

ISSN 2078-5631

Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

1 (376) 2019



Modern
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ГИНЕКОЛОГИЯ

Том № 1

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

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

Универсальный* препарат МГТ** для индивидуального подхода

[illegible][illegible][illegible][illegible]

Современная гинекология Том №1

Медицинский алфавит №1 (376) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Сеница

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

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

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

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

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Наталья Ильинична, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунцов 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.

Формат А4. Цена договорная.

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

Подписан в печать 28 февраля 2019 года.

Содержание

- 6 Индивидуальный выбор гормонального контрацептивного средства
И.В. Кузнецова
- 15 Комбинированные оральные контрацептивы в аспектах повышения качества жизни молодых женщин
А.Л. Тихомиров, Т.А. Юдина, Д.И. Бурчаков
- 19 Место прогестагенных оральных контрацептивов в гинекологической практике
И.В. Кузнецова
- 27 Клинические, психовегетативные и гормональные особенности стрессозависимых нарушений менструального цикла
Н.Х. Хаджиева, Т.Г. Вознесенская, М.Н. Бурчакова
- 32 Гормональный профиль у женщин в постменопаузе: нужна ли терапия андрогенами?
Я.З. Зайдиева
- 42 Менопаузальная гормонотерапия и онкологические риски органов репродуктивной системы. Обзор литературы
Я.З. Зайдиева
- 53 Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений
И.В. Кузнецова
- 59 Витамин А в акушерстве: фундаментальные и клинические исследования
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили, В.М. Коденцова, К.В. Рудаков
- 70 Применение дезоксирибонуклеата натрия в комплексной терапии хронического эндометрита у женщин со сниженной фертильностью
А.Н. Григорян, И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Н.М. Сизова
- 76 Фитопрофилактика инфекционных осложнений гестации у женщин с хроническим пиелонефритом
А.Б. Хурасева, С.В. Петров
- 80 Современные методы оценки функции и силы мышц тазового дна у женщин
Г.Б. Дикке, Ю.Г. Кучерявая, А.А. Суханов, И.И. Кукарская, Е.Ю. Щербатых
- 90 Подписка

Contents

- 6 Individual choice of hormonal contraceptive
I. V. Kuznetsova
- 15 Combined oral contraceptives in improving quality of young women's lives
A. L. Tikhomirov, T. A. Yudina, D. I. Burchakov
- 19 Place of progestogenic oral contraceptives in gynecological practice
I. V. Kuznetsova
- 27 Clinical, psychovegetative and hormonal features of stress-dependent menstrual disorders
N. Kh. Khadzhieva, T. G. Voznesenskaya, M. N. Burchakova
- 32 Hormonal profile in postmenopausal women: do they need androgen therapy?
Ya. Z. Zaydieva
- 42 Menopausal hormone therapy and cancer risks of reproductive system. Literature review
Ya. Z. Zaydieva
- 53 Role of preconception endothelial dysfunction in development of obstetric complications
I. V. Kuznetsova
- 59 Vitamin A in obstetrics: basic and clinical research
O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, N. K. Tetruashvili, V. M. Kodentsova, K. V. Rudakov
- 70 Use of sodium deoxyribonucleate in complex therapy of chronic endometritis in women with reduced fertility
A. N. Grigoryan, I. V. Kuznetsova, N. S. Zemlina, N. M. Sizova
- 76 Phytoprophylaxis of infectious complications of gestation in women with chronic pyelonephritis
A. B. Khuraseva, S. V. Petrov
- 80 Modern methods of assessing function and strength of pelvic muscles in women
G. B. Dikke, Yu. G. Kucheryavaya, A. A. Sukhanov, I. I. Kukarskaya, E. Yu. Scherbatykh
- 90 Subscription

Редакционная коллегия

Главный редактор тома № 1 серии «Современная гинекология»

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»

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»

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

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

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

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

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

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

Kuznetsova I. V., MD, DMSci, professor

Apolikhina I. A., MD, DMSci, professor

Balan V. E., 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

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!

Статьи направляйте главному редактору серии «Современная гинекология» Кузнецовой И. В. по адресу: **Red.lvk@mail.ru**

О цитировании и правилах оформления списка литературы

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

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

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

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

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

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

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Век бурного развития информационных технологий у нас исчезла проблема недоступности свежих данных о методах диагностики и терапии акушерских и гинекологических заболеваний. Скорее наоборот, вал ежегодно, ежемесячно и даже ежедневно обрушивающейся на нас информации настолько велик, что усвоить ее не представляется возможным. Отягощает ситуацию и то обстоятельство, что в потоке публикаций, лекций и интернет-продукции слишком много «мусора», иногда просто бесполезного, а порой и откровенно вредного материала, не имеющего ничего общего ни с доказательной медициной, ни с клинической практикой, ни просто со здравым смыслом.

Разделение врачебных обязанностей в современной медицине призвано облегчить выполнение наших общих непростых задач. Врач-исследователь должен разрабатывать новые методы диагностики и терапии. Врач-клиницист должен осуществлять лечебный процесс на основании доказательных данных, полученных в результате исследований. Но эта идеальная схема не выдерживает испытания ре-

алиями нашей жизни. Недостаточно высокий методический уровень выполнения научных работ, финансовая заинтересованность исследователей, давление со стороны администрации научно-исследовательских учреждений в погоне за рейтингом и финансированием — все это приводит к засорению информационного пространства. Кохрейновские мета-анализы направлены исключительно на научную составляющую медицины и непригодны для принятия решений у постели больного. Клинические рекомендации облегчают решение практических задач, но они ограничены освещением отдельных нозологических форм или синдромов, неизбежно упускают самые новые технологии и не содержат мелких деталей, порой самых важных для врача, выбирающего единственно верное решение в индивидуальном клиническом случае.

Потребность в дополнительном просвещении и самообразовании остается. Она велика и у исследователей, и у клиницистов. Коллектив авторов данного выпуска журнала предлагает познакомиться с результатами собственных исследований в области акушерства и гинекологии,



разобрать клинические наблюдения и систематизировать знания по ряду важных аспектов нашей практики. Мы надеемся, что представленный материал поможет лучше ориентироваться в принятии правильных исследовательских и клинических решений.

*И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.,
гл. редактор тома № 1 серии
«Современная гинекология»*



ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ» 2019

Лекторы проекта:

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

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

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

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

Организаторы: **EMED** EVIDENCE MEDICINE
АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА»

**ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
Организатор:** **МБК**
МОСКОВСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР

***Предварительные даты:**
Н. НОВГОРОД – 22 апреля, **САРАТОВ** – 28 августа,
ПЕРМЬ – 17 сентября, **КРАСНОЯРСК** – 2 октября,
ХАБАРОВСК – 4 октября, **ЧЕЛЯБИНСК** – 15 октября,
ЕКАТЕРИНБУРГ – 16 октября, **ТЮМЕНЬ** – 23 октября,
СУРГУТ – 25 октября, **САМАРА** – 29 октября,
КАЗАНЬ – 31 октября, **НОВОСИБИРСК** – 12 ноября,
ОМСК – 13 ноября, **КРАСНОДАР** – 18 декабря

* Возможны изменения.

Индивидуальный выбор гормонального контрацептивного средства

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

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

Individual choice of hormonal contraceptive

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Контрацепция является уникальным средством, помогающим не только избежать нежеланной беременности и ее прерывания, но и получить дополнительную пользу для здоровья. Однако распространенность применения противозачаточных средств в целом и самой ресурсной, с позиций дополнительных преимуществ, гормональной контрацепции далеко не соответствует реальным потребностям. В представленном обзоре обосновывается алгоритм индивидуального подбора гормонального препарата в зависимости от клинического портрета женщины с целью решения задачи надежного и безопасного предохранения от беременности с профилактическими и лечебными эффектами.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, лечебные эффекты гормональной контрацепции, хлормадинон, диеногест, дроспиренон, дезогестрел, гестоден.

Summary

Contraception is a unique tool that helps not only to avoid unwanted pregnancy and its termination, but also to get additional health benefits. However, the prevalence of the use of contraceptives as a whole and the resource itself, in terms of additional benefits, hormonal contraception, is far from the actual needs. The presented review substantiates the algorithm for the individual selection of a hormonal drug depending on the clinical portrait of a woman in order to solve the problem of reliable and safe protection from pregnancy with preventive and therapeutic effects.

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

Актуальной проблемой репродуктивного здоровья женщин России остается высокий уровень аборт, определяющий повышенные риски материнской смертности, а также невынашивания беременности, бесплодие, гинекологические и экстрагенитальные заболевания. Напротив, использование гормональной контрацепции способствует снижению числа аборт, сохранению репродуктивного здоровья и достижению таких социально значимых результатов, как редукция риска рака эндометрия, яичников, колоректального рака и снижение смертности от всех причин [1–3]. Но недостаточная информированность женщин и дефицит времени на консультирование у врачей все еще тормозят распространение гормональной контрацепции на территории нашей страны. Результаты международного проекта CHOICE [4] в России показали, что потребность в получении информации от врача-гинеколога у потенциальных пользователей контрацепции очень высока, следовательно, необходимость разработки простых алгоритмов индивидуализированного подбора гормональных противозачаточных средств по-прежнему существует.

Динамичное развитие фармацевтического рынка гормональной контрацепции и, особенно, комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на протяжении последних 50 лет позволило не только значительно повысить эффективность и безопасность метода, но и расширить возможности персонального подбора препарата [3]. Сегодня контрацептивные средства назначаются с целью предохранения от беременности здоровым женщинам, женщинам с особыми потребностями и женщинам с нарушениями здоровья, у которых использование КОК преследует не только противозачаточную, но и лечебную цель [5].

Группа КОК представляет собой лекарственные средства, объединенные способностью подавлять овуляцию и тем самым контролировать фертильность. Главным компонентом КОК являются прогестины, производные норгестостерона, 17-гидроксипрогестерона или спиролактона. Принадлежность к той или иной группе определяет некоторые общие черты прогестинов, но даже внутри своего класса прогестины существенно отличаются по фармакологическим

характеристикам [6]. Существует также принцип деления прогестинов на поколения, но оно очень условно, не отражает преимуществ конкретных молекул и игнорирует некоторые из них [7]. В целом классификация прогестинов более интересна в теоретическом аспекте, а в клинической практике надо признать, что каждый прогестин уникален и обладает, помимо ингибирующего овуляцию, рядом дополнительных эффектов, которые определяют наряду с дозой эстрогенного компонента возможность персонального подбора КОК.

