. Титов, д.м.н., рук. отделения общей и реконструктивной колопроктологии¹
А. А. Мудров, к.м.н., научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии¹, ассистент кафедры колопроктологии²
А. А. Попов, д.м.н., проф., рук. отделения эндоскопической хирургии³
А. А. Федоров, к.м.н., в.н.с. отделения эндоскопической хирургии³
А. А. Коваль, к.м.н., научный сотрудник отделения эндоскопической хирургии³
Е. С. Ефремова, врач отделения эндоскопической хирургии³

¹ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

³ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Modern possibilities for assessing functional state of pelvic floor muscles. Literature review

O. Yu. Fomenko, A. Yu. Titov, A. A. Popov, A. A. Mudrov, A. A. Fedorov, A. A. Koval, E. S. Efremova

State Scientific Centre for Coloproctology n.a. A. N. Ryzhikh, Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology; Moscow, Russia

Резюме

В статье представлен обзор литературы по нормальной анатомии мышц тазового дна и методам оценки их функционального состояния, которые на сегодняшний день в свете мультидисциплинарного подхода могут быть использованы в колопроктологической, гинекологической и урологической практике. Спектр описываемых методов начинается от простейших методик оценки функционального состояния мышц тазового дна при осмотре и заканчивается аноректальной манометрией высокого разрешения с помощью водно-перфузионных катетеров с построением виртуальной модели распределения давления в анальном канале.

Ключевые слова: функциональное состояние мышц тазового дна, анатомия, иннервация мышц тазового дна, диагностика функционального состояния и т.д.

Summary

The article presents a review of the literature on the normal anatomy of the pelvic floor muscles and methods for assessing their functional state, which, to date, in the light of a multidisciplinary approach, can be used in coloproctological, gynecological and urological practices. The spectrum of the described methods starts from the simplest methods of assessing the functional state of the muscles of the pelvic floor during examination and ends with anorectal high-resolution manometry using water-perfusion catheters with the construction of a virtual model for the distribution of pressure in the anal canal.

Key words: functional state of the pelvic floor muscles, anatomy, innervation of the muscles of the pelvic floor, diagnostics of the functional state, etc.

Введение

Мультидисциплинарная актуальность адекватной оценки анатомо-функционального состояния соединительнотканых и мышечных структур тазового дна обусловлена их важнейшими функциями:

1. каркасно-фиксирующей:
 - тазовое дно является не только поддерживающим каркасом для нормального положения органов таза, но и обеспечивает их функциональную состоятельность. Повреждение структур тазового дна ведет к опущению

и выпадению органов таза с нарушением их функции, а также «провисанию» органов брюшной полости,

- мышцы тазового дна участвуют в регуляции внутрибрюшного давления совместно с диафрагмой и мускулатурой брюшной стенки;
2. выделительной:
 - связочно-мышечный аппарат таза играет крайне важную роль в обеспечении эвакуаторной функции прямой кишки и мочевого пузыря;

3. репродуктивной:

- мышцы тазового дна участвуют в осуществлении сексуальной функции,
- структуры тазового дна играют важнейшую роль во время родов. При продвижении плода все слои мышц тазового дна растягиваются и формируют широкий проход, являющийся продолжением костного родового канала. После рождения плода мышцы тазового дна вновь сокращаются и принимают прежнее положение.

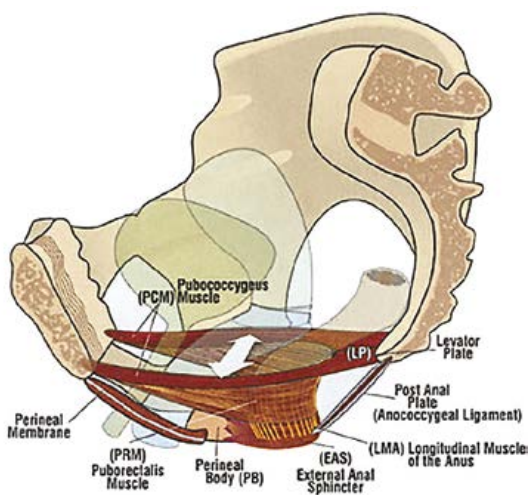


Рисунок 1. Трехмерная схема скелетных мышц и связок тазового дна, сагиттальная проекция. Белыми стрелками указано леваторное отверстие, в котором расположены уретра, влагалище и прямая кишка (Петрос П.: Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с интегральной теорией. МЕДпресс-Информ, 2016 г)..

Учитывая анатомо-функциональные задачи, тазовое дно следует рассматривать как единую систему мышц, связок и фасций для поддержки и нормального функционирования всех органов малого таза. Теорию взаимодействия между органами таза и тазовым дном J. DeLancey [1, 2] и P. Norton [3] образно назвали теорией «лодки в сухом доке». Судно является аналогом тазовых органов, веревки состоят из связок и фасций, вода — поддерживающий слой мышц тазового дна.

Нормальным диагностическим этапом в работе специалистов, занимающихся лечением функциональных и органических патологий тазовых органов: колопроктологов, гинекологов, урологов, неврологов.

Анатомия мышц тазового дна

Несомненно, прежде чем рассматривать вопросы физиологии тазового дна, необходимо коротко осветить некоторые аспекты нормальной анатомии этой области.

Мышцы тазового дна условно разделяют на три уровня: глубокий, средний и поверхностный.

Глубокий уровень представлен комплексом, состоящим из *m. levator ani* и глубокой поперечной мышцы. Леваторы в виде чаши покрывают костные структуры, в своей суженной части образуя канал для органов таза: мочевого пузыря, уретры, влагалища, прямой кишки [5] (рис. 1).

Эти мышцы обеспечивают поддержку для висцеральных органов и играют важную роль в мочеиспускании, дефекации и сексуальной функции. Комплекс *levator ani* подразделяется на три мышцы: *puborectalis*, *pubococcygeus* и *iliococcygeus*. *M. puborectalis* прикрепляется к лонной кости, огибает влагалище и прямую кишку в виде петли, прикрепляется к промежности, ее сокращение формирует аноректальный угол. Латеральнее от нее расположена *m. pubococcygeus*, которая также начинается от лонной кости и прикрепляется позади от прямой кишки к заднепроходно-копчиковой связке, основной функцией которой является смещение органов малого таза кпереди. *M. iliococcygeus* — широкая мышца, которая почти горизонтально распространяется от сухожильной дуги таза и, направляясь назад, прикрепляется к копчику (рис. 2). Помимо тонической активности эти мышцы способны на быстрые сокращения в ответ на повышение внутрибрюшного давления (например, при кашле и чихании), их сократительная функция определяет удержание мочи и кала, а при опорожнении (мочеиспускании и дефекации) происходит их расслабление [6, 7].

Мышечный комплекс *levator ani* часто изображают в виде чаши, так леваторы выглядят в полностью расслабленном состоянии. Однако при нормальном функционировании тазового дна мышцы всегда находятся в тоническом напряжении. Передняя часть комплекса (*mm. pubococcygeus* и *puborectalis*) имеет вертикальную ориентацию и как петля охватывает среднюю часть уретры, влагалище (у женщин) и прямую кишку, в то время как задняя часть (*m. ileococcygeus*)

Диафрагма женского таза, вид сверху

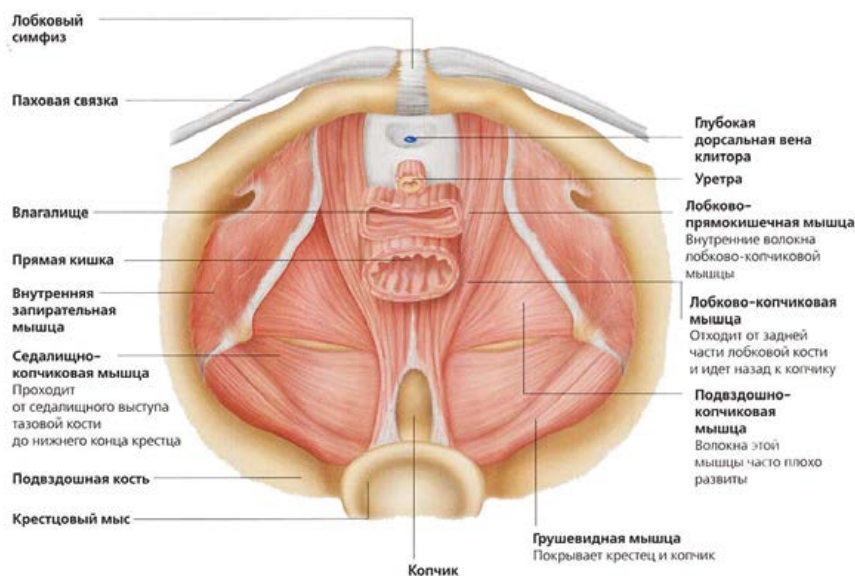


Рисунок 2. Диафрагма женского таза. Вид сверху. (Pin Questa è La Mia Versione Della Harley Davidson Spero Vi Piaccia on Pinterest. www.picstopin.com).

имеет направление горизонтальное и несколько вверх, напоминая по форме крыло бабочки (рис. 3).

Средний слой представлен продольной мышцей ануса, распространяющейся от сухожильной части *m. pubococcygeus* у места ее прикрепления к крестцу вдоль стенки прямой кишки к наружному сфинктеру. Эта мышца нечасто упоминается в учебниках, однако она описана Н. Courtney еще в 1950 году [8]. Главная ее функция — смещение органов книзу (рис. 2).

Поверхностный слой — это наружный анальный сфинктер, бульбокавернозная мышца, она же констриктор влагалища, а также сфинктер уретры, парные поверхностная поперечная мышца промежности и седалищно-кавернозная мышца. Главная их функция — это стабилизация дистальной части уретры, влагалища и ануса [5, 9].

Все это дополнительно обеспечивается плотными фиброзными структурами — промежностной мембраной, покрывающей все структуры, сухожильным центром промежности, к которому прикрепляются все вышеуказанные мышцы за исключением седалищно-кавернозной. Аноскопическая связка представляет собой фиброзный тяж с элементами поперечнополосатой мускулатуры, обеспечивающий надежную фиксацию наружного анального сфинктера к копчику.

Иннервация и кровоснабжение тазовых мышц осуществляются пудендальным сосудисто-нервным пучком, который снабжает анальный сфинктер и рабдомиосфинктер уретры, а также все мышцы промежности и обеспечивает чувствительную иннервацию наружных гениталий. Пудендальный нерв исходит из S2–S4 с наибольшим количеством волокон от уровня S3. Сосудисто-нервный пучок, проходя за сакроспинальной связкой медиальнее седалищного бугорка, покидает полость таза через большое седалищное отверстие и попадает в канал Алькока, разделяется на уровне промежности на свои терминальные ветви (рис. 4).

Функционирование мышц тазового дна

В норме тазовые мышцы сокращаются синхронно. Волевое сокра-

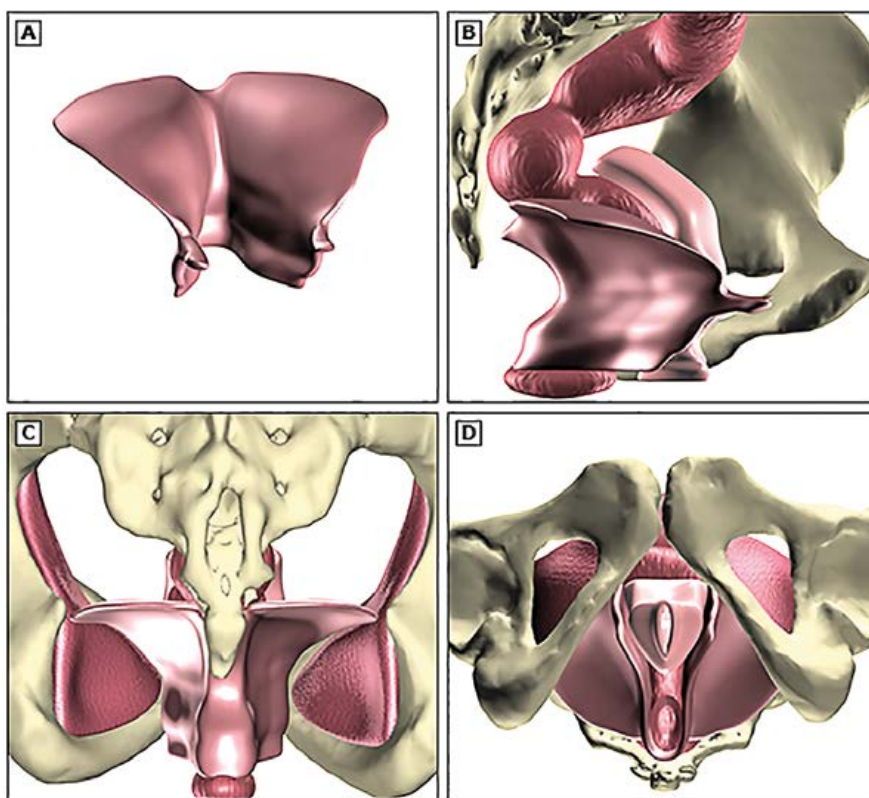


Рисунок 3. Трехмерная реконструкция *m. levator ani* при МРТ-исследовании нерожавшей 23-летней женщины. А) Передний вид в физиологическом тоне. В) Сагиттальная проекция вместе с костным тазом, влагалищем и прямой кишкой. С) Вид сзади *m. levator ani*, внутренние запирающие мышцы и костный таз. D) Липотомическая позиция. (Reprinted with permission: Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography. © 2004–2012)

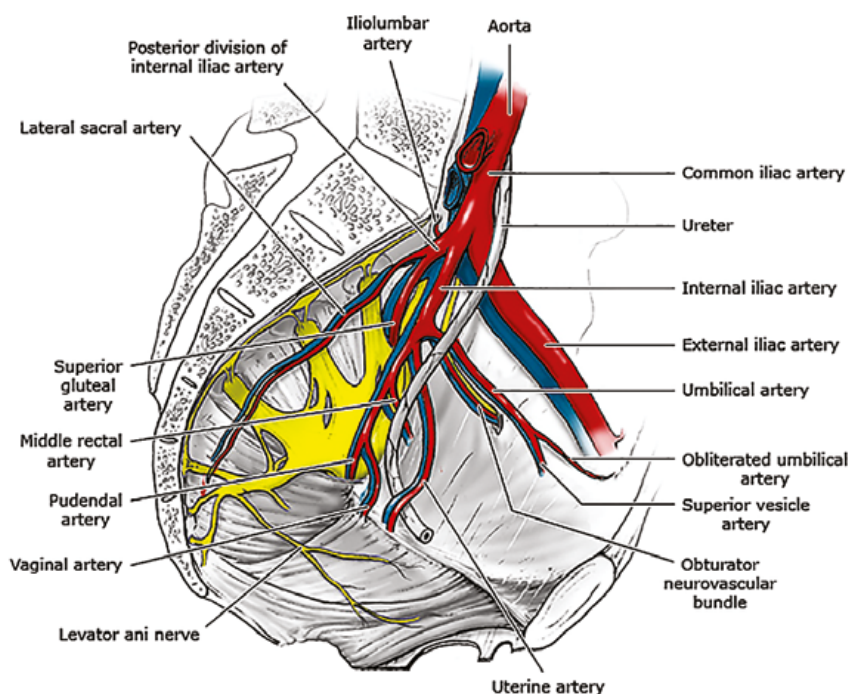


Рисунок 4. Иннервация и кровоснабжение мышц тазового дна (Reprinted with permission: Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography. © 2004–2012)

щение этой группы мышц приводит к сжиманию тазовых органов посредством концентрических сокра-

щений, в результате которых копчик смещается к лону, а при опорожнении (мочеиспускании и дефекации)

происходит их расслабление [10]. Таким образом, функцию мышечных структур можно коротко определить как способность выполнять правильные сокращения и поднимать тазовое дно, а их сила определяется как максимальное волевое сокращение, затрагивающее максимальное количество мышечных волокон для создания усилия.