Выбор гормональной контрацепции у здоровых женщин

Из нескольких критериев деления пациентов по особым потребностям наиболее очевидным является возраст, определяющий прежде всего выбор дозы эстрогенного компонента. Низкодозированные (30 мкг этинилэстрадиола) и микродозированные (менее 30 мкг этинилэстрадиола) КОК обладают равным противозачаточным и терапевтическим эффектом, но имеют разную панель побочных реакций, которые, в свою очередь, также могут

различаться у подростков и молодежи (до 24 лет), женщин оптимального репродуктивного возраста (25–34 года) и зрелых женщин старше 35 лет. Защищенный от первичного метаболизма в печени этинилэстрадиол вне зависимости от способа введения активно влияет на синтез печеночных белков, повышая свертываемость крови и увеличивая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). У здоровых женщин эти свойства не имеют клинического значения, но при наличии предрасположенности к тем или иным метаболическим нарушениям эстрогенный компонент может вызвать нежелательные эффекты [8].

Главным осложнением приема эстроген-содержащих препаратов, реализующим скрытую предрасположенность у клинически здоровых женщин, признаются тромбозы. Тромбофилическую склонность сложнее всего оценить у молодых людей, так как их личный анамнез еще не накопил достаточного количества событий, способных спровоцировать проявление заложенного в генотипе риска. Напротив, у женщин старшей возрастной группы тромбофилическая склонность очевидна, потому что возраст является независимым фактором риска тромботических событий [9]. Следовательно, из соображений безопасности доза этинилэстрадиола в контрацептивных препаратах у подростков и молодежи (до 24 лет), а также у женщин старше 35 лет должна быть снижена до минимальной. Кроме редукции риска тромботических осложнений, микродоза этинилэстрадиола позволяет уменьшить вероятность эстроген-зависимой прибавки веса, связанной с задержкой жидкости, и увеличения уровня триглицеридов, поступающих в жировые депо. Прибавка массы тела — один из главных страхов юных пациенток и дополнительный фактор риска тромбозов у взрослых женщин, что заслуживает внимания в процессе индивидуального подбора контрацептивного средства [10].

Снижение дозы этинилэстрадиола положительно влияет на профиль безопасности КОК, но при этом усиливаются прогестагенные влияния на эндометрий и ухудшается контроль менструального цикла, что чаще всего

выражается в появлении межменструальных кровяных выделений. Однако высокая чувствительность репродуктивных органов к половым гормонам и их синтетическим аналогам создает условия для хорошего контроля цикла при использовании микродозированных КОК у подростков и молодых женщин [11].

При выборе контрацептива для юных пользователей надо учитывать психологические и поведенческие особенности данного возрастного контингента, у которого нет ни опыта регулярного приема таблеток, ни достаточной ответственности за свое здоровье. Частота ошибок применения КОК у подростков и молодых женщин гораздо выше, чем у более взрослых пользователей, что влияет на контрацептивную эффективность метода и требует дополнительных мер по увеличению приверженности к нему. Данную проблему возможно преодолеть двумя путями: применением более надежного режима приема КОК и созданием дополнительной мотивации в регулярном приеме таблеток.

Путь создания более надежного режима был осуществлен с помощью укорочения до четырех дней интервала между двумя циклами активных таблеток (безгормонального интервала) и заполнения этого интервала таблетками плацебо [12]. Снижение вероятности ошибок при непрерывном приеме таблеток и пролонгация противозачаточного эффекта особенно важны для юных пациенток, более склонных к пропуску таблеток и несвоевременному началу приема новой упаковки по сравнению со взрослыми пользователями.

Укорочение безгормонального интервала с помощью таблеток, в состав которых входит прогестин с большим периодом полувыведения (дроспиренон), не только повышает контрацептивную эффективность [12], но и дает ряд преимуществ, определяя редукцию симптомов, нередко возникающих в безгормональный промежуток, таких как тазовая боль, головная боль, нагрубание молочных желез и вздутие живота. Положительные эффекты КОК с дроспиреноном (КОК-ДРСП) на кожу, склонную к жирности и угревой сыпи, обеспечивают дополнитель-

ную мотивацию подростков на регулярное использование препарата. ***В режиме «24 + 4» используются микродозированные КОК-ДРСП (Димиа®), которые можно рекомендовать сексуально активным подросткам по прошествии трех менструаций после менархе.***

С возрастом чувствительность эндометрия к половым гормонам стабилизируется и несколько снижается, поэтому микродоза этинилэстрадиола уже не столь успешно контролирует межменструальные кровяные выделения, обусловленные длительным прогестагенным воздействием [10]. В оптимальном репродуктивном возрасте на фоне более низкой, чем у юных женщин, чувствительности к гормонам, и большей, с другой стороны, толерантности к эстроген-зависимым побочным эффектам КОК, на первый план выходит необходимость контроля менструального цикла, определяющая предпочтение низкодозированных препаратов. Эффективность низкодозированных КОК сравнима, но профиль безопасности и переносимости может различаться. Самой серьезной проблемой, связанной с применением эстроген-содержащих препаратов, являются тромботические осложнения, поэтому поиск безопасного КОК фокусируется прежде всего на вероятном повышении риска тромбозов, свойственного той или иной комбинации.

По обобщенным данным, частота тромботических осложнений при использовании КОК невелика: острые состояния, вызванные артериальным и венозным тромбозами, возникают у 6,0–9,9 женщин на 10 тысяч женщин в год [13]. Частота этих эксцессов различается для венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и артериального тромбоза. Инфаркт миокарда — крайне редкое событие у молодых лиц, и низкодозированные КОК повышают его риск исключительно у курящих женщин старше 35 лет [14, 15]. Инсульт тоже очень редок, его частота в популяции женщин фертильного возраста составляет единицу на 10 тысяч случаев в год. Двукратное увеличение риска инсульта у пользователей КОК относится только к его ишемической форме, риск геморрагического инсульта не растет [14–16]. Популяционный

риск ВТЭ аналогичен таковому для инсульта (1 на 10 тысяч), но при приеме КОК вероятность ВТЭ повышается в три раза — до 3 на 10 тысяч. Это число не идет ни в какое сравнение с риском ВТЭ во время беременности, когда он возрастает в 5–10 раз, и еще более — в течение шести недель после родов до увеличения в 16–84 раза [17]. Тем не менее ассоциация приема КОК и тромботического риска существует, и ее нельзя игнорировать.

Ведущую роль в развитии тромботических осложнений играет эстрогенный компонент [3]; характеристика прогестина в составе КОК также имеет значение, хотя окончательной ясности в этом вопросе нет [18–24]. На сегодня очевидно, что препараты, содержащие левоноргестрел (КОК-ЛНГ), демонстрируют наименьшее повышение риска по сравнению с другими комбинациями [15, 25, 26], аналогичные параметры свойственны КОК с хлормадином (КОК-ХМА) [27] и, вероятно, диенгестом (КОК-ДНГ). Относительное повышение риска присуще низкодозированным КОК, в состав которых входят дезогестрел, гестоден, дроспиренон и ципротерона ацетат [28, 29]. **Выполненные Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, ЕМА) исследования подтвердили, что на фоне приема КОК-ХМА вероятность наступления ВТЭ равна 3,35 на 10 тысяч женщин в год. Это сравнимо с низкодозированными КОК-ЛНГ и ниже, чем при приеме низкодозированных КОК с дезогестрелом, гестоденом дроспиреноном и ципротерона ацетатом (5–7 на 10 тысяч женщин в год) [30].** Итак, тромбогенный эффект эстрогенов модулируется типом прогестина в составе КОК. Этот феномен исчезает при исключении из анализа случаев ВТЭ, связанных с эффектом первичного использования [31], но вряд ли можно признать методически верным данный подход к оценке риска, учитывая, что большинство случаев ВТЭ возникает в течение первых шести месяцев приема комбинированных противозачаточных препаратов.

Данные имеющихся на сегодняшний день исследований тромбогенных свойств КОК часто противоречивы, ме-

тодология их проведения не предусматривает решения задачи по сравнительной оценке клинических эффектов различных комбинаций, поэтому дискуссия о различиях риска ВТЭ при использовании КОК не окончена [15, 20, 22, 24]. Пока споры продолжаются, **с позиций безопасности в отношении тромботического риска следует предпочитать КОК, имеющие длительную историю применения и минимально скомпрометированные по риску ВТЭ. К таким препаратам относятся КОК-ЛНГ и КОК-ХМА (Белара®).**

Безопасность комбинаций КОК-ХМА и КОК-ЛНГ, однако, различается в отношении артериального тромбоза, который в меньшей степени связан с повышением внутрисосудистого свертывания крови и обусловлен преимущественно эндотелиальной дисфункцией и метаболическими нарушениями, приводящими к изменению сосудистой стенки. Разные прогестины в составе КОК отличаются по действию на биохимические показатели жирового обмена и могут предотвращать, не влиять или усугублять атеросклеротические изменения и эндотелиоз. Преимущества КОК-ХМА (Белара®) перед КОК-ЛНГ состоят в антиандрогенном эффекте [31] и лучшем профиле влияния на липиды крови [27] и эндотелий. В ходе шестимесячного исследования [33], в котором сравнивали параметры кардиоваскулярного риска у женщин, принимавших КОК-ХМА или КОК-ЛНГ, использование КОК-ХМА сопровождалось достоверным снижением диастолического давления как по отношению к исходному значению, так и по сравнению с приемом КОК-ЛНГ. У женщин, принимавших КОК-ЛНГ, увеличение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии к окончанию исследования в 7,5 раза превышало аналогичный показатель у женщин, использовавших КОК-ХМА. **Таким образом, КОК-ХМА имеют перед КОК-ЛНГ преимущества в аспекте кардиоваскулярной безопасности. Помимо описанных эффектов, Белара® способствует улучшению состояния кожи и волос [32], снижению болевых ощущений при дисменорее, обладает другими позитивными качествами, характерными для всех КОК, и особым свойством**

не провоцировать депрессию, иногда развивающуюся в виде побочной реакции на прием этого класса препаратов [34]. Соотношение пользы и риска приема КОК-ХМА позволяет рассматривать данную комбинацию в качестве средства первой линии для длительного применения здоровыми женщинами возрастной группы от 25 до 34 лет.

Некурящие женщины, перешагнувшие 35-летний рубеж жизни, составляют старшую возрастную группу пользователей контрацепции. Способность к зачатию сохраняется вплоть до менопаузы, олигоменорея отнюдь не служит доказательством ановуляторных циклов, и частота наступления беременности в старшей фертильной группе остается достаточно высокой, чтобы задумываться о надежной контрацепции [35].

Возрастное увеличение риска тромботических осложнений не может служить основанием для отказа от назначения КОК, сохраняющих преимущества перед другими противозачаточными методами и в старшей возрастной группе, но с целью безопасности доза этинилэстрадиола должна быть снижена. При первичном назначении КОК женщине старше 35 лет целесообразно выбирать микродозированные препараты. Если пациентка уже принимает низкодозированный КОК, то переход на микродозированную комбинацию рекомендуется после 45 и строго — после 50 лет.

Присутствие эстрогенного компонента позволяет КОК купировать симптомы климактерического синдрома, снижать интенсивность костного ремоделирования и улучшать физический мышечный статус [36] в перименопаузе. Но не стоит забывать, что основным компонентом КОК является прогестин, а единственным показанием к применению — контрацепция, поэтому предлагать контрацепцию вместо менопаузальной гормональной терапии (МГТ) женщине, обратившейся с жалобами на приливы жара, нельзя. Актуален также вопрос о времени окончания приема КОК и способе перехода на МГТ при сохранении регулярных кровотечений отмены и отсутствия явных клинических признаков климактерического синдрома.

Единого алгоритма действий для таких случаев не существует. Некоторые авторы считают, что для уточнения статуса репродуктивной системы целесообразно оценивать уровни гонадотропинов в конце безгормонального интервала. Тактика повторной оценки уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с интервалом в 4–6 недель после отмены КОК ушла в прошлое, поскольку перерывы в приеме комбинированных гормональных препаратов чреваты не только возникновением нежеланной беременности, но и развитием тромбозов, вероятность которых и без того повышается с возрастом. Следует сказать, что и т.н. безопасное определение уровней гонадотропинов на фоне приема КОК в конце безгормонального интервала мало себя оправдывает. В периоде менопаузального перехода секреция ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) вариабельна, мало предсказуема и отражает исключительно текущий статус, не позволяя отвергать возможность возобновления менструаций и даже овуляции в будущем. Северо-Американское общество по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) рекомендует продолжать прием КОК до 55 лет, если в этом есть необходимость, обосновывая свою позицию тем, что к 55 годам более 90% женщин достигают менопаузы. Если к этому моменту у пациентки есть потребность и желание использовать МГТ, переход с одного вида терапии на другой может быть осуществлен без дополнительного обследования и каких-либо перерывов между двумя методами гормонального лечения [37].

При выборе прогестинов в составе микродозированного КОК целесообразно ориентироваться на еще один важный для женщин старшей возрастной группы пользователей фактор: контроль менструального цикла и профилактику аномальных маточных кровотечений (АМК), частота которых особенно высока в периоде перименопаузы [38]. Это обосновывает преимущества прогестинов, производных нор-тестостерона, которые обладают выраженным прогестагенным эффектом [39]. **При первичном назначении КОК здоровой женщине старшего возраста хороший выбор представляет микродозированный КОК с гестоденом (КОК-ГСД) Линдинет®-20. Небольшая**

антиминералокортикоидная активность гестодена обуславливает хорошую переносимость КОК-ГСД, а сильная прогестагенная активность обеспечивает в то же время контроль менструального цикла и профилактику АМК. Следует отметить, что микродозированный КОК-ГСД имеет риск тромботических осложнений, сравнимый с таковым при использовании низкодозированных КОК-ЛНГ и КОК-ХМА [22], что также важно у женщин старшей возрастной группы.

Кроме возрастного аспекта, значимым фактором, определяющим выбор контрацептива у здоровой женщины, является ее репродуктивный статус, в контексте которого разрабатываются два направления противозачаточных стратегий: контрацепция после аборта и послеродовая контрацепция.

Прерывание беременности, искусственное или в результате самопроизвольного выкидыша, оказывает сильнейшее негативное влияние на здоровье и психику женщин. Применение контрацептивных средств после аборта оправдано в подавляющем большинстве случаев. У женщин, решившихся на искусственное прерывание, необходимо предотвратить наступление новой нежеланной беременности; пациенткам, потерявшим желанную беременность, часто необходима реабилитация перед планированием зачатия.

Гормональные контрацептивные средства могут назначаться непосредственно после инструментального или медикаментозного удаления плодного яйца [40] и полезны не только с позиций своевременного планирования беременности, но и для профилактики нарушений здоровья, риск которых несет в себе аборт [41]. **Наилучшим профилем по снижению отдаленных рисков аборта характеризуются препараты с диеногестом, обладающим антипролиферативным, выраженным противовоспалительным и антиангиогенным эффектами на эндометрий [42]. Представителем КОК с диеногестом (КОК-ДНГ) является Силует®, применение которого с целью послеабортной контрацепции существенно уменьшает вероятность инвазии эндометриальных клеток в миометрий с последующим исходом**

в аденомиоз. Противовоспалительные свойства диеногеста полезны в профилактике воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), риск которых серьезно повышает инструментальный аборт. Благодаря хорошему прогестагенному эффекту КОК-ДНГ надежно контролирует кровотечение после медикаментозного аборта, и, обладая минимальным влиянием на метаболические параметры, хорошо переносится.

Понятие послеродовой контрацепции трактуется более широко, чем акушерское понимание послеродового периода и распространяется на промежуток времени от нескольких недель до двух лет в зависимости от наличия или отсутствия лактации. Восстановление менструального цикла возможно уже через 9 недель у не кормящих и 18 недель у кормящих женщин, причем у каждой второй женщины первая после родов менструация завершает овуляторный цикл. Поскольку большинство супружеских пар возобновляют половую жизнь в течение первого месяца, всего через 9 недель после родов возможно наступление новой беременности [43], что актуализирует применение противозачаточных средств.

Выбор метода послеродовой контрацепции в первую очередь ориентируется на безопасность для матери и ребенка. Риски послеродового периода для матери связаны с тромботическими осложнениями [11]. Тромботический потенциал прогрессивно нарастает на протяжении всей беременности, достигая максимума к моменту родов [44], что оправдано необходимостью остановки кровотечения и реализуется путем повышения концентраций факторов коагуляции и фибриногена, а также снижения концентрации протеина S и роста резистентности к активированному протеину C [44].

Применение безопасной в отношении тромбозов внутриматочной спирали возможно, но при ее использовании несколько повышается риск воспалительных осложнений, особенно при частой смене половых партнеров [45], а также возможно усиление кровяных выделений, что не слишком приемлемо при их физиологическом наличии в послеродовом периоде. К тому же для установления внутриматочной спирали

необходимы посещение врача и проведение обследования, занимающего, пусть и небольшое, но время, которое кормящей женщине не так легко найти. Среди гормональных средств высокой степенью тромботической безопасности обладает чисто прогестагенная контрацепция [46], приемлемая во время кормления еще и по той причине, что не нарушает количество и качество грудного молока, следовательно, безопасная для ребенка [47]. **Среди удобной для использования оральной прогестагенной контрацепции выделяются средства, содержащие дезогестрел (Лактинет-Рихтер®). В отличие от других прогестагенных контрацептивов для орального приема, дезогестрел подавляет овуляцию в 99 % циклов, что обеспечивает более высокую контрацептивную надежность и позволяет применять к нему те же правила приема, что и к КОК. Это существенно улучшает приверженность к методу и сокращает риск незапланированной беременности.**

Гормональная контрацепция у женщин с особыми медицинскими потребностями

Глобальное направление в развитии контрацепции нацелено на сохранение или восстановление здоровья у женщин с его нарушениями или высоким риском заболеваний, профилактика и терапия которых возможна с помощью противозачаточных средств [5, 48, 49]. Современные КОК отличаются большим спектром лечебных и профилактических свойств, среди которых одним из важнейших признается контроль менструального цикла и менструальной кровопотери у женщин с АМК, а также контроль избыточной пролиферации у пациенток с гиперплазией эндометрия, позволяющий снизить частоту рецидива заболевания и риск рака тела матки.

Все представители группы КОК признаются одним из терапевтических средств при АМК, не связанных с органическими причинами, у женщин до наступления менопаузы [50–53]. Клинические исследования, систематизированные в двух кохрановских обзорах, продемонстрировали, что применение этинилэстрадиол-содержащих КОК пациентками с АМК снижает кровопотерю на 35–69 % в зависимости

от дозы эстрогена и типа прогестина: препараты, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола и прогестин с сильной активностью в отношении эндометрия, например, гестоден, предпочтительны [50]. КОК-ГСД выпускаются в микродозированных (Линдинет®-20) и низкодозированных (Линдинет®-30) формах, что позволяет широко использовать их во всех возрастных периодах фертильной жизни женщины.

В контроле тяжелых менструальных кровотечений КОК с этинилэстрадиолом уступают эстрадиол-содержащим КОК. Но у этого рода препаратов есть свои особенности, в том числе практически полное исчезновение менструальных кровотечений, что хорошо воспринимается взрослыми пользователями, но редко бывает приемлемым для юных и молодых женщин. Многофазный режим дозирования комбинации диеногеста и эстрадиола валерата требует тщательного соблюдения, поэтому труден в исполнении для девушек, еще не имеющих опыта постоянного приема препаратов. Наконец, контроль ритма кровотечений и межменструальных выделений лучше достигается при использовании низкодозированных монофазных препаратов с этинилэстрадиолом и сильным прогестином, таких как Линдинет®-30 [51]. В возрастных категориях до 24 лет и после 35 лет ввиду необходимости снижения дозы этинилэстрадиола обосновано применение микродозированных препаратов с тем же сильным прогестином — Линдинет®-20 [54].