Очевидно, что адекватное функционирование мышечных структур и органов малого таза неотъемлемо связано с сохранностью фасциально-связочных структур (производных внутритазовой фасции). Например, известно, что стрессовое недержание мочи вызывается перерастяжением или отрывом пубоуретральной связки, и когда тренировка мышц тазового дна не приносит эффекта, замещение данной связки протезом при операции уретропексии позволяет устранить данные симптомы в 91 % случаев с хорошими отдаленными результатами [11]. Существует интересная теория, разработанная Р.Е. Petros [5, 9, 12]: перерастяжение либо повреждение связочного аппарата тазового дна вызывает последовательный каскад изменений, начиная от анатомических проявлений (пролапс органов таза) и заканчивая их полной дисфункцией. При этом в зависимости от заинтересованности нервных структур изменения могут быть как двухсторонними, так и асимметричными [13, 14]. Чаще всего такие анатомо-функциональные нарушения выявляются при пролапсе гениталий [15]. У этой категории больных в 50 % случаев при игольчатой ЭМГ *m. pubococcygeus* с обеих сторон возникает нескоординированный и асимметричный ответ на кашлевую пробу [16].

Методы оценки функции тазовых мышц

Все методы оценки состояния мышц тазового дна условно можно разделить на две большие группы: физикальные и инструментальные методы, направленные на оценку анатомо-функционального состояния не только мышечных, но и всех

структур таза, начиная от кожных покровов и костей тазового кольца и заканчивая тазовыми органами (наружный осмотр, пальпация влагалища, ректальное и бимануальное исследование, УЗИ, МРТ). Кроме того, ряд методов позволяют полноценно определить функциональное состояние мышечных структур и дать их количественную оценку (мануальный пальпаторный тест, манометрия, динамометрия, применение влагалищных конусов, ЭМГ). Все эти методы используются активно в клинической практике в настоящее время.

Физикальные методы исследования

Наружный осмотр. В 1948 году А. Kegel описывал, что при нормальных сокращениях мышц тазового дна происходит сжатие вокруг уретры, влагалища и ануса и элевация этих образований, что можно наблюдать при наружном осмотре [17]. В. Shull и соавт. в свою очередь опровергнули это утверждение, так как видимые сокращения относятся к поверхностному слою мышц [18].

По нашему мнению, тазовое дно, особенно в функциональном смысле, является единой структурой, включая и кожные покровы, поэтому наружный осмотр позволяет первично осветить следующие вопросы: сохранены ли нормальная окраска и тургор кожных покровов промежности, есть ли тонус и волевые усилия мышечных структур тазового дна; симметричны ли они; нет ли нарушения иннервации и кровоснабжения структур промежности, что косвенно можно определить по состоянию кожных покровов.

Влагалищное исследование используется большинством врачей для оценки корректности сокращений тазовых мышц, метод также был впервые описан А. Kegel [17]. Он помещал один палец в дистальную треть влагалища и просил обхватить палец и втянуть промежность, при этом данная методика не использовалась для оценки силы сокращений, а позволяла проводить контроль правильности выполнения упражнений. Со време-

ни описания А. Kegel этой методики описаны более 25 различных способов для дигитальной оценки состояния мышц тазового дна, одни исследователи помещают один, другие два пальца, однако каких-либо систематических исследований различий между этими методами не проводилось [19].

Для комплексной оценки состояния мышечных структур тазового дна необходимо проведение *ректального и бимануального исследований*, позволяющих полноценно оценить анатомо-функциональное состояние анальных сфинктеров и *m. levator ani*. Следует подчеркнуть, что только ректальное исследование позволяет выявить парадоксальное состояние *m. puborectalis*. Техника данных клинических методов описана во всех классических пособиях по колопроктологии.

Пальпаторное определение силы. В литературе есть указание на использование модифицированной оксфордской шкалы [20], где сила сокращений при вагинальном исследовании имеет градацию от 0 до 5 при максимальном волевом сокращении: 0 — нет сокращений; 1 — единичные подергивания; 2 — слабые сокращения; 3 — средние сокращения; 4 — хорошие (с подъемом); 5 — сильные. Эта система наиболее проста, не требует специального оборудования и длительного обучения. Однако в настоящее время данные о субъективной воспроизводимости методики крайне противоречивы. Так, Р. Isherwood и А. Rane [21] выявили возможность преемственности между разными исследователями, в то время как S. Jayaseelan и соавт. [22] указывают, что как минимум два исследователя должны оценивать результаты одновременно. К. Вø [23] и J. Lauscock [20] при использовании модифицированной оксфордской шкалы отметили одинаковые результаты между различными исследователями только в 45 и 47 % случаях соответственно.

При сравнении пальпаторной шкалы и манометрических методик ряд исследователей не смогли найти никакой корреляции [23, 24]. В то же время при сравнении пальпаторного и манометрического метода, используя

в качестве манометра «перинеометр», P. Isherwood и A. Rane [21] обнаружили высокую корреляцию (коэффициент $k = 0,73$) между пальпаторным исследованием силы и величиной давления. F. Chevalier также подтвердил высокую корреляцию влагалищной манометрии и пальпаторной оценки поочередно правого и левого леватора [25].

Инструментальные методы исследования мышц тазового дна

Ультразвуковые методы исследования

Ультрасонографические методы позволяют в совокупности выявить органическую патологию органов малого таза и, косвенно, функциональные изменения. Естественным недостатком ультразвуковых методов является отсутствие объективных числовых параметров, характеризующих силу сокращения мышцы. В то же время перспективным представляется динамическая ультразвуковая оценка сокращения тазовых мышц в реальном времени. Ультразвуковой датчик помещается на промежность или над лоном, а также вводится во влагалище или прямую кишку. Далее просят втянуть задний проход (сокращение леваторов) и оценивают сонографическую картину в динамике. Авторы находят корреляцию между регистрируемой толщиной поверхностного слоя мышц тазового дна и силой их сокращения в контексте исследования недержания мочи у беременных первородящих женщин [26]. Таким образом позиционируется, что при уменьшении толщины мышц тазового дна, по данным УЗИ, можно косвенно судить об ослаблении силы их волевых сокращений.

МРТ-оценка функционального состояния тазового дна

Возможности МРТ в морфологической оценке изменения тазовых органов давно и хорошо известны. Однако с помощью динамической МРТ эти возможности расширяются. Так, в режиме реального времени методика позволяет визуализировать смещение структур тазового дна

и тазовых органов во время функциональных проб (волевое сокращение, натуживание, дефекация), а также проводить измерение степени этого смещения. Статические высокоразрешающие МР-изображения дают возможность оценивать состояние структур тазового дна в покое и, что немаловажно, выявлять сопутствующую органическую патологию. К бесспорным плюсам динамической МРТ можно отнести одновременную визуализацию всех структур (костных, мышечных, фасциальных) и органов таза (мочевой пузырь, уретру, матку, влагалище, прямую кишку), сосудисто-нервные пучки, клетчаточные пространства с возможностью 3D-реконструкции.

МР-дефекография основана на получении динамических изображений в сагиттальной плоскости с частотой 1–3 кадра в секунду во время проведения функциональных тестов (волевое сокращение, натуживание и дефекация). Основным анатомическим ориентиром для оценки смещения тазовых органов служит лобково-копчиковая линия (ЛКЛ). В норме шейка мочевого пузыря и шейка матки не должны опускаться ниже ЛКЛ. Ретроспективный просмотр серии динамических изображений позволяет в любой момент времени остановить киноленту и провести необходимые измерения. Помимо смещения тазовых органов динамическая МРТ позволяет выявлять парадоксальное сокращение лобково-прямокишечной мышцы во время попытки дефекации (анизм). На МР-изображениях сокращение *m. puborectalis* проявляется как уменьшение (или заострение) аноректального угла (угол между задней поверхностью стенки нижнеампулярного отдела прямой кишки и осью анального канала). Интересно наблюдение, когда A. Kegel описывал подъем промежности при сокращениях леваторов на 20–40 мм [27], однако при МРТ средний подъем мышц составил $10,8 \pm 6,0$ мм [10]. Опубликованы работы по проведению динамического МРТ в вертикальном положении при проведении функциональных проб (сокращение, натуживание), при котором оцениваются элевация и опущения мышц тазового дна [10].

Для оценки функционального состояния мышц тазового дна исследователи в настоящее время используют манометрию, динамометрию или ЭМГ, при этом измерения могут проводиться в просвете уретры, влагалища или в анальном канале.

Манометрия

Вагинальная манометрия. Для измерения силы мышц тазового дна A. Kegel (1948) использовал вагинальный датчик, подсоединенный к манометру (перинеометру), измеряющий давление в мм рт. ст. как индикатор силы сокращений, как было уже описано выше [17]. Сам термин «перинеометр», по нашему мнению, не является корректным, так как давление измерялось не в промежности, а во влагалище на уровне леваторов. Однако это название прибора прижилось и используется до сегодняшнего дня. Сейчас на рынке представлены множество устройств для измерения давления во влагалище, все с различными габаритами и техническими параметрами [18].

Однако проблема выбора оптимального уровня ведения датчика и поддержания его в стабильном состоянии существенна и в наши дни. Так, A. Kegel предлагал вводить датчик в дистальную треть влагалища [17], K. Вø [28] установил, что наибольшее повышение давления регистрируется на уровне 3,5 см выше входа во влагалище, однако описаны и индивидуальные различия. Это может вызывать серьезные ошибки в измерениях в случае повышения внутрибрюшного давления, связанные с тем, что тазовые мышцы являются границей брюшной полости. K. Вø [28] и R. Bump [29] показали, что при попытках сокращения тазовых мышц женщины очень часто пытаются натуживаться. В связи с этим рядом авторов предложен визуальный контроль за промежностью, так как при правильном сокращении происходит элевация промежности, а при натуживании — опущение. Другой метод контроля — это параллельная интерференционная ЭМГ нижних частей прямых мышц живота во время исследования. Однако несколькими исследователями [30–32] показано, что при максимальном сокращении

тазовых мышц полностью избежать сокращений мышц брюшной стенки (нижняя поперечная и внутренняя косая мышца) не удастся. Также показано, что сокращения ягодичных и бедренных мышц искажают результаты влагалищной манометрии [33, 34]. Дискуссионным вопросом остается и размер баллонов для вагинальной манометрии, так как различная форма и размеры, очевидно, дают разные показатели. Немаловажным фактором, влияющим на результат исследования, является утомляемость при длительном проведении исследования. Тем не менее данный метод является полезным в повседневной практике при условии подробного инструктажа пациентки с визуальным контролем промежуток, что подтверждено многими исследованиями [35–37].

Уретральная манометрия. Исследование уретрального давления с помощью манометрических методик осуществляется методом профилометрии. Профилометрия уретры — метод диагностики, который позволяет получить объективную информацию о состоянии замыкательного аппарата, удерживающего мочу, а именно наружного и внутреннего сфинктеров мочеиспускательного канала. Данный метод входит в комплексное уродинамическое исследование. Показаниями к применению метода являются стрессовое недержание мочи, императивное недержание мочи, затрудненное мочеиспускание. Цель метода — регистрация давления в мочеиспускательном канале на всем своем протяжении. Во время процедуры по мочеиспускательному каналу в мочевой пузырь вводят перфузионный катетер, по которому подается раствор. При этом аппарат с заданной скоростью извлекает систему из мочеиспускательного канала и одновременно регистрирует давление, которое оказывают стенки уретры.

Следует отметить, что, учитывая инвазивность профилометрии уретры, исследование проводят только при невозможности оценить состояние мочевых путей более щадящими методами.

Аноректальная манометрия. Исследование давления в анальном канале и нижнеампулярном отделе прямой кишки проводится с помощью перфузионных и неперфузион-

ных катетеров водного или воздушного наполнения. Метод (в том числе и наиболее перспективная манометрия высокого разрешения [38]) позволяет в графическом и цифровом видах отразить тонус и сократительную способность сфинктеров прямой кишки, их нервно-рефлекторную деятельность, а также изучить функциональное состояние мышц тазового дна при функциональных пробах. Современные методы аноректальной манометрии, их роль и место в клинической практике широко дискутируются в современной литературе [39].

Динамометрия

C. M. Sampselle в 1998 году впервые использовал динамометрическое зеркало для измерения силы тазовых мышц [40]. Это непосредственное измерение силы в ньютонах в дорсовентральном направлении [41]. Дальнейшее усовершенствование моделей привело к возможности измерять усилие в медиолатеральном направлении. Недостатком является невозможность интегральной оценки силы во время функциональных проб. Также следует отметить, что неправильное выполнение проб за счет вовлечения смежных мышц также может изменять регистрируемые показатели (например, приводящие мышцы бедра и ягодичные мышцы).

Вагинальные конусы

S. Plevnik описал использование вагинальных конусов в 1985 году [42]. Они использовались как в качестве измерителя силы, так и тренажера для тренировок. Оригинальный набор состоял из девяти грузов одинакового объема, но разных по весу, от 20 до 100 г. В новой версии используются 3 или 5 конусов различных размеров и формы. Наибольший вес, который женщина может удерживать в течение одной минуты без волевого сокращения тазовых мышц, определяется как «сила тазовых мышц в покое» или «пассивная сила тазовых мышц». Вес, который женщина может удерживать одну минуту при волевых сокращениях, называется «активной силой тазовых мышц». Исследований относительно градуированной оценки мышечной силы

и оптимального количества конусов (3, 5 или 9) не проводилось. Однако очевидно, что незначительные изменения мышечной силы не могут быть оценены при помощи конусов, более того, неизвестно то мышечное усилие, которое необходимо для удержания того или иного конуса. F. Deindl при применении игольчатой ЭМГ зарегистрировал увеличение мышечной активности при введении конуса [43]. Исследования I. Hahn и соавт. показали, что максимальный вес используемого конуса не связан с давлением сжатия и данными вагинальной пальпации ($r = 0,1$; $r = 0,18$ соответственно) у женщин со стрессовым недереванием мочи [44]. Двадцать процентов пациенток имели низкий балл при влагалищной пальпации и низкое давление во влагалище, в то же время они могли удерживать самые тяжелые конусы. Радиографические исследования выявили, что основания конусов у некоторых больных лежали на копчике. Более того, другие мышечные группы, такие как ягодичные, и мышца, приводящая бедро, могут при сокращении удерживать конусы.