АМК могут быть следствием структурной патологии матки или экстрагенитальных заболеваний, но это далеко не всегда является препятствием к назначению гормональных препаратов. Напротив, некоторые состояния, например, врожденные коагулопатии, считаются независимым показанием к применению КОК даже в отсутствие сексуальной активности, поскольку повышение свертываемости крови, индуцируемое эстрогенным компонентом, в данных ситуациях является положительным эффектом. Комбинированная контрацепция может назначаться без каких-либо ограничений нуждающимся в предохранении от беременности женщинам после удаления полипа эндометрия или миомэктомии.

Лечебный эффект применения КОК реализуется в профилактике рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии [55], и КОК-ГСД здесь имеют преимущества ввиду выраженного антипролиферативного и тормозящего митотическую активность эффекта прогестина [56]. Исследование эффективности КОК у пациентов с аденомиеозом показало, что прием КОК-ГСД (Линдинет®-30) в пролонгированном режиме «63 + 7» в течение шести месяцев приводит к снижению болевого симптома у 87 % больных, уменьшает менструальную кровопотерю у 83,3 % и обеспечивает контроль цикла у 54,2 % пациенток [57].

Сокращение интенсивности менструальных кровотечений при приеме КОК приводит к уменьшению потери и, следовательно, увеличению запасов железа в организме, что позволяет считать использование КОК одной из стратегий снижения риска железодефицитной анемии [58]. Еще одна профилактическая стратегия, связанная с КОК, состоит в доказанной редукции риска рака эндометрия [2], имеющей прямую зависимость от продолжительности применения препаратов и сохраняющейся более 20 лет после окончания использования контрацепции.

Наблюдательные исследования 2000–2012 годов, систематизированные в мета-анализе, продемонстрировали относительный риск (ОР) 0,57 (95-процентный доверительный интервал; ДИ: 0,43–0,77) и снижение абсолютного риска на 1,77 % у женщин, использовавших КОК, по сравнению с никогда не применявшими этот вид контрацепции [59]. Механизм онкопротекции связан с теми же процессами, что и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, и зависит от степени прогестагенной активности прогестинов. Линейка прогестагенной активности от более к менее сильной располагает прогестины в следующем порядке: производные нортестостерона, производные прогестерона, производные спиролактона. В результате конечное влияние КОК на вероятность развития рака отличается: прием препаратов, в состав которых входят производные нортестостерона, редуцирует риск рака эндометрия в два раза

больше, чем применение КОК, в состав которых входят прогестины, имеющие умеренную прогестагенную активность.

Подавляющие синтез провоспалительных простагландинов прогестины обладают свойствами, уменьшающими боль и выраженность воспалительных реакций, что позволяет позиционировать КОК в качестве средства предохранения от беременности с дополнительным лечебным и (или) профилактическим эффектом в отношении тазовой боли, эндометриоза и хронических ВЗОМТ, а также некоторых экстрагенитальных воспалительных заболеваний, например, ревматоидного артрита. **КОК-ДНГ (Силует®) имеют дополнительные преимущества при наличии болевого симптома ввиду особого свойства диеногеста снижать провоспалительный тканевой статус. Установленный эндометриоз у женщины с тазовой болью является поводом для пролонгированного или непрерывного применения КОК-ДНГ [60], но и в отсутствие эндометриоза болевые симптомы, регулярно возобновляющиеся в безгормональный интервал, побуждают к выбору пролонгированного режима [61].**

Существуют клинические ситуации, в которых, помимо прогестагенного эффекта, важны другие формы активности прогестина, в частности, речь идет о контроле пролиферации эндометрия у женщин с андроген-зависимыми дерматопатиями [62]. Ярким представителем комбинации риска гиперплазии эндометрия и гиперандрогенизма является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Выбирая КОК для больных СПКЯ, надо принимать во внимание еще и то обстоятельство, что заболевание ассоциировано с метаболическими нарушениями, определяющими повышенный риск венозного и артериального тромбоза. Следовательно, оптимальным выбором КОК, предусматривающим профилактику гиперплазии эндометрия и коррекцию андроген-зависимых симптомов [32] при достаточном уровне безопасности, можно считать КОК-ХМА (Белара®).

КОК-ХМА, как и другие КОК, содержащие антиандрогенные прогестины и подтвердившие свою эффективность в клинических исследованиях, могут использоваться в лечении андроген-за-

висимых дерматопатий любого происхождения [63]. Дерматовенерологи и косметологи рекомендуют применять КОК в сочетании с топической терапией или системными антибиотиками при папуло-пустулезных акне тяжелой степени или узловато-кистозных акне [64]. Легкая и умеренно выраженная угревая сыпь не является самостоятельным показанием для назначения КОК, но модифицирует индивидуальный выбор гормональных препаратов, рекомендуемых по другим поводам. **Нуждающимся в контрацепции женщинам с жалобами на жирность кожи и угревую сыпь можно предложить КОК, содержащие хлормадина ацетат (Белара®), или другие антиандрогенные прогестины, в том числе дроспиренон (Димиа®, Мидиана®).**

КОК-ДРСП имеют преимущества при назначении пациентам, нарушения здоровья у которых связаны с избыточной активностью РААС, что нередко наблюдается при увеличении веса или ожирении. Биологически активные вещества, продуцируемые адипоцитами висцерального жира, такие как ангиотензин, свободные жирные кислоты, лептин, включены в деятельность РААС. Для женщин с андроген-зависимыми дерматопатиями и склонностью к повышению артериального давления, задержке жидкости и другими симптомами гиперактивности РААС предпочтителен выбор КОК-ДРСП, содержащих прогестин с выраженным антиминералокортикоидным эффектом. По сравнению с другими комбинированными контрацептивами КОК-ДРСП отличаются оптимальным профилем контроля массы тела [6].

Антиминералокортикоидный эффект дроспиренона полезен также в лечении предменструального синдрома (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР), происхождение которых связывают с избыточной активностью РААС и одновременно с нарушением обмена и соотношений нейростероидов в головном мозгу. Физическая симптоматика ПМС преимущественно обусловлена задержкой жидкости, генез ПМДР — серотонинергической дисфункцией и, вероятно, аномальными уровнями других нейротрансмиттеров. Овуляция с сопутствующим ей пиковым выбросом овариальных стероидов становится триггером симптомов [34],

поэтому применение средств, ингибирующих овуляцию, является одной из ведущих стратегий терапии ПМС и ПМДР.

Поскольку диагноз ПМДР выставляется психиатрами, первой линией фармакотерапии обычно становятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), назначаемые в низкой дозе и интермиттирующем режиме [65]. Другие психотропные средства, например, анксиолитики, как и ингибиторы овуляции, рекомендуются в виде средств второй линии, если СИОЗС неприемлемы или недостаточно эффективны в редукции симптомов.

ПМДР возникает у женщин детородного возраста и является долговременным состоянием, поэтому переносимость терапии рассматривается как один из важнейших факторов ее приемлемости, а СИОЗС могут вызывать сексуальную дисфункцию, бессонницу, нервозность, усталость, головную боль и тошноту. К тому же СИОЗС увеличивают риск пороков развития плода, поэтому их применение должно сопровождаться надежной контрацепцией. В результате прием КОК становится необходимостью для сексуально активных женщин с ПМДР, а способность КОК-ДРСП купировать не только физические, но и психические симптомы заболевания [66] позволяет избежать назначения СИОЗС и выводит контрацепцию на первую линию терапии. Уникальность дроспиренона играет здесь немаловажную роль, поскольку он, с одной стороны, вмешивается в процессы обмена нейромедиаторов в головном мозгу, действуя подобно метаболитам прогестерона, и, с другой стороны, блокирует избыточную активность РААС на периферическом и центральном уровнях. **Клинические исследования подтвердили эффективность КОК-ДРСП в лечении ПМС и ПМДР [67], а контрацептивы, содержащие дроспиренон, в том числе Мидиана® и Димиа®, получили дополнительное показание к применению. Исходя из приемлемой для разных возрастных групп дозы, микродозированный КОК Димиа® больше подходит молодым женщинам и пациенткам старшей возрастной группы, а низкодозированный препарат Мидиана® представляется оптимальным выбором для женщин в возрасте от 25 до 35 лет.**

В периоды нестабильного функционирования репродуктивной системы часто возникают и рецидивируют ретенционные кисты яичника [68]. Назначение КОК является эффективным методом предотвращения развития овариальных кист и снижения, таким образом, чрезмерной хирургической активности. Начало приема КОК при наличии кисты не ускоряет ее исчезновения, но подавление гонадотропной функции гипофиза становится клинически оправданной профилактикой нарушений фолликулогенеза и овуляции, лежащих в основе развития функциональных кист яичника. Необходимость максимального воздействия на рост доминантного фолликула определяет сокращение безгормональных интервалов с использованием режима применения «24 + 4» (Димиа®) или пролонгированного режима для любого другого КОК. В периоде перименопаузы назначение КОК имеет преимущества перед использованием МГТ у пациенток с рецидивирующими кистами яичников даже при наличии приливов жара, поскольку циклическая МГТ, применяемая до окончания менструальной функции, сопровождается высоким риском рецидивов кист из-за отсутствия супрессии фолликулогенеза.

Свойство подавлять овуляцию и препятствовать, таким образом, ежемесячной активизации воспалительного каскада и микротравме эпителия яичников, становится мощным ресурсом по предотвращению овариального рака, в том числе у женщин с генетической предрасположенностью [65]. Трудности ранней диагностики рака яичника определяют его неблагоприятный прогноз, следовательно, профилактика заболевания приобретает особую значимость. Редукция риска развития рака яичника находится в прямой зависимости от длительности использования КОК и сохраняется до 20 лет после прекращения приема контрацептивов [14]. Мета-анализ 2013 года, объединивший наблюдательные исследования, опубликованные между 2000–2012 годами, выявил ОР рака яичников, равный 0,73 (95% ДИ: 0,66–0,81), у женщин, когда-либо принимавших КОК по сравнению с женщинами, никогда их не использовавшими [65]. Достоверное снижение риска было за-

фиксировано при использовании КОК не менее 12 месяцев. У пациенток, принимавших контрацептивы менее года, ОР составил 0,91 (95% ДИ: 0,78–1,07), 1–5 лет — 0,77 (95% ДИ: 0,66–0,89); 5–10 лет — 0,65 (95% ДИ: 0,55–0,77), более 10 лет — 0,43 (95% ДИ: 0,37–0,51); после прекращения приема контрацептивов ОР сохранялся на уровне 0,41 (95% ДИ: 0,34–0,50) до 10 лет, 0,65 (95% ДИ: 0,56–0,74) — 10–20 лет, 0,92 (95% ДИ: 0,76–1,12) — 20–30 лет, 0,79 (95% ДИ: 0,58–1,12) более 30 лет.