K. Kersch-Schindler также выявил слабую корреляцию между максимальным усилием тазовых мышц и способностью удерживать конус [45]. В то же время серьезных исследований, направленных на изучение корреляции между максимальным весом конуса и силой сокращений тазовых мышц, не проводилось.

Электронейромиография может использоваться для измерения биоэлектрической активности поперечнополосатых мышц запирающего аппарата прямой кишки и мышц тазового дна, оценки их способности к возбуждению и сокращению, а также изучения их нервно-рефлекторной деятельности. Изучение состояния мышц тазового дна проводится с помощью методик интерференционной ЭМГ (поверхностными, полостными или игольчатыми электродами), стимуляционной ЭМГ с помощью электрода св. Марка [46] для оценки скорости проведения возбуждения по двигательным волокнам срамного нерва. Разновидностью метода сти-

муляционной ЭМГ является транскраниальная сегментарная магнитная стимуляция для оценки вызванного магнитного ответа с уретральных и анальных сфинктеров. Методика игольчатой ЭМГ позволяет изучать наличие текущего денервационно-реиннервационного процесса в мышце, оценивать состояние мотонейронов передних рогов спинного мозга по изучению потенциалов двигательных единиц (ПДЕ).

В настоящее время в литературе широко обсуждается возможность оценки функционального состояния тазовых мышц при помощи игольчатой ЭМГ. Авторы предлагают использовать концентрические иглы для изучения ПДЕ, предполагая наличие корреляции между количеством активированных моторных единиц и увеличением силы сокращения. Однако К. Turker рекомендует исследователям быть осмотрительным в интерпретации электромиограмм в качестве абсолютного показателя силы, так как большинство мышц дают нелинейный ответ [47]. Он также утверждает, что сравнение одной моторной единицы среди пациентов или у одного пациента в разных обстоятельствах очень вариабельно. Автор полагает возможным сравнивать импульсацию и синаптические характеристики моторных единиц, которые имеют схожий порог возбуждения. S. Podner и D. Vodusek рекомендуют использовать концентрическую игольчатую ЭМГ в качестве наиболее информативного метода определения де- и реиннервационных процессов тазовых мышц [48]. Следует отметить, что в настоящее время большинство исследователей считают, что применение игольчатой ЭМГ с оценкой ПДЕ больше подходит для решения научных задач.

М. Gunnarson и соавт. также установили, что активность тазовых мышц может быть достоверно оценена при помощи поверхностной ЭМГ [49], при этом результаты исследования достоверны при динамическом наблюдении [50].

Интересные данные получены A. Devrees et al., которые регистрировали ЭМГ поверхностных мышц, располагая кожные электроды латераль-

но от ануса и наружного отверстия уретры, а также леваторов на уровне средней трети влагалища губчатыми электродами [51]. Выяснилось, что у женщин, удерживающих мочу, промежностные мышцы реагируют быстрее глубокого слоя мышц, а у женщин с недержанием мочи при напряжении наблюдается обратная последовательность. Также отмечена большая задержка между сокращениями глубоких и промежностных мышц в группе стрессового недержания.

Однако следует иметь в виду, что в случае интерференционной ЭМГ при интерпретации данных очень вероятен перекрестный сигнал с других мышц, также необходимо учитывать варианты расположения электродов, исходя из индивидуальных анатомических особенностей [52].

В клинической практике поверхностная ЭМГ с помощью вагинальных или анальных электродов, учитывая высокую чувствительность метода, постепенно находит свою нишу, однако полноценное внедрение метода несколько затруднено в связи с его явными техническими сложностями и необходимостью специального обучения при использовании игольчатых электродов [19].

Бразильская группа авторов обследовала 384 женщины при помощи интравагинальной ЭМГ влагалищным электродом с латеральным расположением контактной группы на уровне средней трети влагалища [53]. В исследование вошли 49 нерожавших женщин, 103 беременных (предстоят первые роды), 92 родильницы (43 перенесли первые самопроизвольные роды, 49 — первое кесарево сечение), 22 женщины в климактерическом периоде, 65 — в постменопаузе. Из исследования исключены 53 женщины, которые не смогли сокращать тазовые мышцы адекватно. Исследователи выявили значимое снижение средней суммарной электромиографической активности по группам в порядке упоминания (46,6; 35,3; 33,28; 31,23; 25,81; 21,7 мкВ соответственно). Таким образом, была выявлена корреляция с возрастными периодами женщин.

Возвращаясь к проблеме изучения функционального состояния мышц

тазового дна, нельзя не отметить два клинических аспекта, которые необходимо учитывать при исследовании. Во-первых, без надлежащих четких инструкций многие женщины неспособны к волевым сокращениям мышц тазового дна. Так, в своих исследованиях ряд авторов показали [36, 54–56], что более 30% женщин неспособны сокращать тазовые мышцы правильно на первом визите, несмотря на всесторонний индивидуальный инструктаж. Обычно выявляются следующие ошибки: сокращение ягодичных мышц или мышц передней брюшной стенки; задержка дыхания вместо сокращения нужных мышц; натуживание вместо втягивания. Для таких женщин необходимы программы, включающие биологическую обратную связь, для контроля над правильными сокращениями необходимых мышц.

Заключение

К сожалению, на сегодняшний день не существует единого универсального метода, позволяющего сразу выявить все анатомические и физиологические особенности структуры тазового дна и выбрать адекватную тактику лечения этой сложнейшей категории пациентов. Более того, многие существующие и упомянутые нами в данной работе методики двухсторонне субъективны, т.е. на результат влияет не только состояние пациента, но и субъективные ощущения врача-исследователя [57]. В то же время сложно представить себе разработку современных лечебных и реабилитационных программ у данной категории больных без объективных функциональных методов диагностики и контроля [58].

В заключение важно подчеркнуть, что лишь комплексное исследование с участием патофизиологов, рентгенологов, специалистов ультразвуковой диагностики и клиницистов позволяет осветить все аспекты, необходимые для выбора правильной тактики лечения этой тяжелой категории пациентов.

Список литературы

1. Wall L., DeLancey J. The politics of prolapse: a revisionist approach to disorders of the pelvic floor in women. *Perspectives of Biological Medicine*. 1991; 34 (4): 486–496.

2. DeLancey J. Anatomy and biomechanics of genital prolapse. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1993; 36 (4): 897–909.
3. Norton P. Pelvic floor disorders: the role of fascia and ligaments. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1993; 36 (4): 926–938.
4. Bump R. C., Norton P. A. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 1998; 25 (4): 723–746.
5. Петрос П. Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с Интегральной теорией. МЕДпресс-Информ: 2016. — 400 с.
6. Kearney R., Sawhney R., DeLancey J. Levator ani muscle anatomy evaluated by origin–insertion pairs. *Obstetrics and Gynecology*. 2004; 104 (1): 168–173.
7. DeLancey J. Anatomy and physiology of urinary continence. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1990; 33 (2): 298–307.
8. Courtney H. Anatomy of the pelvic diaphragm and ano-rectal musculature as related to sphincter preservation in ano-rectal surgery. *American Journal Surgery*. 1950; 79: 155–173.
9. Petros P. E., Swash M. The Musculoelastic Theory of anorectal function and dysfunction. *J Pelviperineol*. 2008; 27: 89–93.
10. Bø K., Lilleås F., Talseth T., Hedlund H. Dynamic MRI of pelvic floor muscles in an upright sitting position. *Neurourol Urodyn*. 2001; 20: 167–174.
11. Nilsson C. G., Palva K., Aarnio R., Morcos E., Falconer C. Seventeen years' follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2013; 24 (8): 1265–1269.
12. Petros P. E., Richardson P. A. TFS posterior sling improves overactive bladder, pelvic pain and abnormal emptying, even with minor prolapse. A prospective urodynamic study. *J Pelviperineology*. 2010; 29: 52–55.
13. Messelink B., Benson T., Berghmans B. et al. Standardization of terminology of pelvic floor muscle function and dysfunction: Report from the pelvic floor clinical assessment group of the international continence society. *Neurourol Urodyn*. 2005; 24: 374–380.
14. DeLancey J., Kearney R., Chou Q. et al. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol*. 2003; 101: 46.
15. Singh K., Jakab M., Reid W. M. et al. Three-dimensional magnetic resonance imaging assessment of levator ani morphologic features in different grades of prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188: 910.
16. Deindl F. M., Vodusek D. B., Hesse U., Schussler B. Pelvic floor activity patterns: comparison of nulliparous continent and parous urinary stress incontinent women. *Akinesiological EMG study*. *Br J Urol*. 1994; 73 (4): 413–417.
17. Kegel A. H. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol*. 1948; 56: 238–249.
18. Shull B., Hurt G., Laycock J. et al. 'Physical examination' in Incontinence. Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A., eds. Plymouth, United Kingdom: Plymbridge Distributors Ltd; 2002: 373–388.
19. Bø K., Berghmans B., Mørkved S., VanKampen M. Evidence-based physical therapy for the pelvic floor. *Bridging Science and Clinical Practice*. Elsevier Health Sciences. 2014; 4: 448.
20. Laycock J., Jerwood D. Pelvic floor muscle assessment: the PERFECT scheme. *Physiotherapy*. 2001; 87: 631–642.
21. Isherwood P., Rane A. Comparative assessment of pelvic floor strength using a perineometer and digital examination. *Br J Obstet Gynecol*. 2000; 107: 1007–1011.
22. Jeyaseelan S., Haslam J., Winstanley J. et al. Digital vaginal assessment: an inter-tester reliability study. *Physiotherapy*. 2001; 87: 243–250.
23. Bø K., Finckenhagen H. B. Vaginal palpation of pelvic floor muscle strength: inter-test reproducibility and the comparison between palpation and vaginal squeeze pressure. *Act Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80: 883–887.
24. Morin M., Dumoulin C., Bourbonnais D. et al. Pelvic floor maximal strength using vaginal digital assessment compared to dynamometric measurements. *Neurourol Urodyn*. 2004; 23: 336–341.
25. Chevalier F., Fernandez-Lao C. et al. Normal reference values of strength in pelvic floor muscle of women: a descriptive and inferential study *BMC Women's Health*. 2014; 14: 143.
26. Mørkved S., Salvesen K. A., Bø K., Elk-Nes S. Pelvic floor muscle strength and thickness in continent and incontinent nulliparous pregnant women. *Int Urogynecol J*. 2004; 15: 384–390.
27. Kegel A. H. Stress incontinence and genital relaxation: a nonsurgical method of increasing the tone of sphincters their supporting structures. *Ciba Clin Symp*. 1952; 4 (2): 35–51.
28. Bø K. Pressure measurements during pelvic floor muscle contractions: the effect of different positions of the vaginal measuring device. *Neurourol Urodyn*. 1992; 11: 107–113.
29. Bump R., Hurt W. G., Fantl J. A., Wyman J. F. Assessment of Kegel exercise performance after brief verbal instruction. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165: 322–329.
30. Dougherty M., Bishop K., Mooney R. et al. Variation in intravaginal pressure measurement. *Nurs Res*. 1991; 40: 282–285.
31. Sapsford R., Hodges P., Richardson C. et al. Co-activation of the abdominal and pelvic floor muscles during voluntary exercises. *Neurourol Urodyn*. 2001; 20: 31–42.
32. International Olympic Committee. *Strength and Power in Sports*. Oxford, United Kingdom: Blackwell Science Ltd; 1992: Chapter 8B.
33. Bø K., Kvarstein B., Hagen R., Larsen S. Pelvic floor muscle exercise for the treatment of female stress urinary incontinence. II: validity of vaginal pressure measurements of pelvic floor muscle strength and the necessity of supplementary methods for control of correct contraction. *Neurourol Urodyn*. 1990; 9: 479–487.
34. Peschers U., Gingelmaier A., Jundt K. et al. Evaluation of pelvic floor muscle strength using four different techniques. *Int Urogynecol J. Pelvic Floor Dysfunct*. 2001; 12: 27–30.
35. Dougherty M. C., Abrams R., McKey P. L. An instrument to assess the dynamic characteristics of the circumvaginal musculature. *Nurs Res*. 1986; 35: 202–206.
36. Bø K., Kvarstein B., Hagen R., Larsen S. Pelvic floor muscle exercise for the treatment of female stress urinary incontinence. I: reliability of vaginal pressure measurements of pelvic floor muscle strength. *Neurourol Urodyn*. 1990; 9: 471–477.
37. McKey P. L., Dougherty M. C. The circumvaginal musculature: correlation between pressure and physical assessment. *Nurs Res*. 1986; 35: 307–309.
38. Carrington E. V., Brokjaer A., Craven H. et al. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26 (5): 625–635.
39. Шелыгин Ю. А., Фоменко О. Ю., Веселов В. В., Белоусова С. В., Алешин Д. В., Вязьмин Д. О. Нормативные показатели давления в анальном канале при неперфузионной манометрии. *Колопроктология*. — 2015. — 3 (53). — С. 4–10.
40. Sampsel C. M., Miller J. M., Mims B. L. et al. Effect of pelvic muscle exercise on transient incontinence during pregnancy and after birth. *Obstet Gynecol*. 1998; 91: 406–412.
41. Dumoulin C., Gravel D., Bourbonnais D. et al. Reliability of dynamometric measurements of the pelvic floor musculature. *Neurourol Urodyn*. 2004; 23: 134–142.
42. Plevnik S. A new method for testing and strengthening of pelvic floor muscles [abstract]. In: *Proceeding of the 15th Annual Meeting of the International Continence Society*. London, 1985: 267–268.
43. Deindl F., Schussler B., Vodusek D., Hesse U. Neurophysiologic effect of vaginal cone application in continent and urinary stress incontinent women. *Int Urogynecol J. Pelvic Floor Dysfunct*. 1995; 6: 204–208.
44. Hahn I., Milsom I., Ohlson B. L., Ekelund P. Comparative assessment of pelvic floor function using vaginal cones, vaginal digital palpation and vaginal pressure measurement. *Gynecol Obstet Invest*. 1996; 41: 269–274.
45. Kersch-Schindl K., Uher E., Wiesinger G. et al. Reliability of pelvic floor muscle strength measurement in elderly incontinent women. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21: 42–47.
46. Lubowski D. Z., Swash M., Nichols J. et al. Increases in pudendal nerve terminal motor latency with defecation straining. *The British Journal of Surgery*. 1988; 75: 1095–1097.
47. Turker K. Electromyography: some methodological problems and issues. *Phys Ther*. 1993; 73: 698–710.
48. Podnar S., Vodusek D. Protocol for clinical neurophysiologic examination of the pelvic floor. *Neurourol Urodyn*. 2001; 20: 669–682.
49. Gunnarsson M. Pelvic Floor Dysfunction: A Vaginal Surface EMG Study in Healthy and Incontinent Women. Lund, Sweden: Department of Urology, Faculty of Medicine, Lund University; 2002.
50. Hallencreutz H. G., Dederich A., Aino Fianu Jonasson A. F. Reliability of Surface Electromyography on the Pelvic Floor Muscles. *Neurology and Urodynamics*. 2009; 28: 395–399.
51. Devreese A., Staes F., Janssens L., Penninckx F., Vereecken R., De Weerd W. Incontinent women have altered pelvic floor muscle contraction patterns. *J Urol*. 2007; 178 (2): 558–62. (Epub 2007 Jun 14)
52. Fowler C., Benson J., Craggs M. et al. Clinical neurophysiology. In: Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A., eds. *Incontinence*. Plymouth, United Kingdom: Plymbridge Distributors Ltd; 2002: 389–424.
53. Pereira L. C., Botelho S., Marques J., Adami D. B., Alves F. K., Palma P., Riccetto C. Electromyographic pelvic floor activity: Is there impact during the female life cycle? *Neurourol Urodyn*. 2014; 11. doi: 10.1002/nau.22703.
54. Kegel A. H. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol*. 1948; 56: 238–249.
55. Hesse U., Schussler B., Frimberger J. et al. Effectiveness of a three-step pelvic floor reeducation in the treatment of stress urinary incontinence: a clinical assessment. *Neurourol Urodyn*. 1990; 9: 397–398.
56. Bump R., Hurt W. G., Fantl J. A., Wyman J. F. Assessment of Kegel exercise performance after brief verbal instruction. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165: 322–329.
57. Wilson P., Herbison G., Heer K. Reproducibility of perineometer measurements. *Neurourol Urodyn*. 1991; 10: 399–400.
58. Elser D., Wyman J., McClish D. et al. The effect of bladder training, pelvic floor muscle training, or combination training on urodynamic parameters in women with urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 1999; 18: 427–436.



Сложности дифференциальной диагностики внутрипеченочного холестаза беременных

Ю. Б. Успенская, к.м.н.¹

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.¹

А. А. Шептулин, д.м.н., проф.²

¹Кафедра акушерства и гинекологии № 1, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Difficulties in differential diagnosis of intrahepatic cholestasis in pregnant women

Yu.B. Uspenskaya, I.V. Kuznetsova, A.A. Sheptulin

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

Резюме

В статье обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики внутрипеченочного холестаза беременных и заболеваний печени, осложняющих течение беременности. В качестве иллюстрации диагностических сложностей представлены собственные клинические наблюдения нарушения функции печени во время беременности.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, нарушения функции печени, желчные кислоты, дифференциальная диагностика.

Summary

The article discusses the differential diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnant women and liver diseases that complicate the course of pregnancy. As an illustration of the diagnostic difficulties, one's own clinical observations of liver dysfunction during pregnancy are presented.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnant women, liver function disorders, bile acids, differential diagnostics.

Одной из нерешенных проблем современного акушерства является внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). ВХБ занимает первое место среди заболеваний печени, специфичных для периода беременности [16]. Отсутствие четкого понимания причин ВХБ, предикторов его возникновения и надежных маркеров развития акушерских осложнений, ассоциированных с повышенной неонатальной заболеваемостью и смертностью, а также отсутствие лекарственных препаратов с гарантированной эффективностью в отношении ВХБ побуждают к проведению новых исследований. Наряду с перечисленными проблемами еще одним важным вопросом, требующим решения, является диагностика ВХБ. Диагностические возможности, позволяющие вовремя идентифицировать заболевание и дифференцировать его с другой патологией печени, осложняющей течение беременности, ограничены. В настоящее время диагностический поиск в направлении ВХБ начинается при предъявлении беременной жалоб на кожный зуд или при обнаружении повышенного уровня печеночных трансаминаз.

Согласно определению ВХБ представляет собой холестатическое заболевание, характеризующееся кожным зудом, развивающимся во втором или третьем триместре беременности, повышением уровня сывороточных аминотрансфераз и желчных кислот и спонтанным разрешением симптомов в течение 2–3 недель после родов [21].

Таким образом, ВХБ в подавляющем большинстве случаев воспринимается априори как заболевание печени, исключительно сочетающееся с кожным зудом. Примечательно, что кожный зуд сопровождает около 23 % беременностей, но из них лишь в 1,6 % случаев является отражением ВХБ [13]. В связи с этим при проведении дифференциальной диагностики у беременных пациенток, имеющих кожный зуд, в первую очередь необходимо исключать заболевания кожи. Дерматозы беременных (пемфигоид беременных, полиморфный дерматоз беременных, атопический дерматит беременных, зудящий фолликулит беременных) характеризуются выраженными кожными высыпаниями, что позволяет отличить их от манифестной формы ВХБ, при которой

высыпания в виде экскориаций носят в основном вторичный характер [25]. Аллергические реакции, атопию или кожные проявления на фоне системных заболеваний можно заподозрить на основании изучения анамнеза [26].

В последнее время в литературе появляются публикации о бессимптомных формах ВХБ [7, 20]. Данные проведенного нами исследования (2018) подтверждают наличие субклинических форм ВХБ, ускользающих из поля зрения клиницистов [4]. Эти данные имеют большую практическую значимость, поскольку согласно полученным нами результатам, бессимптомные формы ВХБ сопровождаются той же частотой опасных гестационных осложнений, что и манифестные формы заболевания [4].

Установление диагноза ВХБ на основе стандартных лабораторных методик может представлять определенные трудности, так как лабораторные маркеры холестаза, используемые для диагностики холестатических заболеваний печени (гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин), при ВХБ повышаются не всегда и поэтому имеют при этом заболевании значительно меньшую значимость [6]. Щелочная

фосфатаза (ЩФ) также не может служить надежным признаком ВХБ. Концентрация ЩФ во второй половине беременности существенно повышается, однако это изменение носит физиологический характер за счет активно продуцируемой в этот период плацентарной фракции [19]. Наиболее информативным лабораторным маркером ВХБ считается увеличение уровня сывороточных желчных кислот (ЖК) свыше 10 мкмоль/л [15]. Определение сывороточных ЖК позволяет не только диагностировать ВХБ, в том числе и его бессимптомные формы, но и может служить прогностическим маркером развития неблагоприятных исходов беременности. Концентрация ЖК более 40 мкмоль/л взаимосвязана с повышенным риском антенатальной гибели плода, преждевременных родов и дистресса плода [12]. Однако определение ЖК доступно в небольшом числе отечественных лечебных учреждений, что ограничивает возможности лабораторной диагностики оценкой традиционных лабораторных показателей поражения печени и, как следствие, часто приводит к неверной интерпретации клинической картины.

Одной из таких диагностических ошибок является постановка диагноза ВХБ при выявлении изолированно повышенного уровня трансаминаз печени. Это принципиально неверно, поскольку увеличение уровня аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) служит проявлением синдрома цитолиза и лишь свидетельствует о наличии повреждения гепатоцитов, которое может иметь разную этиологию. Вдобавок к этому ВХБ не всегда сопровождается повышением уровня АЛТ и АСТ [6]. Увеличение уровня печеночных трансаминаз во второй половине беременности может быть проявлением скрыто или субклинически развивающейся преэклампсии или эклампсии, а также других серьезных заболеваний (HELLP-синдром, острая жировая печень беременных) [26]. В связи с относительной редкостью этих осложнений терапевты и гастроэнтерологи мало знакомы с их клинической картиной и не всегда включают данные заболевания в круг диагностического поиска.

Терминами «преэклампсия» и «эклампсия», используемыми за рубежом, или термином «гестоз», до сих пор порой употребляющимся в отечественной клинической практике, обозначается синдром полиорганной функциональной недостаточности, патогенетически связанный с беременностью, характеризующийся генерализованным сосудистым спазмом и перфузионными нарушениями в жизненно важных органах и плаценте [2]. Распространенность гестоза остается стабильно высокой и варьирует, по разным данным, в диапазоне от 7 до 22%. Помимо высокой распространенности, преэклампсия занимает значимое место в структуре причин перинатальной заболеваемости, материнской и перинатальной смертности [3].

Характерными и значимыми для диагноза преэклампсии признаками являются артериальная гипертензия, протеинурия, тромбоцитопения, повышение уровня креатинина, отеки. При вовлечении в процесс печени (в рамках системных поражений при преэклампсии) могут отмечаться боли в эпигастральной области, тошнота, рвота [3].

HELLP-синдром (Hemolysis — гемолиз, Elevated Liver enzymes — повышение ферментов печени, Low Platelet counts — низкое число тромбоцитов) рассматривается как крайне тяжелое осложнение эклампсии, которое сопровождается разнообразными клиническими проявлениями. В клинической картине наблюдаются головная боль, тошнота, рвота, нарушения зрения, отеки, асцит. При этом подъем артериального давления и протеинурия при HELLP-синдроме не относятся к его постоянным проявлениям [23]. При лабораторном обследовании обнаруживаются признаки гемолиза (снижение содержания гаптоглобина, повышение уровня билирубина, шистоцитоз), повышение активности АСТ и АЛТ не более чем в три раза, снижение уровня тромбоцитов. В 12–65% случаев при HELLP-синдроме возникают тяжелые, угрожающие жизни осложнения: ДВС-синдром, преждевременная отслойка плаценты, острая почечная недостаточность, отек легких, выраженный асцит, разрыв или инфаркты печени [5].

Другим акушерским осложнением, сопровождающимся поражением печени и связанным с преэклампсией или эклампсией, является острая жировая печень беременных (ОЖПБ). Распространенность ОЖПБ невысока и составляет 1 случай на 7000–16000 беременностей [8]. Заболевание ассоциировано с высокой материнской (7–18%) и перинатальной смертностью (9–23%). В основе патогенеза заболевания лежит врожденное нарушение процессов митохондриального β -окисления жирных кислот с развитием мелкокапельной инфильтрации ткани печени, острой печеночной недостаточности и энцефалопатии [24]. ОЖПБ манифестирует преимущественно в третьем триместре беременности. Клинические проявления неспецифичны: слабость, утомляемость, головная боль, тошнота, рвота, боли в эпигастральной области или в правом подреберье, желтуха. При сочетании данного заболевания с преэклампсией могут наблюдаться повышение артериального давления, протеинурия, асцит. Нарушения в системе свертывания крови сопровождаются развитием коагулопатических кровотечений. В тяжелых случаях при развитии печеночно-клеточной недостаточности наблюдаются признаки энцефалопатии: возбуждение, спутанность сознания, сонливость, кома [8].

При лабораторном обследовании определяются лейкоцитоз, тромбоцитопения. Выявляются маркеры повреждения печени: повышение активности АСТ и АЛТ, как правило, до 300–500 Ед/л. При массивном некрозе гепатоцитов в тяжелых случаях увеличение показателей трансаминаз может быть умеренным. Повышается уровень ЩФ и связанной фракции билирубина. Нарушения синтетической функции печени отражаются в гипогликемии, снижении содержания протромбина, фибриногена и увеличении протромбинового времени. При присоединении панкреатита определяются повышенные показатели активности амилазы и липазы. Возможно повышение уровня креатинина и мочевой кислоты с развитием метаболического ацидоза [3].

Помимо рутинно исключаемых неакушерских причин поражения печени (токсический, вирусные гепатиты, хронические аутоиммунные заболевания печени — первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит), необходимо помнить и о более редких заболеваниях печени, сопровождающихся повышением уровня трансаминаз (болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина) [17].

Вместе с тем в практике могут встречаться случаи, когда даже после исключения всех перечисленных акушерских и неакушерских причин нельзя однозначно определить этиологию поражения печени.

В качестве иллюстрации приводим следующие клинические наблюдения, заслуживающие, на наш взгляд, большого внимания.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка С., 33 лет. Беременность 33 недели. Обратилась с диагнозом направившего лечебного учреждения (женская консультация по месту жительства), звучавшим как ВХБ.

Данная беременность — первая, наступила самопроизвольно. На ранних сроках гестации беременность протекала с явлениями токсикоза легкой степени. Согласно данным анамнеза, со срока 26 недель беременности при плановом обследовании неоднократно отмечалось изолированное повышение уровня АСТ до 3N. Уровень сывороточных ЖК не определялся. До беременности исследование лабораторных показателей функции печени не проводилось. Жалобы на кожный зуд больная не предъявляла.

При проведении клинико-лабораторного обследования поражение печени вирусной, аутоиммунной и токсической этиологии, а также патология печени, ассоциированная с беременностью (преэклампсия, острая жировая печень беременных, HELLP-синдром), не подтвердились. Уровень ЖК варьировал в диапазоне 2–7 мкмоль/л. При дальнейшем динамическом контроле на протяжении беременности уровень АСТ оставался прежним, несмотря на назначение

гепатотропной терапии (препараты урсоедоксихолевой кислоты [УДХК], эссенциальные фосфолипиды). На сроке 39–40 недель беременности произошли своевременные самопроизвольные роды. Родилась девочка массой 3 700 г, длиной 53 см. Была оценена по шкале Апгар в 8–9 баллов.

В последующем на протяжении шести месяцев контроля биохимических параметров функции печени отмечено отсутствие динамики уровня АСТ. При повторных клинико-лабораторных обследованиях и консультациях различных специалистов (гастроэнтеролог, гепатолог, ревматолог, гематолог, нефролог, инфекционист, кардиолог) какой-либо патологии выявлено не было.

Учитывая данные анамнеза и проведенных обследований, не подтвердившие признаков поражения печени, был сделан вывод о наличии у пациентки синдрома макро-АСТ, биохимического феномена, характеризующегося образованием комплексов АСТ с различными конъюгатами (иммуноглобулины, липопротеины, фрагменты клеток, лекарства). Данные макроферментные комплексы являются крупными молекулами и обладают высокой стабильностью, хуже фильтруются почечными клубочками, имеют меньшую скорость кинетики и почечного клиренса и, как следствие, дольше циркулируют и накапливаются в кровотоке [1, 14].

Лабораторное подтверждение макроферментемии требует применения специальных методик иммунохимического анализа, доступных в ограниченном числе лабораторий [18]. Повышение уровня макро-АСТ может сопровождать различные заболевания (аутоиммунные, онкологические, сердечно-сосудистые и хронические заболевания печени), а также выявляться у здоровых людей [1, 10, 11]. Данное состояние предлагается рассматривать как лабораторный феномен; оно имеет доброкачественное течение и не требует специального лечения [9].

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует неправильную постановку диагноза ВХБ пациентке с наличием редкого синдрома макро-АСТ, повлекшую за собой необоснованное назначение

лекарственной терапии. Против диагноза ВХБ у пациентки свидетельствовали отсутствие кожного зуда и нормальный уровень сывороточных ЖК.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Р., 28 лет. Беременность 37–38 недель. Госпитализирована в клинику с подозрением на ВХБ. При поступлении предъявляла жалобы на умеренно выраженный кожный зуд.

Соматический анамнез больной отягощен миопией легкой степени, варикозным расширением вен ног. В личном и семейном анамнезе отсутствовали указания на заболевания гепатобилиарной системы.

Акушерский анамнез: данная беременность — третья, наступила самопроизвольно. Первые две беременности завершились самопроизвольными выкидышами на ранних сроках гестации.