Онкопротективные свойства комбинированной гормональной контрацепции не ограничиваются профилактикой рака тела матки и яичников. Использование КОК снижает риск колоректального рака (ОР: 0,72) [60] и, не влияя на риски других злокачественных заболеваний [1], в целом уменьшает вероятность рака (ОР: 0,88) [3]. Профилактическая направленность применения КОК должна также учитывать доказанное снижение риска развития миомы матки, эндометриоза, доброкачественных опухолей яичников, доброкачественных заболеваний молочной железы, некоторых терапевтических заболеваний, в том числе железодефицитной анемии и ревматоидного артрита, и, конечно, осложнений нежеланного зачатия, включая внематочную беременность и аборт [5, 48, 49].

Заключение

Гормональная контрацепция давно вышла за рамки чисто противозачаточного метода и стала средством профилактики и лечения ряда заболеваний. Но предохранение от беременности остается основой назначения КОК. Разнообразие лекарственных препаратов группы комбинированных оральных контрацептивов позволяет делать персонализированный выбор для нужд женщины, желающей самостоятельно планировать деторождение, одновременно решая проблемы с ее здоровьем и улучшая качество жизни. Выбор КОК, как и сам метод гормональной контрацепции, нельзя навязывать. Применение того или иного противозачаточного метода и конкретного противозачаточного средства должно стать решением самой женщины. Врач, в свою очередь, обязан

предоставить пациентке максимально полную информацию для того, чтобы оптимальный выбор стал залогом приверженности к контрацептивному методу и получению максимальной пользы для здоровья женщины.

Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Прилепская В. Н., Тарасова М. А., Назарова Н. М., Летуновская А. Б. Международный проект "CHOICE": краткий обзор результатов исследования. *Гинекология*. 2010; 12 (4): 26–28.
5. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013; 11 (1): 41–47.
6. 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.
7. Dhont M, Verhaeghe V. Hormonal anticonception anno 2013: a clinician's view. *FVV in ObGyn* 2013; 5 (2): 149–159.
8. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, 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.
9. Quist-Paulsen P, Næss IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR, Hamnerstrøm J. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica*. 2010; 95 (1): 119–125.
10. 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; 23 (1): 38–43.
11. 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.
12. 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.
13. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. Products information updated to help women make informed decision about their choice of contraception. European Medicines Agency. 2014: 4p.
14. 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.
15. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366 (24): 2257–2266.
16. Yang L, Kuper H, Sandin S, et al. Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in a cohort study of middle-aged Swedish women. *Stroke*. 2009; 40 (4): 1050–1058.



ГЕДЕОН РИХТЕР

ЗабОТИМСЯ

*о женском
здоровье*

ЭСМИЯ®



24 + 4
ДИМИА®

Фелара®

Линдинет

Мидиана®

ЛАКТИНЕТ®-РИХТЕР

Силует®



Реклама

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.

Тел.: (495) 987-18-80. E-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедоне Рихтер» (Венгрия):

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.

Тел.: +7 (495) 987-15-55. E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

17. Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. *Thromb Haemost*. 2011; 106 (2): 304–309.
18. Bitzer J, Amy JJ, Beerhuizen R, et al. Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013; 18 (3): 143–147.
19. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009; 339: b2890.
20. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010; 36: 117–122.
21. Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: A review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010; 36: 33–38.
22. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *Br Med J*. 2013; 347: f5298.
23. Szarewski A, Mansour D, Shulman LP. 50 years of 'The Pill': Celebrating a golden anniversary. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010; 36: 231–238.
24. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: Results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009; 339: b2921.
25. Арефьева М. Тромботический риск при использовании гормональных контрацептивов. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013; 5 (69): 66–70.
26. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16: 444–457.
27. Winkler UH, Röhm P, Höschen K. An openlabel, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol/2 mg chlormadinone acetate on hemostatic parameters and lipid and carbohydrate metabolism variables. *Contraception*. 2010; 81: 391–400.
28. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012; 17: 7–29.
29. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 342: d2139.
30. EMA/607314/2013. PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. 11. October 2013. <http://www.ema.europa.eu>.
31. Sehovic N, Smith KP. Risk of venous thromboembolism with drospirenone in combined oral contraceptive products. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 898–903.
32. Kerscher M, Reuther T, Krueger N, Buntrock H. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2013; 27 (5): 601–608.
33. Franceschini SA, Vieira CS, Martins WP, et al. Effects of combined oral contraceptives containing levonorgestrel or chlormadinone on the endothelium. *Contraception* 2013; 87: 766–72.
34. 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.
35. Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT, Riis AH, Mikelsen 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.
36. 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.
37. Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause* 2016; 23 (1): 183–191.
38. 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. *Clinin Econom Outcom Res*. 2014; 6: 423–429.
39. Reid RL, Fortier MP, Smith L, et al. Safety and bleeding profile of continuous levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg based on 2 years of clinical trial data in Canada. *Contraception*. 2010; 82: 497–502.
40. Che Y, Liu X, Zhang B, Cheng L. Oral contraception following abortion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (27): e3825.
41. Унанян А.А., Аракелов С.Э., Полонская А.С., и др. Постабортная реабилитация: теоретические и практические аспекты. Медицинский совет. 2014; 9: 26–29.
42. Mueck AO. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2011; 6 (1): 5–15.
43. Прилепская ВН, Тагиева АВ, Межевитинова ЕА. Внутриматочная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 176с.
44. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology*. 2009; 1: 277–285.
45. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2010 (RR-12); 59: 1–110.
46. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terin N, Bauer KA, Zwickler JL. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 14: e4944.
47. Hall KS, Trussell J, Schwarz EB. Progestin-only contraceptive pill use among women in the United States. *Contraception*. 2012; 86 (6): 653–658.
48. Practice Bulletin. Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2010; 15 (1): 206–218.
49. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*. 2013; 87 (3): 319–330.
50. ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 176–185.
51. ACOG. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion № 557. *Obstet Gynecol*. 2013; 121: 891–896.
52. Munro MG, et al, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Intern J Gynecol Obstet*. 2011; 113: 3–13.
53. SOGC. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. 2013; 35 (5): 1–28.
54. Хурасева А.Б. Обоснование лечебно-профилактических мероприятий, направленных на профилактику рецидивов маточных кровотечений пубертатного периода. *Педиатр*. 2011; 11 (4): 43–50.
55. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27 (1): e8.
56. Унанян А.А., Сидорова И.С., Бабуринов Д.В., Коссович Ю.М. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы патогенетической терапии. *Гинекология*. 2013; 15 (5): 32–35.
57. Карахалис А.Ю., Федорович О.К., Басина И.Б., Червоная И.Ю. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение. Эффективная фармакотерапия. 2009; 5: 18–24.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Тихомиров А.А., Леденкова А.А. Актуальность применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 6 (3): 18–22.
62. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome — part 1. *Endocr Pract*. 2015; 21 (11): 1291–1300.
63. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7: CD004425.
64. Рагимова З.Э., Каиль-Горячкина М.В. Междисциплинарные аспекты андроген-зависимой дерматологии (обзор литературы). *Consilium Medicum. Дерматология (прил.)* 2016; 3: 56–62.
65. 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.
66. Brown J, O'Brien PMS, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD001396.
67. 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.
68. 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.
69. Геворкян М.А., Манухина Е.И., Смирнова С.О., Кузнецова Е.М. Профилактика формирования функциональных кист (клиническая лекция). Эффективная фармакотерапия. 2015; 5: 32–37.

Для цитирования. Кузнецова И.В. Индивидуальный выбор гормонального контрацептивного средства // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. — 1 (376). — С. 6–14.



Комбинированные оральные контрацептивы в аспектах повышения качества жизни молодых женщин

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

Т. А. Юдина, врач-гинеколог²

Д. И. Бурчаков, доцент кафедры эндокринологии³

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

²Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», г. Москва

³НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», г. Москва

Combined oral contraceptives in improving quality of young women's lives

A. L. Tikhomirov, T. A. Yudina, D. I. Burchakov

Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, SM-Clinic Co., Higher Medical School; Moscow, Russia

Резюме

Представлена комплаентность использования комбинированных гормональных контрацептивных препаратов, содержащих дроспиренон. Использование таких препаратов расширяет возможности применения гормональной контрацепции. Рассматриваются отличительные особенности препаратов: надежная контрацепция, снижение выраженности побочных влияний, дополнительные положительные профилактические и лечебные эффекты.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, оральные контрацептивы, дроспиренон, этинилэстрадиол, повышение качества жизни.

Summary

Compliance with the use of combined hormonal contraceptive drugs containing drospirenone is presented. The use of such drugs enhances the use of hormonal contraception. The distinctive features of the drugs are considered: reliable contraception, reduced severity of side effects, additional positive preventive and curative effects.

Key words: hormonal contraception, oral contraceptives, drospirenone, ethinyl estradiol, improved quality of life.

Гормональная контрацепция в настоящее время — это не только один из путей сохранения репродуктивного здоровья женщины, но и средство профилактики и лечения ряда гинекологических заболеваний.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) остаются самым распространенным методом предохранения от нежелательной беременности в мире. Эра гормональной контрацепции насчитывает более 50 лет. За этот период в данной группе препаратов как ни в какой другой наблюдается значительный прогресс, что требует постоянного внимания к новым разработкам.

Первоначальные наблюдения, показавшие, что применение эстрогенного компонента КОК уменьшает межменструальное кровотечение, легли в основу состава всех последующих комбинированных противозачаточных таблеток, а именно применения комбинации этинилэстрадиола и прогестинов. Однако

неслучайно эстрогенным долгожителем, по сей день применяемым в составе препаратов комбинированной гормональной контрацепции, является этинилэстрадиол (ЕЕ). В его структуру включена этинильная группа, и за счет нее пероральная биологическая усвояемость этинилэстрадиола на 90 % выше, чем у эстрадиола [1]. Кроме этого, за счет этинильной группы ЕЕ медленно метаболизируется, обеспечивая необходимую длительность действия [1].