Данная беременность в I триместре протекала с явлениями угрозы прерывания, в связи с чем больная получала терапию, направленную на пролонгирование беременности (препараты прогестерона, спазмолитические препараты до срока 16 недель беременности), а также витаминотерапию. На сроке 35 недель гестации пациентка отметила появление умеренно выраженного кожного зуда в области боковых поверхностей туловища и живота, который купировался при использовании косметических средств. При лабораторном обследовании было выявлено изолированное повышение уровня ЩФ до 3N.

На основании совокупности клинико-лабораторных параметров был поставлен диагноз ВХБ и начата терапия УДХК в дозе 750 мг в сутки. Несмотря на проводимую терапию, отмечалось дальнейшее постепенное повышение уровня ЩФ, достигшего к 38-й неделе беременности 5N. Выраженность кожного зуда не менялась. При обследовании было выявлено нормальное содержание сывороточных желчных кислот. В связи с этим диагноз ВХБ был пересмотрен. Для обнаружения источника повышенной продукции ЩФ был проведен анализ с разделением фракций изоформ ЩФ (костной, плацентарной, печеночной, кишечной). Исследование

проводилось с использованием электрофоретического разделения фракций ЩФ на агарозном геле в системе Hydrazys 2 фирмы Sebia (Франция). Проведенный анализ показал, что преобладающей изоформой ЩФ оказалась плацентарная фракция, доля которой составила 76,9% от общего содержания фермента. Доля печеночного изофермента составила 2,7%, костного — 17,8% и кишечного — 2,5% (что не превышало пределы нормальных референтных значений: 76,3; 67,7 и 20,6% соответственно).

Данное клиническое наблюдение подтверждает низкую информативность изолированного повышения ЩФ в диагностике ВХБ. Нетипичная локализация кожного зуда и отсутствие лабораторного подтверждения ВХБ (нормальные показатели стандартных маркеров холестаза и уровня ЖК) в данном наблюдении привели к неверной интерпретации клинической ситуации и неправильному ведению пациентки.

Третье клиническое наблюдение демонстрирует позднюю диагностику ВХБ у пациентки с бессимптомным течением заболевания.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка И., 28 лет. Госпитализирована в отделение патологии беременности акушерского стационара с диагнозом направившего учреждения: «Беременность 36–37 недель. Головное предлежание. Угрожающие преждевременные роды».

Соматический анамнез пациентки отягощен хроническим тонзиллитом, миопией легкой степени.

Согласно акушерскому анамнезу данная беременность — первая, наступила самопроизвольно. В I триместре беременность протекала с явлениями токсикоза легкой степени до срока 10 недель гестации. Во II триместре отмечалась анемия легкой степени, в связи с чем пациентка принимала препараты железа. В III триместре на сроке 31–32-й недель беременности у женщины возникли симптомы угрожающих преждевременных родов. Больная была госпитализирована в стационар, где была назначена спазмолитическая и магnezальная терапия с хорошим эффек-

том. При обследовании пациентки отклонений в лабораторных показателях выявлено не было. Вместе с тем следует отметить, что биохимические маркеры нарушения функции печени не определялись. Пациентка была выписана домой в сроке 33–34-й недель беременности в удовлетворительном состоянии.

В сроке 35–36-й недель беременности у пациентки вновь возникли симптомы угрожающих преждевременных родов, в связи с чем была произведена данная повторная госпитализация. При обследовании в стационаре на себя обращало внимание повышение уровня ЖК до 32 мкмоль/л, активности АЛТ до 1,5N. Другие стандартные лабораторные показатели, включая клинический анализ крови, маркеры вирусных гепатитов, коагулограмма, общий анализ мочи, оказались в пределах нормальных значений. При ультразвуковом обследовании признаков нарушений со стороны печени и желчевыводящих путей выявлено не было. Учитывая повышенный уровень ЖК в отсутствии клинических симптомов (кожный зуд) было высказано предположение о наличии у больной бессимптомной формы ВХБ. Пациентке была назначена терапия, направленная на пролонгирование беременности, а также начато лечение УДХК в дозе 1000 мг в сутки. Несмотря на проводимое лечение, у больной продолжилось дальнейшее повышение концентрации ЖК: спустя четыре дня от начала терапии уровень ЖК составил 46 мкмоль/л. Доза УДХК была увеличена до 1500 мг в сутки, однако спустя сутки у пациентки произошло преждевременное излитие меконially окрашенных околоплодных вод. Учитывая наличие преждевременного излития околоплодных вод у беременной с ВХБ, признаки внутриутробной гипоксии плода, было произведено экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения. Родился живой недоношенный мальчик длиной 48 см, массой 2980 г. Новорожденный был оценен в 6–7 баллов по шкале Апгар.

В данном клиническом наблюдении отсутствие клинических про-

явлений ВХБ привело к поздней постановке диагноза, что повлекло за собой отсроченное начало лечения и развитие у беременной поздних гестационных осложнений (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия плода). Можно предположить, что угроза прерывания беременности, наблюдавшаяся у беременной задолго до установления диагноза, могла быть следствием скрыто протекавшего ВХБ.

Заключение

Таким образом, сложность диагностики и дифференциальной диагностики ВХБ определяется непостоянством клинических проявлений и ограниченностью специфических лабораторных маркеров заболевания. Наиболее информативным биохимическим маркером ВХБ является повышение уровня сывороточных ЖК. Существование бессимптомных форм ВХБ указывает на необходимость проведения скрининга на содержание ЖК у беременных при наличии кожного зуда, а также у женщин, не имеющих кожных симптомов, но имеющих факторы, потенциально взаимосвязанные с ВХБ. К ним относятся указания на гестационные осложнения (анамнестические или во время данной беременности), наличие родственников с анамнезом ВХБ, выявление отклонений в лабораторных печеночных показателях [4]. Дифференциальная диагностика ВХБ должна включать широкий круг частых и редких акушерских и неакушерских причин поражения печени. Правильная и своевременная постановка диагноза ВХБ позволит выбрать адекватную тактику ведения больных и снизить вероятность развития неблагоприятных исходов беременности.

Список литературы

1. Губергриц Н. Б., Алхазов Ю. М., Голубова О. А., Василенко И. В., Зубов А. Д., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г., Колкина В. Я., Кабанец Н. С., Пацкань И. И. МАКРО-АСТ-емия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 7: 85–90.
2. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЕОТАР — Медиа, 2014. — 944 с.

3. Сидорова И. С. Акушерство. Руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2013. — 1048 с.
4. Успенская Ю. Б., Шептулин А. А., Кузнецова И. В., Гитель Е. П., Мурашко А. В., Гончаренко Н. В., Герасимов А. Н., Мельник Е. В., Тарасова О. М., Корсунская Е. В., Тугаринова Г. В., Гиндис А. А., Середина Т. А. Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения, диагностики и лечения. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2018; 28 (2): 56–64.
5. Araujo AC, Leao MD, Nobrega MH, et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 129–33.
6. Bacq Y, Sapay T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Hepatology. 1997; 26: 358–364.
7. Castano G, Lucangiolli S, Sookoian S, Mesquida M, Lemberg A, Di Scala M, Franchi P, Carducci C, Tripodi V. Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Sci (Lond.) 2006; 110: 459–465.
8. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1999; 181 (2): 389–95.
9. Chtioui H., Mauerhofer O., Gunther B., Dufour J.-Fr. annals of hepatology. 2010; 9 (1): 93–95.
10. Collins J., Ritter D., Bacon B. R. Macro-aspartate aminotransferase in a female with antibodies to hepatitis C virus. Liver. 2002; 22: 501–506.
11. Galasso P. J., Litin S. C., O'Brien J. F. The macroenzymes: a clinical review. Mayo Clin. Proc. 1993; 68: 349–354.
12. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. Hepatology 2014; 59 (4): 1482–91.
13. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C, Girling JC, et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. Obstet Med. 2010; 3 (1): 25.
14. Lee M., Vajro P., Keefe E. B. isolated aspartate aminotransferase elevation: Think macro-AST. Dig. Dis. Sci. 2011; 56: 311–3.
15. Maier K. P. Hepatitis — Hepatitisfolgen. Auflage. Bern, Hans Huber Verlag, 2010.
16. Marshall H. U., Wikström Shemer E., Ludvigsson J. F., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. Hepatology. 2013 Oct; 58 (4): 1385–91.
17. Medical Position Statement: valuation of liver chemistry test. Gastroenterology 2002; 123: 136.
18. Moriyama T., Tamura S., Nakano K. Laboratory and clinical features of abnormal macroenzymes found in human sera. Biochim. Biophys. Acta. 2015; 1854: 658–667.
19. Palmer DG, Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review. J Perinat Neonatal Nurs. 2000; 14: 39–51.
20. Pascual MJ, Serrano MA, El Mir MY, Macias RI, Jimenez F, Marin JJ. Relationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and progesterone metabolism. Clin Sci (Lond.) 2002; 102: 587–593.
21. Pust T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007; 2:26. doi:10.1186/1750-1172-2-26.
22. Remaley A. T., Wilding P. Macroenzymes: biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection. Clin. Chem. 1989; 35:2261–2270.
23. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1000–6.
24. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2007; 109 (4): 956–66.
25. White S; Philips R; Neill M; Kelly E. Pregnancy-Specific Skin Disorders. Skin Therapy Lett. 2014 Sep-Oct; 19 (5): 7–9.
26. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol 2014; 124: 120.



2019 КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ для акушеров-гинекологов



7–9 февраля
Санкт-Петербург



V Общероссийская конференция с международным участием
«ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ К ЗДОРОВОМУ МАТЕРИНСТВУ И ДЕТСТВУ»

Отель «Санкт-Петербург»

14–16 марта
Москва



IV Общероссийский семинар
РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРА-ВЕРСИИ. ВЕСЕННИЕ ЧТЕНИЯ»

отель «Рэдиссон Славянская»

25–27 апреля
Екатеринбург



IV Общероссийский научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: УРАЛЬСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Центр международной торговли

16–18 мая
Москва



VII Общероссийский конгресс с международным участием
РАНИЕЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ: ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ К ЗДОРОВОЙ ГЕСТАЦИИ. ПРОБЛЕМЫ ВРТ»

Отель «AZIMUT Олимпик»

7–10 сентября
Сочи



XII Общероссийский научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРА-ВЕРСИИ»
X Всероссийская научно-практическая конференция и выставка «ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»

Зимний театр и гранд-отель «Жемчужина»

18–19 октября
Ростов-на-Дону



III Общероссийский научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ДОНСКИЕ СЕЗОНЫ»

Конгресс-центр Don-Plaza

14–16 ноября
Москва



VI Общероссийская конференция
«ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru

vk.com/praesens

facebook.com/stpraesens

instagram.com/statuspraesens

Медицинская реабилитация как метод лечения и улучшения качества жизни беременных женщин, страдающих дорсопатиями

Я. А. Ваганова, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста

Г. А. Суслова, д.м.н., проф., зав. кафедрой реабилитологии ФП и ДПО

С. Н. Гайдуков, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста

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

Medical rehabilitation as method of treatment and improvement of quality of life in pregnant women suffering dorsopathies

Y. A. Vaganova, G. A. Suslova, S. N. Gaidukov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Проведено исследование эффективности применения методов медицинской реабилитации, в частности, мануальной терапии (МТ) и лечебно-физической культуры (ЛФК) у беременных женщин с дорсопатиями во II и III триместрах беременности с целью улучшения качества жизни, течения и исходов беременности. Обследовано 305 беременных женщин. Пациенты были поделены на три группы: первая проходила лечение у мануального терапевта ($n = 135$), вторая — курс ЛФК ($n = 35$), третья — контрольная группа ($n = 135$) не получающих лечения. Средний возраст составил $30,92 \pm 0,23$ года, при $p = 0,05$ и $P = 95\%$. Первобеременные составили 43,27% ($n = 132$) от общего числа обследованных, повторобеременные — 56,73% ($n = 173$); первородящие — 61,96% ($n = 189$), повторнородящие — 38,04% ($n = 116$). В первой группе число сеансов мануальной терапии составило от 1 до 4. Так, потребовался один сеанс в 47 случаях (34,8%), 2 сеанса — в 58 (42,9%), 3 сеанса — в 23 (17,1%) и 4 сеанса — у 7 (5,2%) беременных. Курс ЛФК составлял 10 занятий. Для оценки качества жизни и отдельно болевого синдрома использовались опросник МакГилла, визуальная аналоговая шкала (ВАШ), вербальная оценочная шкала, опросник EuroQol-5D, вопросник Освестри, опросник качества жизни SF-36, а также медико-социальная характеристика беременных женщин с данной патологией. В ходе текущего исследования получены предварительные результаты, которые позволяют говорить об эффективности применения МТ у беременных женщин над методами ЛФК. Наблюдались улучшение качества жизни беременной женщины, снижение болевого синдрома вплоть до полного его устранения, снижение количества операций кесарева сечения.

Ключевые слова: мануальная терапия, ЛФК, беременность, дорсопатии.

Summary

The study of the effectiveness of medical rehabilitation methods, in particular manual therapy (MT) and therapeutic physical culture (physical therapy) in pregnant women with dorsopathies in the second and third trimesters of pregnancy in order to improve the quality of life, course and outcomes of pregnancy. 305 pregnant women were examined. The patients were divided into three groups: the 1st was treated by a chiropractor ($n = 135$), the 2nd got a course of exercise therapy ($n = 35$), the 3rd, control group ($n = 135$), did not receive treatment. The mean age was 30.92 ± 0.23 years, with $p = 0.05$ and $P = 95\%$. Primeval amounted to 43.27% ($n = 132$) of the total number of examined persons, repeated — 56.73% ($n = 173$); primiparous — 61.96% ($n = 189$), repeated 38.04% ($n = 116$). In the first group, the number of sessions of manual therapy ranged from 1 to 4. So it took one session in 47 cases (34.8%), 2 sessions — 58 (42.9%), 3 sessions — 23 (17.1%) and 4 sessions — 7 (5.2%) pregnant. The physical therapy course included 10 sessions. An assessment of the quality of life of pregnant women with dorsopathies was conducted using the following methods: EuroQol-5D questionnaire, the Oswestry questionnaire, the medical and social characteristics, the pain syndrome using the McGill questionnaire, the visual analogue scale (VAS), and the verbal evaluation score scale of pregnant women with this pathology. In the course of the current study, preliminary results have been obtained, which allow concluding about the effectiveness of MT in pregnant women over the methods of exercise therapy. There was an improvement in the quality of life of a pregnant woman, a decrease in pain, until its complete elimination, a decrease in the number of caesarean sections.

Key words: manual therapy; therapeutic physical culture; pregnancy; dorsopathies.

Введение

В современных условиях существует множество факторов, оказывающих патологическое влияние на здоровье матери и плода. Негативно влияют не только стиль жизни, в котором много стрессовых ситуаций и нарушений режима труда и отдыха, раннее начало половой жизни, в той или иной степени искривление позвоночного столба у молодых девушек, избыточная или недостаточная масса тела. Все это формирует предпосылки для патологи-

ческого течения беременности, в ходе которого в организме женщины происходит целый ряд изменений в положении и функционировании внутренних органов, а также изменений процессов нейроэндокринной регуляции [4].

Боли в нижней части спины и тазовые боли у беременных женщин, вызванные дорсопатиями, — наиболее распространенный симптом, который в последнее время считается нормальной составляющей частью беременности. В зарубежной литературе приводят-

ся многочисленные данные, о том, что около 50% беременных женщин испытывают боли в спине на разных сроках гестации [1, 2, 5]. Боли в спине у 25% беременных женщин приводят к серьезным проблемам со здоровьем, при этом некоторая часть женщин утрачивают трудоспособность уже в I–II триместрах, а у 8% она приводит к инвалидности различной степени тяжести [1, 2, 9, 14]. По другим данным исследований, показатель распространенности болей в спине во время беременности колеблется

между 35 и 61 % [16, 18–20], среди этих женщин 47–60 % сообщили о боли в спине, возникающей на 5–7-м месяцах беременности [12, 16]. Причина боли в спине, связанной с беременностью, изучена не до конца. Преобладает теория о том, что в результате увеличения матки включаются биомеханически обусловленные изменения, что приводит к увеличению поясничного лордоза и воздействию гормона релаксина на стабилизацию связок, что приводит к гипермобильности суставов [1–3, 17]. Исследования, проведенные в течение последних 15 лет, показали, что основные причины тазовой боли во время беременности могут быть механическими (в пояснице или крестцово-подвздошном суставе), а не гормональными вследствие смещения центра тяжести [9, 10].

«Золотым» стандартом среди консервативных медикаментозных методов лечения ДДЗП являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и центральные миорелаксанты. НПВС противопоказаны беременным в течение всего срока гестации из-за присущего эмбриотоксического и тератогенного воздействия и из-за неизученности фармакокинетики и фармакодинамики в организмах матери и плода [2, 5, 7]. Лекарственная терапия повышает число аллергических реакций, а при длительном применении может оказывать неблагоприятное влияние на развивающийся плод [6]. Но в большинстве случаев тактика лечения болевого синдрома при дорсопатиях во время беременности — выжидательная (watch and wait) [14]. В связи с этим все большее внимание уделяется методам медицинской реабилитации. Поэтому в последнее время начаты исследования по применению методов мануальной терапии у беременных с ДДЗП и продолжены исследования по применению методов ЛФК у этой же группы женщин.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является улучшение течения и исходов беременностей у женщин с дорсопатиями, улучшение их качества жизни, снижение и полное купирование болевого синдрома, снижение количества операций кесарева сечения.

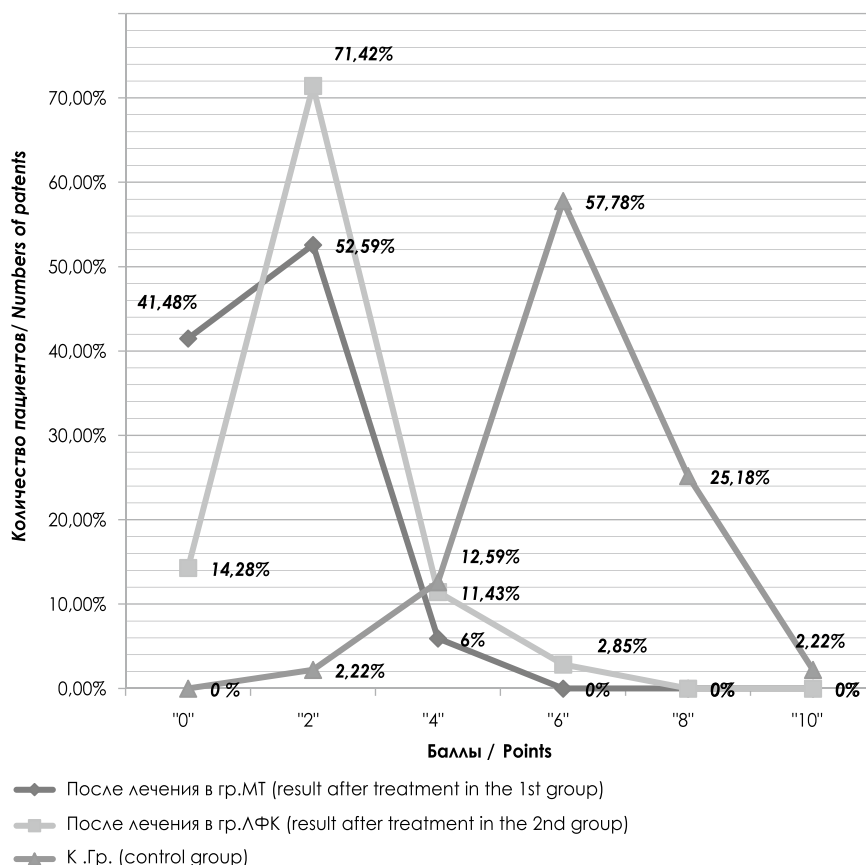


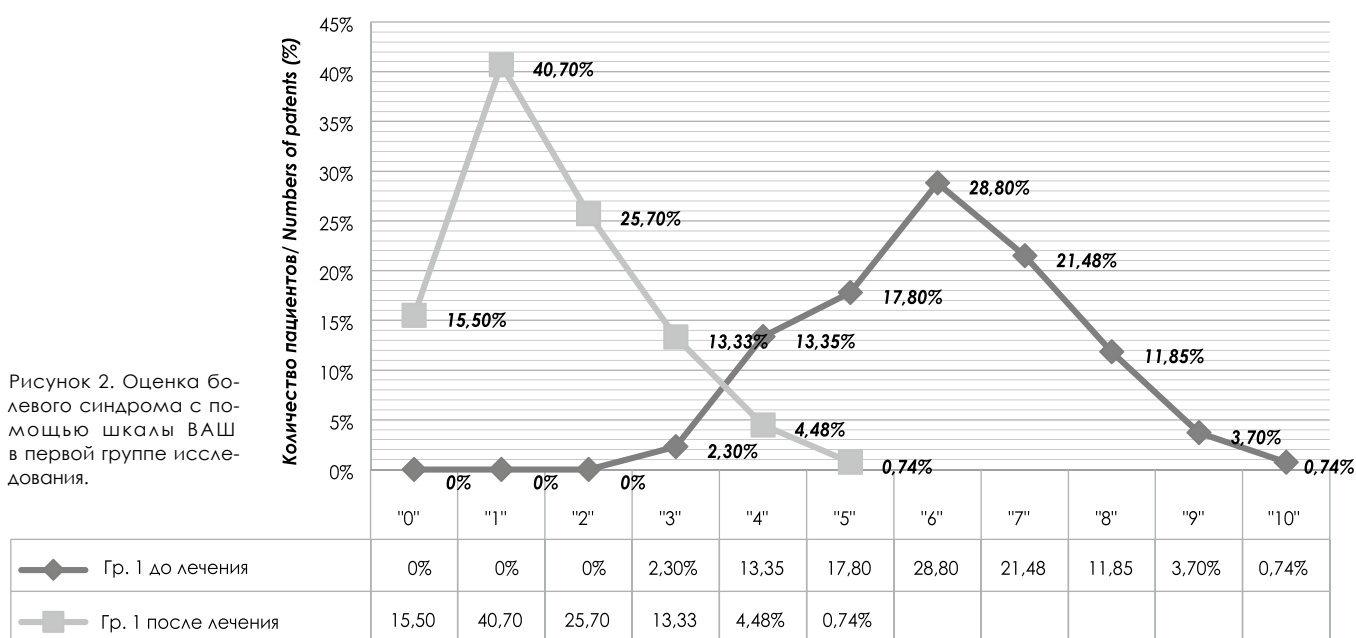
Рисунок 1. Снижение болевого синдрома по результатам вербальной оценочной шкалы.

Материалы и методы

За период с октября 2015 по март 2018 года обследованы 305 беременных женщин с диагнозом «дорсопатия», среди которых выделены три группы. В первую группу вошли пациентки, которые проходили лечение у мануального терапевта ($n = 135$), вторая группа — беременные женщины, проходившие курс ЛФК ($n = 35$), третья группа — контрольная ($n = 135$). Возраст беременных составил от 22 и до 41 года, средний возраст составил $30,92 \pm 0,23$, при $p = 0,05$ и $P = 95\%$. Первородные составили 43,27% ($n = 132$) от общего числа обследованных, повторобеременные — 56,73% ($n = 173$); первородящие — 61,96% ($n = 189$), повторнородящие — 38,04% ($n = 116$), срок гестации — II и III триместр. У беременных женщин, участвующих в исследовании, распространенный остеохондроз позвоночника выявлен у 69,5% ($n = 212$), межпозвоночные грыжи позвоночника — у 16,72% ($n = 51$), сколиоз — у 31,14% ($n = 95$), другие деформирующие дорсопатии — у 0,98% ($n = 3$). В первой группе число сеансов мануальной терапии составило

от 1 до 4. Так, потребовался один сеанс в 47 случаях (34,8%), два — в 58 (42,9%), три — в 23 (17,1%) и четыре сеанса — у 7 (5,2%) беременных. Курс ЛФК составлял 10 занятий. Для оценки и эффективности применения методов МТ и ЛФК использовались визуальная аналоговая шкала (ВАШ), вербальная оценочная шкала, опросник EuroQol-5D, опросник МакГилла, опросник F36, вопросник Освестри, медико-социальная характеристика беременных женщин. В третьей группе женщин анкетирование проводилось на доношенном сроке беременности. Проводились следующие мануальные техники у беременных женщин: 1) диагностика и коррекция дисфункции торако-абдоминальной диафрагмы; 2) декомпрессия на уровне ПОН, уравнивание груднопоясничной фасции, поясничной и квадратной мышц; 3) коррекция пояснично-крестцового сочленения L5S1; 4) коррекция КПС; 5) диагностика и коррекция дисфункции лонного сочленения; 6) диагностика и коррекция дисфункции копчика; 7) диагностика и коррекция дисфункции мышц таза: *m. levatori ani*; у равнове-

Рисунок 2. Оценка болевого синдрома с помощью шкалы ВАШ в первой группе исследования.



шивание тазовой диафрагмы (методики поднятия тазового дна); методика уравнивания фиброзного центра промежности; методика коррекции пояснично-подвздошной мышцы; методика коррекции внутренней запирательной мышцы; методика коррекции грушевидной мышцы; 8) диагностика и коррекция торсии матки; 9) методики уравнивания мышечных слоев беременной матки; 10) методики коррекции крестцово-маточных связок; 11) коррекция нервной регуляции матки; методики подавления симпатических

ганглиев; методики стимуляции симпатических ганглиев; методики ускорения парасимпатической системы на уровне крестца; методики подавления парасимпатической системы на уровне крестца [4, 7, 13].

Результаты

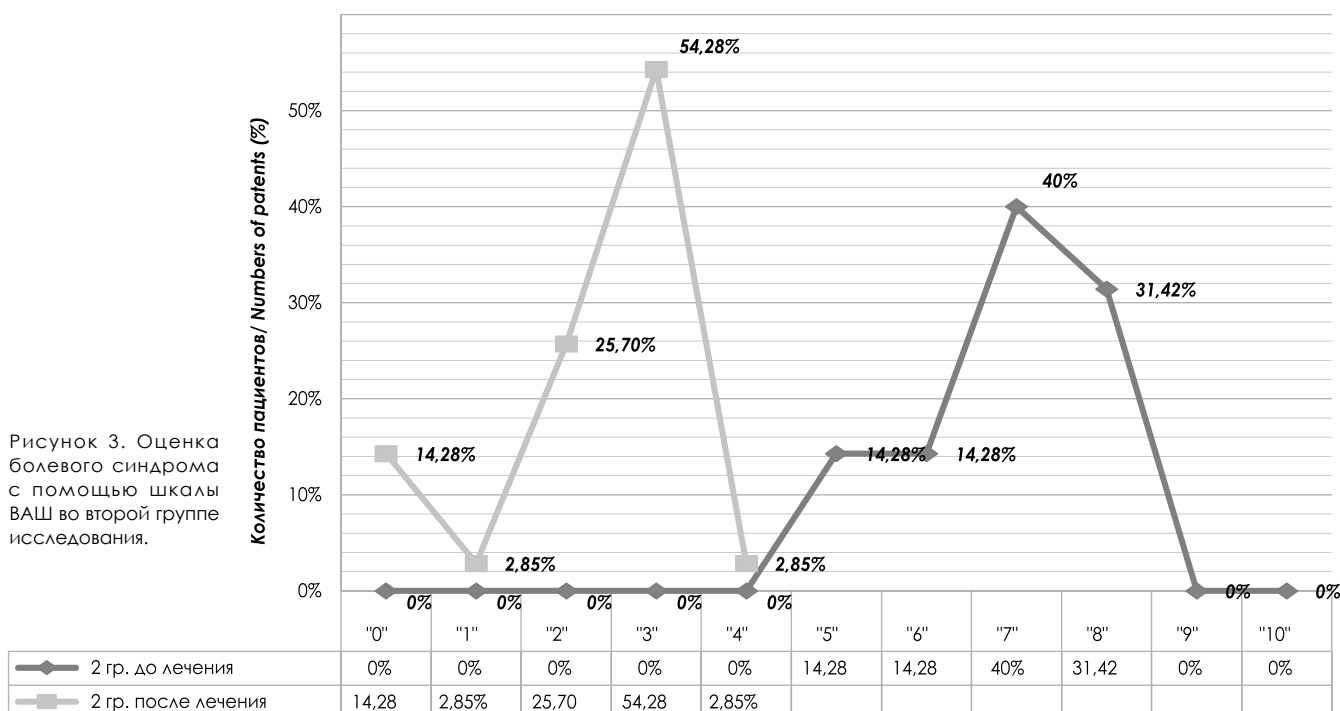
По результатам вербальной оценочной шкалы в первой группе после применения методов МТ 0 баллов отмечалось у 56 пациенток (41,48%), 2 — у 71 (52,59%), 4 — у 8 (6%). Во второй группе, проходившей

курс ЛФК: 0 баллов у 5 пациенток (14,28%), 2 — у 25 (71,42%), 4 — у 4 (11,43%), 6 — у 1 (2,85%) (рис. 1).

Также болевой синдром снизился и по данным ВАШ: в первой группе полное отсутствие боли отмечали 36 (26,6%) пациенток, 1 балл — у 41 (30,37%), 2 — у 35 (25,9%), 3 — у 16 (11,9%), 4 — у 6 (4,44%) и 5 — у 1 (0,8%) пациентки (рис. 2).

Во второй группе у женщин наблюдалось максимальное снижение болевого синдрома до 3 баллов в 57,2% (n = 20) случаев (рис. 3).

Рисунок 3. Оценка болевого синдрома с помощью шкалы ВАШ во второй группе исследования.



В третьей группе средний балл боли у пациенток составил 5,5 балла, к доношенному сроку беременности — 6,8 балла.

По обработанным данным опросника EuroQol-5D после проведения лечения в группах были зарегистрированы следующие результаты.

А) снижение тревоги / депрессии.