Основными преимуществами современных КОК являются высокая контрацептивная надежность, лечебный и профилактический эффект в отношении ряда распространенных гинекологических заболеваний, возможность индивидуального выбора, конфиденциальность. Но что еще подразумевают современные женщины под понятием «качество жизни»? Конечно, это стабильный вес, чистая кожа, беременность в перспективе.

Поиск прогестагена, который по свойствам был бы максимально приближен к эндогенному прогестерону, продолжался десятилетиями.

Гестагены, являющиеся производными различных соединений, включают в себя большой диапазон стероидов с прогестероноподобным действием. В большинстве КОК гестаген, применяемый в соответствующей дозировке, предотвращает наступление беременности путем подавления овуляции. Кроме этого, локальные изменения вязкости шеечной слизи препятствуют проникновению сперматозоидов через цервикальный канал. За последнее десятилетие были синтезированы новые гестагены для использования в составе контрацептивов.

Дроспиринон (ДРСП) — прогестаген четвертого поколения, входящий в состав монофазных КОК Мидиана и Димиа (соответственно с 30 или 20 мкг этинилэстрадиола), это антиминералокортикоидный гестаген, произ-

водное спиролактона. Благодаря своей антиминералокортикоидной активности этот гестаген способен контролировать уровень повышения ангиотензиногена, обусловленный действием этинилэстрадиола (ЕЕ), когда обе эти молекулы объединены в противозачаточном препарате. Предотвращая трансактивацию минералокортикоидных рецепторов, сочетание ДРСП и ЕЕ приводит к выведению воды и натрия и небольшому уменьшению массы тела по сравнению с классическими оральными контрацептивами предыдущих поколений, содержащими комбинацию ЕЕ и левоноргестрела или его производных. В проведенных исследованиях также было отмечено положительное влияние на кровяное давление и индекс массы тела. ДРСП также проявляет антиандрогенную активность, хотя и меньшую, чем ципротерона ацетат. Антиандрогенный эффект дроспиренона обусловлен тем, что он переносится альбуминами и не вытесняет тестостерон из связи с ГСПГ, снижает синтез андрогенов яичниками, блокирует андрогеновые рецепторы кожи и волосных фолликулов, не препятствует повышению синтеза ГСПГ, вызванного эстрогенами [2].

У женщин, принимавших КОК, в состав которых входит ДРСП, быстро (в течение трех месяцев) купируется дисменорея, а также не было выявлено отрицательного влияния на фертильность [3].

Предменструальный синдром (ПМС) — один из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов. ПМС встречается у 25–75 % женщин детородного возраста. Проявления ПМС отмечают до 95 % менструирующих женщин в популяции. 35 % из них принимают медикаменты для облегчения состояния или обращаются за помощью к врачам. ПМС — это и социальная проблема: 27 % женщин, впервые осужденных за преступления, совершили их в предменструальный период. По законодательству ряда европейских стран, женщина, находившаяся в момент совершения преступления в состоянии ПМС, освобождается от ответственности; в эти дни госпитализация женщин по экстренным

показаниям составляет 29 %; на этот период приходится 26 % ДТП, совершенных женщинами; школьницы и студентки получают более низкие оценки, учащаются конфликты в школе и дома. Предменструальный синдром (ПМС) — сложный симптомокомплекс, характеризующийся различными психоэмоциональными, вегетососудистыми и обменно-эндокринными нарушениями, проявляющимися в лютеиновой фазе менструального цикла. При этом клинически ПМС может проявляться более чем 150 симптомами в различных комбинациях. В литературе можно встретить и другие названия этого патологического состояния: синдром предменструального напряжения; циклическая болезнь; предменструальная болезнь; предменструальные дисфорические расстройства (Premenstrual Dysphoric Disorders, PMDD) — ПМДР; DACH-syndrome (Depression — депрессия, Anxiety — тревога, Craving — изменение пристрастий, Hyperhydration — гипергидратация).

Дроспиренон, входящий в состав препаратов Мидиана и Димиа, — единственный прогестагенный компонент КОК, утвержденный для лечения эмоциональных и физических симптомов предменструального дисфорического расстройства.

Клиническое наблюдение

Описание случая

На приеме у врача-гинеколога — Светлана, женщина 20 лет. Она жалуется на угревую сыпь, локализованную на коже лица и спины. Также при расспросе отмечает за собой эпизоды раздражительности, плаксивости, подавленного настроения. Угревая сыпь манифестировала в 15 лет, терапии топическими средствами не поддается, на коррекцию образа жизни не отвечает. Врач-дерматолог рекомендовал Светлане обратиться к гинекологу, чтобы исключить “проблемы с гормонами”.

При физикальном и гинекологическом осмотрах особенностей не выявлено. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела — 20,82 кг/м². Менархе в 13 лет, менструальный цикл регулярный, менструации умеренно болезненные.

Половая жизнь с 18 лет, для предохранения от беременности использовала презерватив, иногда — прерванный половой акт. У Светланы нет постоянного партнера, но она готова применять контрацепцию, особенно если это поможет ей справиться с акне.

По результатам имеющихся на руках анализов и обследований: общий тестостерон, ТТГ, пролактин, 17-оксипрогестерон в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови глюкоза, липиды, белок, железо — без отклонений. По данным УЗИ малого таза признаков патологии нет, яичники с четкими контурами, размеры их не увеличены.

Диагностика

Консультируя женщину по поводу акне, полезно задать вопрос: «Как именно акне мешают вам жить?» Это помогает понять, насколько акне нарушает качество ее жизни и насколько влияет на настроение. У молодых женщин акне нередко сопровождается расстройствами настроения (аффективными расстройствами).

Светлана считает, что акне — это одна из главных проблем в ее жизни. С подросткового возраста она отмечает трудности в общении со сверстниками, особенно с мальчиками. Сейчас, в 20 лет, Светлана беспокоится о том, что из-за своего безобразия, она никому не нужна и не сможет найти себе молодого человека. В недавнем прошлом у нее были отношения, которые она прекратила по собственной инициативе. С ее точки зрения, молодой человек все равно бы бросил ее, поскольку «кому нужна девушка с такой кожей?» При этом Светлана отмечает: в какие-то дни она нравится себе больше, а в какие-то меньше, одновременно меняется и ее настроение.

Чередование настроения у Светланы требует уточнения. Это может быть проявлением циклотимии, но у женщин чаще связано с аффективными симптомами предменструального синдрома. При расспросе Светлана указывает, что ей действительно хуже во вторую фазу цикла, а «перед месячными вообще в зеркало стараюсь не смотреть». С началом менструации ее эмоциональное со-

стояние становится более спокойным. В ответ на вопрос о других симптомах Светлана с удивлением отмечает, что угревая сыпь также обостряется в дни перед менструацией.

Лечение

У Светланы есть три запроса: на лечение угревой сыпи, купирование предменструальных симптомов, и эффективную контрацепцию. Ей рекомендован прием комбинированного орального контрацептива с лечебным эффектом (этинилэстрадиол + дроспиренон). За счет антианδροгенного эффекта КОК с дроспиреноном эффективны в лечении акне на системном уровне и входят в соответствующие клинические рекомендации. Антиминералкортикоидное действие дроспиренона благотворно влияет на предменструальные симптомы. В сочетании эти свойства прогестина в составе КОК позволяют эффективно контролировать акне, колебания настроения и поведенческие нарушения.

С учетом возраста Светлане рекомендован препарат с 20 мкг этинилэстрадиола в режиме «24+4» (Димиа). Этот режим предпочтителен по двум причинам. Во-первых, такой режим обеспечивает три дополнительных дня воздействия дроспиренона, что важно для контроля акне и предменструального синдрома. Во-вторых, молодые женщины чаще, чем взрослые, забывают вовремя начать прием препарата после семи дней перерыва, поэтому укорочение безгормонального интервала повышает надежность контрацепции у молодых женщин. Следовательно, применение микродозированного КОК с дроспиреноном в режиме «24+4» (Димиа) является оптимальным выбором для Светланы.

С учетом психологических переживаний в связи с угревой сыпью Светлане также рекомендована консультация психолога.

Работа с психологом

Светлана обратилась к системному семейному психологу по прямой рекомендации лечащего врача. После первой встречи психолог заключил со Светланой терапевтический кон-

тракт на 18 встреч один раз в неделю. Следующие пять месяцев Светлана с небольшими перерывами посещала психолога и проходила личную терапию. Ниже представлено краткое резюме пройденного ею пути.

Светлана обратилась к психологу с жалобами на недовольство своей внешностью, низкую самооценку, тревожность, сомнения в собственном будущем. В разговоре она все время возвращалась к теме угревой сыпи. Постепенно стало очевидно, что за проблемой акне стоит более важная эмоциональная проблема. В ходе первых (диагностических) встреч стало ясно, что Светлана испытывает трудности в общении с другими людьми. Но эти трудности (тревожность, стеснительность, робость) возникли еще в детстве и с тех пор никуда не исчезли. Акне появились у Светланы, когда она училась в восьмом классе. С тех пор она убеждена, что именно акне мешает ей общаться.

Однако и за потребностью в общении оказалась спрятана еще более глубокая тема: неудовлетворенная потребность в принятии и привязанности, нехватка ощущения собственной ценности и важности. Обычно такие проблемы связаны с представлениями о себе, которые формируются в раннем детстве, в той эмоциональной среде, где живет и развивается ребенок.

Через два месяца работы Светлана уже достаточно доверяла психологу. Она убедилась, что любые ее эмоциональные реакции будут услышаны и что психолог не отвергнет ее за то, что она плохо себя ведет. Это доверие позволило Светлане прикоснуться к болезненным темам семейной истории. Когда Светлане было три с половиной года, ее родители расстались, и отец ушел из семьи. Мать была обижена на отца и в последующие годы запрещала ему видеться с девочкой. Светлане она говорила, что папа твой нас бросил, видеть нас не хочет.

Ребенок в 3–5 лет и позже мыслит иначе, чем взрослый. Он не способен понять, что родители расстались из-за супружеского конфликта. В глазах маленького ребенка папа или мама не могут быть плохими, поэтому ре-

бенок обвиняет во всем себя. «Если папа ушел, значит, я плохая и я ему не нужна», — так решила маленькая Света. Она не знала, что папа хотел с ней видеться. Разговоры о папе — «Где папа? Он вернется? Он придет на мой день рождения?», — вызывали у мамы только раздражение и гнев.