В группе МТ отмечали: 1 — «я не испытываю тревоги либо депрессии» — с 32,5% (n = 44) до 87,4% (n = 118), 2 — «я испытываю умеренную тревогу либо депрессию» — с 55,5% (n = 75) до 12,6% (n = 17), 3 — «я испытываю чрезвычайную тревогу либо депрессию» — с 12% (n = 16) до 0% (n = 0). В группе ЛФК: 1 — с 8,5% (n = 3) до 28,5% (n = 10), 2 — с 85,7% (n = 30) до 71,42% (n = 25), 3 — с 5,8% (n = 2) до 0% (n = 0).

Б) улучшение мобильности. В группе МТ: 1 — «у меня не возникает проблем с передвижением» — с 12% (n = 12) до 52,6% (n = 71), 2 — «у меня некоторые затруднения с передвижением» — с 62,9% (n = 85) до 47,4% (n = 64), 3 — «я полностью прикована к постели» — с 25,2% (n = 34) до 0% (n = 0). В группе ЛФК: 1 — с 71,4% (n = 25) до 100% (n = 35), 2 — с 28,6% (n = 10) до 0% (n = 0).

В) Снижение боли / дискомфорта. В группе МТ: 1 — «я не испытываю боли либо дискомфорта» — с 0% (n = 0) до 74,1% (n = 100), 2 — «я испытываю умеренные боли либо дискомфорт» — с 59,2% (n = 80) до 25,9% (n = 35), 3 — «я испытываю чрезвычайные боли либо дискомфорт» — с 40,8% (n = 55) до 0% (n = 0). В группе ЛФК: 1 — с 0% (n = 0) до 14,3% (n = 5), 2 — с 85,7% (n = 30) до 85,7% (n = 30), 3 — с 14,3% (n = 5) до 0% (n = 0).

Г) Облегчение самообслуживания. В группе МТ: 1 — «у меня не возникает проблем с обслуживанием» — с 18,5% (n = 25) до 73,3% (n = 99), 2 — «у меня некоторые проблемы с мытьем либо одеванием» — с 69,6% (n = 94) до 26,7% (n = 34), 3 — «я полностью прикована к постели» — с 12% (n = 16) до 0% (n = 0). Группа ЛФК: 1 — с 71,4% (n = 25) — без изменений, 2–28,6% (n = 10) — без изменений.

Д) Облегчение бытовой активности.

В группе МТ: 1 — «у меня не возникает проблем с выполнением повседневных обязанностей» — с 23,7% (n = 32) до 60,7% (n = 82), 2 — «у меня имеются некоторые проблемы с выполнением повседневных обязанностей» — с 65,2% (n = 88) до 39,3% (n = 53), 3 — «я совершенно не могу выполнять повседневные привычные обязанности» — с 11,1% (n = 15) до 0% (n = 0). В группе ЛФК: 1 — с 57,2% (n = 20) до — без изменений, 2 — с 28,6% (n = 10) до 42,8% (n = 15), 3 — с 14,2% (n = 5) до 0% (n = 0). Количество родов *per vias naturalis* по группам (1-я, 2-я, 3-я) составило: 81,50; 71,42 и 62,96% соответственно. Количество операций кесарева сечения в первой группе составило 18,5% (n = 25), во второй — 28,6% (n = 10), в третьей — 37,0% (n = 50).

Заключение

Проведено сравнение эффективности применения методов МТ и ЛФК у беременных женщин с дорсопатиями во II и III триместрах беременности. В контрольной группе выявлено усиление болевого синдрома, а следовательно, и ухудшение качества жизни самой беременной женщины к доношенному сроку беременности. Снижение болевого синдрома в группе МТ и ЛФК привело не только к улучшению качества жизни беременных женщин, уменьшению количества выдаваемых больничных листов по данному заболеванию, но также сократило количество тревог и депрессий (по данным опросника EuroQol-5D), операций кесарева сечения и увеличило число родов *per vias naturalis*. Полученные предварительные результаты позволяют говорить о более высокой эффективности применения методов мануальной терапии по сравнению с ЛФК у беременных женщин во II и III триместрах. При использовании техник мануальной терапии нередко отмечалось полное устранение болевого синдрома.

Список литературы

1. Ваганова Я. А., Суслова Г. А., Гайдуков С. Н., Бобко А. Я. Эффективность применения мануальной терапии при болевом синдроме в спине у беременных женщин // Педиатр. — 2018. — Т. 9. — № 2. — С. 30–35.

2. Ваганова Я. А., Гайдуков С. Н., Суслова Г. А., Заузолюкова Е. К. Эффективность применения методов медицинской реабилитации во время беременности с целью купирования болевого синдрома в спине, вызванного дорсопатиями. // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 6.

3. Ваганова Я. А., Суслова Г. А., Гайдуков С. Н. / Качество жизни и исходы беременности у женщин с дорсопатиями при использовании методов мануальной терапии. // Я. А. Ваганова, Г. А. Суслова, С. Н. Гайдуков // ВРАЧ-АСПИРАНТ-Изд-во «Научная книга». — 2017. — № 6. 2 (85) — с. 273–279.

4. Егорова И. А., Кузнецова Е. А. / Остеопатия в акушерстве и педиатрии. // Санкт-Петербург: Изд. дом СПбМАПО, 2008.

5. Красавина Д., Орлова О., Федотова З., Зварич Е., Сохер М., Котляров В., Суслова Г. / Боль в спине у детей и подростков. Алгоритм неинвазивного обследования и современная терапия. // Врач. 2013. № 5. С. 31–36.

6. Рылова О. В. Влияние различных методов дородовой подготовки на течение беременности, качество жизни и психоэмоциональный статус женщин / Автореферат дис. кандидата медицинских наук (14.00.01) / Рылова Ольга Викторовна [Место защиты: Сам. гос. мед. ун-т]. — Самара, 2009. — 28 с.

7. Скоромец А. А., Егорова И. А., Карпеев А. А., Кравченко Т. И., Мохов Д. Е. / Остеопатия. — Методические рекомендации Минздрава РФ № 2003/74 от 27.10.2013. — 16 с.

8. Сурская Е. В. «Современные аспекты лечения дорсопатии» Регулярные выпуски «РМЖ» № 20 от 03.09.2009. стр. 1311. Рубрика: Неврология.

9. Суслова Г. А., Алафинов В. Д. / Современное руководство по иглоукалыванию. Расположение и терапевт. свойства точек акупунктуры четырнадцати постоян. каналов и некоторых внеканал. точек // Г. А. Суслова, В. Д. Алафинов. СПб., 2003.

10. Aldabe D, Milosavljevic S, Bussey MD. Is pregnancy related pelvic girdle pain associated with altered kinematic, kinetic and motor control of the pelvis? A systematic review. Eur Spine J. 2012; 21 (9): 1777–87. Epub 2012 Jun 21.

11. Aldabe D, Ribeiro DC, Milosavljevic S, Dawn Bussey M. Pregnancy-related pelvic girdle pain and its relationship with relaxing levels during pregnancy: a systematic review. Eur Spine J. 2012; 21 (9): 1769–76. Epub 2012 Feb 4.

12. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. Show details NICE Clinical Guidelines, No. 62. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press; 2008 Mar.

13. Demaria U., Tacconella P. Effects parasympathicomimetiques de la compression du 4e ventricule et evaluation optometrique de l'accoutumation. — Osteo. — № 56, 2001. — P. 14–34.

14. Kalus S. M., Kornman L. H., Quinlivan J. A. Managing back pain in pregnancy using a support garment: a randomised trial // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. Vol. — 115, P. 68–75.

15. Peterson C. K. Outcomes of pregnant patients with low back pain undergoing chiropractic treatment: a prospective cohort study with short term, medium term and 1 year follow-up. / C. K. Peterson., D. Mühlemann and B. K. Humphreys // Chiropractic & Manual Therapies — 2014; Vol. 22 (1): 15.

16. Schwerla F. Osteopathic manipulative therapy in women with postpartum low back pain and disability: a pragmatic randomized controlled trial. / F. Schwerla, K. Rother, D. Rother, M. Ruetz, K.-L. Resch // Am Osteopath Assoc. — 2015. Vol. 115 № 7. — P. 416–425.

17. Sukker M. Y. Concise Human Physiology. / M. Y. Sukker, H. A. El-Munshid. // NJ: Wiley-Blackwell Science — 2000. Vol. 304.

18. Waddell G. The back pain revolution. Edinburgh. Churchill Livingstone, 1998.

19. Walker S., Roser R. Quality of life assessment. — Kluwer academic publishers, 1993.

20. Walsh K., Cruddas M., Coggon D. Low back pain in eight areas of Britain // Journal of Epid. Com. Health. — 1992. — 46. P. 227–230.



Выбор метода остановки акушерских кровотечений в зависимости от степени кровопотери

И. И. Мусин, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2¹

А. Г. Ящук, д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2¹

А. В. Масленников, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2¹

К. А. Гайсина, студентка V курса лечебного факультета¹

Т. Д. Прохорова, студентка V курса лечебного факультета¹

Д. Ф. Абсаямова, к.м.н., зав. родильным отделением²

А. Р. Искандарова, врач акушер-гинеколог акушерского отделения²

В. И. Иваха, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части³

В. В. Шугинова, зав. родовым отделением³

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 3, г. Уфа

³ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» Минздрава Башкортостана, г. Уфа

Choice of method to stop obstetric bleeding depending on degree of blood loss

I. I. Musin, A. G. Yashchuk, A. V. Maslennikov, K. A. Gaisina, T. D. Prokhorova, D. F. Absalyamova, A. R. Iskandarova, V. I. Ivakha, V. V. Shuginova

Bashkir State Medical University, Republican Clinical Perinatal Centre, City Clinical Hospital № 3; Ufa, Bashkortostan, Russia

Резюме

Проведена оценка гемостаза при использовании компрессионных швов. Обследованы 43 пациентки за период 2016–2017 годов, которым были наложены гемостатические швы на матку во время проведения акушерских операций. В 44,2% случаев (у 19 женщин) произведена перевязка сосудистого пучка с целью остановки кровотечения при гипотонии матки. В 9,3% случаев (у 4 женщин) произведена перевязка яичниковой артерии. В 4,6% случаев (у 2 женщин) проводили перевязку внутренней подвздошной артерии. В 9,4% — вследствие массивной кровопотери с целью остановки гипотонического кровотечения выполнена надвлагалищная ампутация матки. Наложение компрессионных швов на матку является эффективным методом профилактики послеродовых кровотечений.

Ключевые слова: послеродовые кровотечения, компрессионные швы на матку, перевязка сосудистых пучков.

Summary

The evaluation of hemostasis when using compression joints. Surveyed 43 women, which was imposed hemostatic sutures on the uterus. At 44.2% (19 women) was used for ligation of the vascular bundle, to stop bleeding with hypotension uterus. At 9.3% cases was ligated the ovarian artery. At 4.6% ligation of the internal iliac artery. At 9.4% performed supravaginal amputation of the uterus, due to massive blood loss to stop hypotonic bleeding.

Key words: postpartum hemorrhage, compression sutures on the uterus.

Введение

Послеродовые кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности. Основной причиной акушерских кровотечений являются гипотония и атония матки [2]. В России акушерские кровотечения осложняют 3–8% родов, при этом частота этого осложнения увеличивается при абдоминальном родоразрешении [6]. Высокая скорость кровопотери в сочетании с urgentной необходимостью последовательного выполнения алгоритма, направленного как на остановку кровотечения, так и на восполнение кровопотери, определяют исход каждого случая. При акушерских кровотечениях

различной этиологии важнейшее значение имеют объем кровопотери и адекватная ее оценка. Между тем до настоящего времени фактически остается спорным вопрос относительно объема кровопотери во время родов и операции [5]. Если учитывать, что обычная послеродовая кровопотеря составляет минимум 500 мл крови в течение 24 часов после родов, а тяжелым послеродовым кровотечением считается кровопотеря 1000 мл крови за тот же период [1, 5], то возможно ли это применить для женщин с исходно низким объемом циркулирующей крови, который, как правило, сопровождается раз-

личные соматические заболевания. Анемический синдром, гестозы снижают адаптивные возможности организма роженицы, уменьшают прирост объема циркулирующей крови к началу родов, тем самым способствует быстрому развитию коагулопатии при малейшем увеличении объема кровопотери во время родов [4, 5]. Профилактику послеродовых кровотечений начинают со средств, повышающих сократительную активность миометрия, а также простагландинов, ручного обследования полости матки, баллонной тампонады матки [4]. При отсутствии эффекта от консервативных

Таблица 1
Оценка состояния гемостаза у женщин в раннем послеродовом (послеоперационном) периоде

Объем кровопотери		1 группа		2 группа	
		До операции	После операции	До операции	После операции
До 800 мл	Эритроциты (10 × 12/л)	4,1 ± 0,2	4,1 ± 0,1	–	–
	Лейкоциты (10 × 9/л)	10,5 ± 0,8	8,8 ± 1,6	–	–
	Тромбоциты (10 × 9/л)	260,6 ± 51,4	151,0 ± 52,3	–	–
	Гемоглобин (г/л)	110	124	–	–
	СОЭ (мм/ч)	34	35	–	–
800–1400 мл	Эритроциты (10 × 12/л)	3,7 ± 0,2	3,4 ± 0,7	3,6 ± 0,1	3,4 ± 0,2
	Лейкоциты (10 × 9/л)	8,3 ± 0,5	8,7 ± 1,3	9,1 ± 0,6	8 ± 1,6
	Тромбоциты (10 × 9/л)	221,8	198,5	217,7	253,0
	Гемоглобин (г/л)	117,1 ± 14,0	130 ± 14	100,7 ± 2,2	90,7 ± 1,3
	СОЭ (мм/ч)	33 ± 7	38,2 ± 1,2	35 ± 2	37,7 ± 1,3
Свыше 1400 мл	Эритроциты (10 × 12/л)	–	–	3,3 ± 0,4	3,1 ± 0,2
	Лейкоциты (10 × 9/л)	–	–	9,1 ± 1	7,3 ± 0,3
	Тромбоциты (10 × 9/л)	–	–	211,5 ± 33	206 ± 34
	Гемоглобин (г/л)	–	–	101,5 ± 0,5	75,2 ± 4,2
	СОЭ (мм/ч)	–	–	34,6 ± 3,0	35,0 ± 1,6

Таблица 2
Оценка состояния свертывающей системы женщин в раннем послеродовом (послеоперационном) периоде

Объем кровопотери		1 группа		2 группа	
		До операции	После операции	До операции	После операции
До 800 мл	Время свертывания (мин.)	3,15	3,25	–	–
	Фибриноген (г/л)	4,6 ± 0,3	4,2 ± 0,4	–	–
	АЧТВ (с)	34,36 ± 3,4	29,4 ± 1,2	–	–
	РФМК (мг %)	10,0 ± 1,0	4,5 ± 2,0	–	–
800–1400 мл	Время свертывания (мин.)	3,16	3,35	3,10	3,40
	Фибриноген (г/л)	3,5 ± 0,3	4 ± 0,1	3,8 ± 0,4	3,5 ± 0,1
	АЧТВ (с)	31,6 ± 0,3	30 ± 1,9	33,8 ± 1,1	28,8 ± 3,5
	РФМК (мг %)	8,5 ± 1,0	8,0 ± 2,0	9,0 ± 0,5	7,6 ± 0,6
Свыше 1400 мл	Время свертывания (мин.)	–	–	3,21	3,40
	Фибриноген (г/л)	–	–	4,5 ± 0,7	3,6 ± 0,2
	АЧТВ (с)	–	–	31,8 ± 1,5	30,8 ± 0,2
	РФМК (мг %)	–	–	9,4 ± 0,2	9,2 ± 0,3

способов остановки кровотечения прибегают к хирургическим методам, среди которых предпочтение отдается органосохраняющей тактике, которая позволяет не только снизить объем кровопотери, но и сохранить менструальную и генеративную функции. В случае продолжающе-

гося кровотечения, несмотря на все вышеуказанные меры, гистерэктомия является последним способом остановки акушерского кровотечения. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка применения различных хирургических методов при акушерских кровотечениях.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй родов за период 2016–2017 годов. В исследование включены 43 пациентки, родоразрешенные путем операции кесарева сечения в родильных отделениях ГKB Демского района г. Уфы и РКПЦ (г. Уфа). Средний возраст пациенток составил 26 ± 6 лет. Проведена оценка состояния женщин до операции (в течение 24 часов) и в раннем послеоперационном периоде по параметрам: общий анализ крови (табл. 1), гемостазиограмма (табл. 2).