Постепенно у Светланы сформировалось устойчивое глубинное убеждение: «Со мной что-то не так, меня могут бросить в любой момент, близким людям нельзя доверять и показывать чувства». Такое убеждение неизбежно влияет на отношения с людьми. При этом человеку необычайно трудно понять, что происходит, потому что убеждение сформировалось очень рано, в полузабытом детском возрасте. Угревая сыпь стала для Светланы просто способом понять, почему она не нужна — потому что некрасива. Будучи убежденной, что близкие отношения ранят, Светлана сама отталкивала от себя молодых людей, как только начинала им доверять.

Негативные глубинные убеждения не проходят сами по себе. Однако их можно осознать и изменить. С помощью психолога Светлана научилась принимать и уважать себя, больше доверять другим. В процессе терапии она восстановила контакт с отцом. Это было непросто, но отец подтвердил, что долгие годы мечтал быть рядом с ребенком, просто его убедили, что он не нужен дочери и бывшей жене. На одной из встреч с психологом Светлана рассказала, что отец недавно сказал ей: «Я понял, что друзья или жены могут быть бывшими, а дети — нет. Дети всегда настоящие».

В ходе психотерапии основные проблемы Светланы в межличностной коммуникации удалось решить. Она изменила глубинные убеждения о себе, освоила недостающие социальные навыки. Ей стало проще находить друзей, общаться с родственниками, строить личные отношения. Спустя пять месяцев после начала психотерапии была закончена по обоюдному согласию. При этом Светлана знала, что если возникнут трудности, она всегда сможет обратиться за помощью.

Результаты

В первые месяцы приема КОК с дроспиреноном (Димиа) угревая сыпь значительно ослабилась, предменструальные симптомы полностью сошли на нет. Светлана продолжила прием КОК. В ходе очередного визита через год после первой консультации при осмотре были отмечены единичные угревые элементы на спине, которые, впрочем, уже никак не беспокоили Светлану.

В описанном клиническом случае важно отметить два ключевых момента. Во-первых, Светлане был назначен препарат, соответствующий ее жалобам и запросам. Это необходимо для обеспечения высокой приверженности КОК. Во-вторых, комплексный эффект дроспиренона позволил создать более благоприятный эмоциональный фон, за счет которого Светлане было легче принять помощь психолога, осознать и решить свои проблемы.

В заключение отметим, что психологические портреты женщин с акне весьма разнообразны. Задача

врача-гинеколога — услышать женщину, подобрать ей эффективную и безопасную терапию. Поиск и коррекция психологических проблем — задача психолога.

Таким образом, на фоне приема КОК, созданных на основе дроспиренона — уникального прогестина четвертого поколения, суммарная частота побочных эффектов минимальна (12 против 25 % таковых у КОК предыдущих поколений)[4]. Препараты обладают высокой контрацептивной эффективностью (все циклы были ановуляторными), хорошо переносятся, имеют ряд преимуществ, таких как уменьшение выраженности симптомов ПМДР, угревой сыпи, акне, себореи при практическом отсутствии влияния на массу тела. Возможность использования низко- или микродозированного (30 или 20 мкг этинилэстрадиола) варианта использования этих КОК расширяет возможности применения с дополнительными протективными и лечебными эффектами — от надеж-

ной контрацепции и предотвращения ПМС до антиандрогенных косметических эффектов и предупреждения рецидивов функциональных кист яичников.

Важными залогами здорового образа жизни современных молодых женщин являются привлекательность, надежная контрацепция и планирование беременности. Способствовать этому могут современные ДРСП-содержащие КОК.

Список литературы

1. Lobo RA с соавт. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170: 1499–1507.
2. Guengerich FP. Life Sci. 1990; 47: 1981–1988.
3. Тихомиров А.А. и соавт. Гормональная терапия женщин с андрогензависимыми дерматопатиями. Трудный пациент // 2017; № 8–9, том 15: 17–21.
4. Sitruk-Ware R., Nath A. The use of newer progestins for contraception // Contraception. — 2010; 82: 410–417.
5. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins // Maturitas. — 2008; 61: 171–80.



Для цитирования. Тихомиров А.А., Юдина Т.А., Бурчаков Д.И. Комбинированные оральные контрацептивы в аспектах повышения качества жизни молодых женщин // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. — 1 (376). — С. 15–18.

Кафедра общей психологии и истории психологии МГУ совместно с кафедрой акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова проводят научное исследование, посвященное изучению качества жизни женщин с гинекологическими заболеваниями

В рамках проекта изучаются психологические портреты пациентов, опыт общения гинекологических больных с врачами и выявляются ресурсы по оптимизации лечебного процесса с целью повышения комплаенса и эффективности назначенного лечения.

Приглашаем врачей направлять на консультацию психолога женщин старше 18 лет с любыми гинекологическими нарушениями или заболеваниями, нуждающихся в уточнении причин функциональных расстройств менструального цикла, повышении устойчивости к стрессовым нагрузкам, коррекции образа жизни и просто желающих пройти психологическое тестирование для того, чтобы понять себя.

Формат — бесплатная консультация 1,5–2 часа, очно или по скайпу:

- сбор информации о женском здоровье и опыте общения с врачами;
- сбор информации о семейной истории;
- составление психологического портрета;
- обратная связь по собранной информации, ответы на вопросы, построение гипотез;
- индивидуальные рекомендации по образу жизни.

Конфиденциальность гарантируется. При выявлении обстоятельств, которые могут использоваться для оптимизации терапии гинекологического заболевания, личный данные доводятся до лечащего врача с согласия пациента.



Прием ведет

Милана Николаевна Бурчакова

Практикующий психолог, специалист по системной семейной и репродуктивной психологии, психологической диагностике личности.

+7916 629–60–79

www.milana-burchakova.ru

Место прогестагенных оральных контрацептивов в гинекологической практике

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

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

Place of progestogenic oral contraceptives in gynecological practice

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

В обзоре литературы представлены данные о возможных рисках применения комбинированной гормональной контрацепции и возможностях назначения чисто прогестагенной контрацепции как альтернативы применения комбинированных средств. Прогестагенные контрацептивы включают группу средств с разными способами введения, дозами и характеристиками прогестинов, имеющих ряд отличий по соотношению пользы и риска, доступности, обратимости и другим свойствам контрацепции. Особое внимание уделено чисто прогестагенным таблеткам, содержащим дезогестрел, как средству, эквивалентному по эффективности комбинированным контрацептивам, но более безопасному. Вопросы безопасности рассмотрены в контексте применения кормящими грудью женщинами, а также с позиций риска артериального и венозного тромбоза. Освещены вопросы непротивопоказательных положительных эффектов чисто прогестагенных контрацептивов.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, чисто прогестагенные контрацептивы, дезогестрел, послеродовой период, венозная тромбоэмболия, артериальный тромбоз, ожирение, факторы кардиоваскулярного риска.

Summary

The review of the literature presents data on the possible risks of using combined hormonal contraception and the possibilities of prescribing purely progestogenic contraception as an alternative to the use of combined means. Progestogen contraceptives include a group of agents with different routes of administration, doses and characteristics of progestins, which have a number of differences in the ratio of benefits and risks, availability, reversibility and other properties of contraception. Particular attention is paid to purely progestogenic tablets containing desogestrel, as a means equivalent in effectiveness to combination contraceptives, but safer. Safety issues are considered in the context of the use of breastfeeding women, as well as from the standpoint of the risk of arterial and venous thrombosis. The issues of non-contraceptive positive effects of purely progestogenic contraceptives are covered.

Key words: hormonal contraception, progestogen-only contraceptives, desogestrel, the postpartum period, venous thromboembolism, arterial thrombosis, obesity, cardiovascular risk factors.

Для планирования семьи и эффективной защиты от нежеланной беременности современной женщине доступны разные варианты гормональной контрацепции [1]. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) сохраняют бесспорное лидерство среди противозачаточных методов благодаря оптимальному сочетанию надежности, переносимости, доступности и наличию дополнительных лечебных и профилактических эффектов [2]. Накопленный клинический опыт использования КОК показал, что, помимо высокой контрацептивной надежности, они оказывают благоприятное влияние на здоровье женщины: регулируют менструальный цикл, снижают объем менструальной кровопотери, тяжесть предменструального синдрома и дисменореи, частоту железодефицитных анемий. Кроме того, были показаны лечебные эффекты их применения при эндометриозе, миоме матки, кистах яични-

ков, акне и себорее. Использование КОК снижает риск возникновения рака яичников и эндометрия, доброкачественных заболеваний молочных желез, миомы матки и эндометриоза, кист яичников, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), потерю костной ткани в перименопаузе.

Но, несмотря на высокую эффективность, обратимость и другие положительные свойства этого метода, ему присущи недостатки, обусловленные дозозависимыми влияниями эстрогенного компонента. К ним прежде всего относится повышение риска венозного и артериального тромбоза, обусловленное повышением свертываемости крови и эндотелиальной дисфункцией [3]. Входящий в состав КОК эстроген может также негативно влиять на количество и состав грудного молока у кормящих женщин. В ситуациях, когда применение эстрогенов потенциально опасно или непри-

емлемо по другим причинам, комбинированным средствам следует предпочесть чисто прогестагенную контрацепцию.

Чисто прогестагенные контрацептивы (ЧПК) обладают теми же механизмами действия, что и комбинированные гормональные контрацептивы (КОК), хотя, в зависимости от вида, акцент противозачаточного эффекта может смещаться, фокусируясь на изменениях слизистой оболочки тела матки, повышении вязкости цервикальной слизи или подавлении овуляции [1, 4]. Главным преимуществом ЧПК является возможность их назначения женщинам, относящимся к группам III–IV категорий приемлемости для комбинированных средств, в том числе страдающим мигренью, пороками сердца, сахарным диабетом с сосудистыми осложнениями, артериальной гипертензией, ожирением, а также курящим женщинам старше 35 лет и кормящим грудью матерям [5].

К прогестагенным контрацептивам относят: пероральные препараты — чисто прогестиновые таблетки (мини-пили и дезогестрел 0,075 мг), инъекционные препараты (депонированный медроксипрогестерона ацетат, ДМПА), имплантаты, прогестаген-высвобождающие внутриматочные системы [6]. У каждого из методов внутри группы есть преимущества и недостатки.