Согласно протоколу ведения профилактики и лечения послеродового кровотечения [3] с целью профилактики послеродовых кровотечений проводилась утеротоническая терапия. В случае преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, несостоятельности рубца на матке вводился Карбетоцин 100 мкг внутривенно. В некоторых случаях применялся окситоцин 10 ЕД внутривенно. При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий и продолжающемся маточном кровотечении переходили на хирургические методы остановки кровотечения.

Интраоперационные вмешательства включали: перевязку сосудистого пучка в 19 случаях (44,2%), перевязку яичниковой артерии в четырех (9,3%). Перевязка сосудистых пучков проводилась в случае, когда кровопотеря составляла более 900 мл, компрессионные швы на матку накладывались при кровопотере в 1200 мл.

Вследствие продолжающейся кровопотери интраоперационно были наложены компрессионные швы в 20 случаях (46,5%). Гемостатический эффект был достигнут в 90,6% случаев.

При возникновении подозрения на недостаточный гемостаз перевязывали яичниковую артерию.

Перевязка внутренней подвздошной артерии проводилась в двух случаях (4,6%) ввиду массивного кровотечения с объемом кровопотери свыше 1700 мл. До родоразрешения имел место междисциплинарный подход (консультация с сосудистыми хирургами).

Объем кровопотери во всех анализируемых случаях составил от 400 до 2000 мл. В одном случае отмечалась матка Кювелера, выявленная на догоспитальном этапе. Эта пациентка была доставлена в экстренном порядке и в течение десяти минут от момента поступления была переведена в операционный зал.

Длительность операций составила 45 ± 20 минут. В 22,86 % случаев потребовалась гемотрансфузия.

Послеродовый период у всех пациенток с наложенными компрессионными швами протекал без осложнений, кроме одного случая, осложненного метротромбофлебитом, который завершился гистерэктомией. После ретроспективного анализа данного клинического случая мы обнаружили, что беременность и оперативное родоразрешение протекали на фоне длительного хориомионита у необследованной женщины. Экстренное родоразрешение у данной женщины было показано в связи с отслойкой нормально расположенной плаценты. Надо полагать, что наложение компрессионных швов противопоказано при высоком инфекционном риске, но для углубленного рассмотрения этого вопроса требуется детальный анализ. В настоящее время все женщины, которым проведено наложение компрессионных швов при родоразрешении, находятся под динамическим наблюдением.

У четырех пациенток из 43 (9,4 %) вследствие массивной кровопотери с целью остановки гипотонического кровотечения была выполнена надвлагалищная ампутация матки при кровопотере, превышающей 1800 мл.

Среди исследуемых пациенток 15 женщин (34 %) были первородящими, 28 (66 %) — повторнородящими. У 10 женщин (23,2 % случаев) данная беременность была первой, у 9 (20,9 % случаев) — второй, у 34 (79,1 %) — третьей и более.

Кесарево сечение проводилось на 38–39 неделе гестации. Основными показаниями для проведения оперативного родоразрешения явились следующие состояния: несостоятельность рубца на матке у 10

женщин (23 %), гипоксия плода у 9 (20,9 %), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у 3 (6,9 %).

У исследуемых пациенток были зарегистрированы следующие экстрагенитальные заболевания: анемия — 7 случаев (16,2 %), варикозная болезнь вен малого таза и нижних конечностей — 5 случаев (11,6 %), эпилепсия — 1 случай (2,3 %), ревматизм — случай (2,3 %). Также в анамнезе у некоторых женщин имелись сопутствующие генитальные заболевания: кольпит, миома матки в 3 случаях (6,9 %).

Средний вес новорожденных составил 3000 ± 800 г. Состояние новорожденных в среднем оценено на 7–8 баллов по шкале Апгар. Пять женщин (11,6 % случаев) родоразрешились двойней, у этих женщин вес обоих плодов составил более 2500 г, что является повышенным риском послеродовых кровотечений. С целью профилактики данных осложнений интраоперационно в этих случаях были наложены компрессионные швы на матку.

Своевременный переход к хирургическим органосохраняющим методам остановки послеродовых кровотечений позволяет добиться полного гемостаза, способствует сокращению объема кровопотери, то есть препятствует развитию ДВС-синдрома. Так, в проведенном исследовании ни у одной из женщин не имелось признаков ДВС-синдрома. Наложение компрессионных швов способствует остановке кровотечения и позволяет избежать гистерэктомии. Некроза матки и яичников не наблюдалось ни в одном из случаев.

43 пациентки были разделены на две группы. В первую группу вошли роженицы, которым с целью остановки кровотечения были наложены компрессионные швы. А во вторую группу — те, которым выполнили перевязку сосудистых пучков.

Основным методом восполнения объема циркулирующей крови у женщин первой группы с кровопотерей менее 800 мл была инфузионная терапия, включавшая сочетание коллоидных и кристаллоидных растворов. Такой подход способствовал

формированию гиперволемической гемодилуции, что отразилось в снижении концентрационных показателей клеточного состава крови у пациенток первой группы. При этом у них для тромбоцитарного звена гемостаза были характерны признаки гиперагрегационной тромбоцитопении, что проявилось в более выраженном снижении содержания тромбоцитов в свободной крови по сравнению с эритроцитами и лейкоцитами. Указанный феномен объясняется массивным поступлением веществ, стимулирующих адгезию и агрегацию тромбоцитов при механическом повреждении и компрессии миометрия швами. Кроме того, у этих же пациенток в послеоперационном периоде наблюдалось увеличение гемоглобина в единице объема крови, характерное для постгеморрагических анемий, хотя содержание эритроцитов оставалось в пределах референтных значений. Сравнительный анализ гематологических показателей при кровопотере от 800 до 1400 мл продемонстрировал достоверно лучшую адаптацию в раннем послеоперационном периоде у пациенток, которым выполнялось наложение компрессионных швов по сравнению с пациентками, которым было проведено лигирование сосудистых пучков. В частности, ни у одной из женщин первой группы не отмечалось признаков постгеморрагической анемии, в то время как во второй группе у 13 пациенток (68,5 %) отмечались признаки постгеморрагической анемии первой и второй степени. В обеих группах наблюдалась активация системы гемостаза, характерная для периода восстановления после кровотечения. Обращает на себя внимание достоверное увеличение содержания фибриногена в крови у тех пациенток, которым выполнялось наложение компрессионных швов. У них же фиксировалось достоверное снижение количества тромбоцитов в послеоперационном периоде. Указанный феномен требует дальнейшего изучения, хотя теоретически может быть связан с некробиотическими процессами в миометрии.

Всем пациенткам с объемом кровопотери более 900 мл выполнялось лигирование сосудистых пучков. В послеоперационном периоде у этих женщин отмечались классические признаки постгеморрагической анемии и признаки активации системы гемостаза.

В послеоперационном периоде нередко могут возникнуть осложнения даже при технически хорошо проведенной операции. Особенность течения послеоперационного периода у женщин после операции кесарева сечения и наложения компрессионных швов состоит в том, что данная группа женщин включает одновременно родильниц и гинекологических пациенток.

Выводы

Таким образом, наложение компрессионных швов на матку является эффективным методом остановки послеродовых кровотечений, обеспечивает эффективную тампонаду путем прижатия друг к другу передней и задней стенок

матки, в меньшей степени влияет на показатели системы коагуляционного гемостаза, но в то же время сопровождается признаками активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, что способствует остановке кровотечений и значительно сокращает количество гистерэктомий, а также является мерой профилактики кровотечений при многоплодной беременности. Рекомендуется проводить симуляционные тренинги по лечению кровотечений в рамках обучающих программ для врачей акушер-гинекологов.

Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению послеродового кровотечения. 2014.
2. Ищенко А. А., Липман А. Д., Ищенко А. И., Трифонова Н. С. Тактика ведения пациенток с акушерскими кровотечениями в раннем послеродовом периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т. 5. № 6. С. 36–40.
3. Клинические рекомендации (протокол) «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» Москва. — 2014.
4. Момот А. П., Молчанова И. В., Цхай В. Б. Массивные акушерские кровотечения: от гистерэктомии к фармакотерапии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2012. Т. 11. № 2. С. 32–37.
5. Репина М. А. Материнская смертность при акушерских кровотечениях и проблемы маточного гемостаза // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. LX. № 3. С. 18–23.
6. Рымашевский А. Н., Волков А. Е., Юдина Е. Д., Терехина А. А., Красникова Н. А. Особенности послеоперационного периода после лигирования внутренних подвздошных и яичниковых артерий при акушерских кровотечениях. // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2013. Т. 8. № 2. С. 33–36.
7. Agung B Setiyono, Alamsyah Aziz, Agus Sulistiyono, Johannes C Mose. Pereira Suture: an alternative compression suture to treat uterine atony // Pereira suture an alternative compression. 2015. Volume 3, No 3, pp. 177–181.
8. Dr Devendra BN, Dr Seema KB, Dr Kamrappa KA. Four stitches in atonic postpartum haemorrhage: an experience in rural hospital // Journal of Dental and Medical Sciences. 2016. Volume 15, Issue 1, Ver. VI, PP. 74–80.
9. Robert L. Barbieri. A stitch in time: The B-Lynch, Hayman and Pereira uterine compression sutures // OBG Manag. 2012. 24 (12): 6–11.

17-19 октября 2018

Администрация Волгоградской области,
Комитет здравоохранения Волгоградской области,
Волгоградский государственный медицинский университет,
Выставочный центр «Царицынская ярмарка»

XXIV специализированная межрегиональная выставка

МЕДИЦИНА и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

В рамках выставки специализированная экспозиция
ЗДОРОВЬЕ МАМЫ И МАЛЫША



ВОЛГОГРАД

Дворец Sports профсоюзов

www.zarexpo.ru

Выставочный центр «Царицынская ярмарка»

Тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: nastya@zarexpo.ru

II РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

9-10 НОЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

Гинекология

- Вопросы репродуктивной медицины
- Состояние и перспективы развития ВРТ
- Новые направления в репродуктивной хирургии и в гинекологической эндокринологии
- Online трансляции из операционных Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, Клиники акушерства и гинекологии им. Ф.Б. Снегирева

Проблемы акушерства

- Проблемы ведения беременности и родов высокого риска
- Современные аспекты оперативного родоразрешения и осложнения в акушерской практике

Секция по эндокринологии

Регистрация на мероприятие
ведется по ссылке:

<http://www.abvexpo.ru/event/view/336>

ОРГАНИЗАТОРЫ:

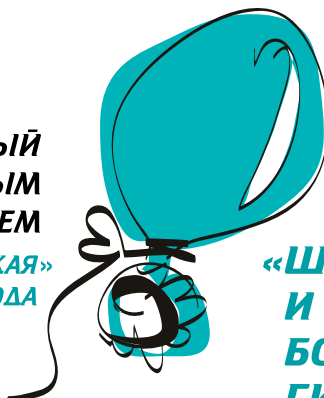


ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР
ООО «АГЕНТСТВО ПОДДЕРЖКИ
МЕДИЦИНСКИХ ИНИЦИАТИВ»

ТЕЛ. +7 (495) 988-89-92
WWW.MEDBYMED.RU

**V МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ**

**МОСКВА, «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ»
25–27 ОКТЯБРЯ 2018 ГОДА**



**«ШЕЙКА МАТКИ
И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ
БОЛЕЗНИ. ЭСТЕТИЧЕСКАЯ
ГИНЕКОЛОГИЯ»**

Что в научной программе?

- Стратегии профилактики РШМ: опыт зарубежья, российские реалии. Дискуссионные вопросы.
- Взаимодействие гинеколога, кольпоскописта, цитолога: когда в товарищах согласие есть.
- Классическая и жидкостная цитология: плюсы и минусы. Что когда предпочесть?
- Кольпоскопия: от нормы к болезни и обратно.
- Болезни шейки матки на фоне воспаления: оптимизируем клиническую тактику.
- Ошибки в диагностике и терапии урогенитальных инфекций.
- Нормативно-правовое регулирование в эстетической гинекологии. Работа с претензиями пациенток.
- Дизайн промежности. Хирургические и альтернативные технологии. Филлеры, нитевая и лазерная коррекция.
- Осложнённые формы генитального пролапса: решение злободневной клинической задачи.



ОнкоПатруль

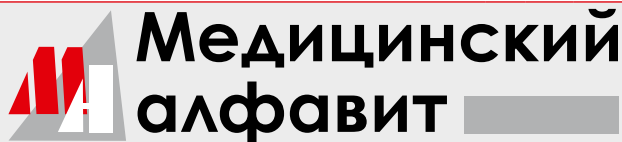


StatusPraesens
Profmedia

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

Только для медицинских работников

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» — 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

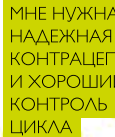
М+Э МЕДИ Экспо

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

ДЛЯ КАЖДОЙ ЖЕНЩИНЫ
В СОВРЕМЕННОМ ГОРОДЕ!



SANOFI  21
Анабелла®
1 таб. 500 мг

РУ ЛП-003767

НОВИНКА

МИНИМУМ ГОРМОНОВ ДЛЯ КОНТРАЦЕПЦИИ

И ЧТОБЫ ПМС
НЕ БЕСПОКОИЛ

РУ ЛП-003298

РУ ЛП-002337

РУ ЛСР-003132

ДЛЯ МЕНЯ
ЗДОРОВЬЕ И КРАСОТА
НЕОТДЕЛИМЫ

Бонадэ
Комбинированное средство
21 таблетка
для приема внутрь
SANOFI

РУ ЛП-002523

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гестарелла®.
Регистрационный номер: ЛП-002222/02/09/2012. Международное непатентованное название:

[illegible]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лея®.

[illegible]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Хлое®.

[illegible]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата БОНАДЭ®.

[illegible]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АНАБЕЛЛА®.

[illegible]

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
125171, Москва, Ленинградское ш., д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис». Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81. www.abbott-russia.ru
RUCHL182603 от 24.08.2018 года.

Abbott