Преимущество метода инъекционной контрацепции состоит в обеспечении высокоэффективной длительной, конфиденциальной контрацепции, не связанной с половым актом или ежедневным контролем со стороны женщины. Сильный прогестагенный эффект контрацептивной дозы медроксипрогестерона позволяет рассматривать МДПА как одно из ведущих средств терапии гиперплазии эндометрия [7]. Недостатки ДМПА обусловлены выраженным прогестагенным и остаточным глюкокортикоидным эффектами медроксипрогестерона, что определяет его побочные действия по ухудшению контроля толерантности к углеводам у больных сахарным диабетом и контроля артериального давления у лиц, склонных к гипертензии [8]. В целом влияние ДМПА на метаболизм отличается худшим профилем среди всех прогестинов в составе ЧПК, при его использовании возможны транзиторная прибавка в весе и снижение минеральной плотности костной ткани [9]. Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), могут получить негативный результат по увеличению вирусной нагрузки и ухудшению прогноза заболевания в процессе применения ДМПА [10]. Высокие дозы прогестина в кровотоке обуславливают некоторое повышение риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [11]. После прекращения приема ДМПА способность к зачатию восстанавливается с существенной отсрочкой. Средняя длительность периода от последней инъекции до возобновления овуляторных циклов составляет 5,5 месяца, у некоторых женщин этот период может увеличиваться до 1–2 лет.

К препаратам для парентерального введения относятся имплантаты — капсулы из инертного материала, содержащие прогестагены [1]. Имплантаты представляют собой рилизинг-системы, которые вводятся под кожу плеча, где начинают медленно высвобождать прогестаген.

Имплантаты обеспечивают длительную (в течение 3–5 лет) высокоэффективную контрацепцию, при этом надежность метода не зависит от пользователя [1, 9]. Постоянная концентрация прогестина в крови обеспечивает снижение пролиферативных реакций в эндометрии и положительный эффект в отношении профилактики гиперпластических процессов и аномальных маточных кровотечений [7]. Как правило, фертильность восстанавливается сразу после удаления имплантата. К недостаткам метода можно отнести то, что ввести и удалить имплант может только специально обученный гинеколог. У некоторых женщин могут наблюдаться андрогензависимые побочные эффекты 19-норстероидов (акне, себорея, отклонения в углеводном обмене). Возможны болезненность и покраснение в месте введения имплантата.

Принцип рилизинг-системы заложен в основу действия прогестаген-высвобождающих внутриматочных систем, обеспечивающих высокоэффективную длительную контрацепцию [1]. Один из самых популярных вариантов метода — левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) создает невысокую концентрацию левоноргестрела в крови и действует преимущественно на эндометрий [12]. Это дает ЛНГ-ВМС ряд положительных неконтрацептивных эффектов: уменьшение объема менструальной кровопотери, выраженности дисменореи, в том числе при генитальном эндометриозе, снижение риска развития железодефицитной анемии [13]. Состояние эндометрия, как правило, возвращается к нормальному чередованию пролиферативных и секреторных изменений через 1–3 месяца после удаления ЛНГ-ВМС, способность к зачатию восстанавливается с не-

большой отсрочкой у 80 % женщин через 12 месяцев после удаления контрацептива.

Введение ЛНГ-ВМС в полость матки предполагает возможность появления побочных эффектов и осложнений, свойственных внутриматочной контрацепции, например, перфорации матки. Экспульсии ЛНГ-ВМС наблюдаются в 4,8 % случаев, у 12 % женщин встречаются функциональные кисты яичников. Поскольку ЛНГ-ВМС является комбинацией гормональной и внутриматочной контрацепции, перед назначением этого метода предохранения от беременности необходимо оценивать медицинские критерии приемлемости и для внутриматочных средств, и для прогестагенных контрацептивов [5].

Оральные ЧПК содержат небольшие дозы прогестагенов и принимаются в непрерывном режиме. В отличие от парентеральных методов, начало и прекращение применения метода оральной прогестагенной контрацепции не сопряжены с участием медицинского персонала. Но, как и при использовании любого орального лекарственного средства, эффективность препарата во многом определяет соблюдение режима его приема.

Контрацептивный эффект мини-пили достигается в основном за счет повышения вязкости цервикальной слизи, что уменьшает проникновение сперматозоидов в полость матки. Другие эффекты включают снижение имплантационной функции эндометрия и нарушение транспорта ооцитов через маточные трубы. Восстановление фертильности происходит практически сразу после прекращения приема препарата. К преимуществам метода относится и то, что для начала и окончания его использования не нужно вмешательство медицинского персонала.

Как и другие ЧПК, мини-пили имеют свои недостатки. Поскольку прогестагены замедляют транспорт оплодотворенной яйцеклетки по фаллопиевым трубам, в условиях неполного подавления овуляции на фоне использования мини-пили повышается риск развития эктопиче-

ской беременности. Из-за неполного подавления овуляции контрацептивный эффект мини-пили снижен и, будучи обусловлен главным образом повышением вязкости цервикальной слизи, начинает уменьшаться уже через 27 часов после приема таблетки. При пропуске в приеме таблетки более трех часов противозачаточное действие мини-пили не гарантировано, поэтому мини-пили обычно рекомендуют для контрацепции женщинам в период грудного вскармливания, когда лактация обеспечивает дополнительный эффект предохранения от беременности.

Недостатки мини-пили несвойственны таблетированной лекарственной форме ЧПК для орального приема, содержащей 0,075 мг дезогестрела (Лактинет-Рихтер®). Высокоselectивный прогестин дезогестрел обеспечивает стойкое подавление овуляции, что делает Лактинет-Рихтер® надежной альтернативой КОК для женщин, желающих или вынужденных использовать контрацепцию без эстрогенов.

После приема внутрь дезогестрел быстро всасывается и превращается в печени (возможно, и в стенке кишечника) в активный метаболит — этоногестрел (международное непатентованное название: 3-кетометаболита дезогестрела), который обуславливает фармакологические эффекты препарата [14]. Этоногестрел активно связывается с сывороточным альбумином и в меньшей степени с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПГ). Далее активный метаболит превращается в печени в заряженные метаболиты и выводится с мочой и желчью, период полувыведения препарата составляет около 30 часов [15].

Этоногестрел имеет высокое сродство к рецепторам прогестерона и низкое — к рецепторам андрогенов, его связывание с рецепторами эстрогенов крайне незначительно. Индекс селективности (соотношение сродства к рецепторам прогестерона и андрогенов), отражающий баланс прогестагенных и андрогенных эффектов, у этоногестрела выше в сравнении с другими 19-норстероидами, имеющими этинильную

группу. Этот факт в совокупности с невысоким связыванием с ГСПГ обуславливает низкую частоту неблагоприятных андрогенных эффектов при применении доз препарата, необходимых для подавления овуляции.

При соблюдении рекомендованного непрерывного режима приема доза 0,075 мг дезогестрела обеспечивает подавление овуляции в 97–99 % циклов, что подтверждается отсутствием признаков овуляции при динамическом ультразвуковом мониторинге яичников и пиков лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови. Концентрации эстрадиола при этом снижались до показателей ранней фолликулярной фазы, а концентрации прогестерона стойко держались на уровне ниже 10 нмоль/л, причем все эти изменения достоверно отличались от показателей, полученных при приеме 0,03 мг левоноргестрела, содержащегося в таблетке мини-пили. Таким образом, подавление овуляции является, в отличие от мини-пили, основным механизмом действия ЧПК, содержащего дезогестрел. Это сближает Лактинет-Рихтер® с КОК при сохранении свойственного ЧПК профиля безопасности.

Благодаря постоянному подавлению овуляции исчезает необходимость соблюдения жесткого регламента приема таблеток: при задержке в приеме очередной таблетки до 12 часов контрацептивная эффективность дезогестрела не снижается, так же как это происходит при приеме КОК. Даже если таблетка КОК пропущена, прием препарата возобновляется в обычном режиме, дополнительные меры контрацепции не рекомендуются в случае пропуска только одной таблетки. Фактически контрацептивная защита продолжается в течение семи дней после отмены препарата, что дает возможность ежемесячно делать семидневный перерыв в приеме комбинированных контрацептивов. При наблюдении за женщинами, принимающими 0,075 мг дезогестрела в течение 21 дня, было обнаружено, что подавление овуляции и контрацептивный эффект сохранялись по меньшей мере семь дней после завершения приема

препарата. Возобновление овуляции в среднем через 17,2 дня после окончания приема дезогестрела в то же время демонстрировало быструю обратимость метода.

Субъективные побочные эффекты (головная боль, масталгии, тошнота) наблюдаются с одинаковой низкой частотой при использовании таблеток с дезогестрелом и мини-пили. Связь между этими эффектами и приемом препаратов спорна, так как сходные побочные реакции отмечаются и при использовании плацебо. При приеме дезогестрела, в отличие от мини-пили, не повышается частота возникновения угревой сыпи.

Таким образом, дезогестрелсодержащие таблетки коренным образом отличаются от мини-пили, содержащие норэтистерон или левоноргестрел, по механизму действия. Способность дезогестрела эффективно подавлять ежемесячную овариальную активность делает таблетки с дезогестрелом сравнимыми с комбинированными гормональными контрацептивами (КОК). Чтобы точнее обозначить место орального дезогестрела в линейке гормональных противозачаточных, для него даже был создан специальный термин «безэстрогенный ингибитор овуляции» (estrogen free inhibitor of ovulation) [16].

Наиболее частым побочным эффектом у женщин, предохраняющихся от беременности с помощью ЧПК, является изменение характера кровотечений. Именно эта закономерная реакция эндометрия на постоянное воздействие прогестагенов [17] становится причиной отказа от использования оральных ЧПК у 18,0–22,5 % пациенток. У женщин, принимающих дезогестрел или мини-пили, общее количество дней кровотечений и мажущих кровянистых выделений сопоставимо, но при приеме дезогестрела, в отличие от мини-пили, преобладают не кровотечения, а мажущие кровяные выделения. При длительном применении ЧПК эпизоды кровотечений возникают реже и уменьшается общее число дней кровотечения или кровомазанья. Недостаточный контроль менструального цикла тем не менее ставит ЧПК на второе ме-

сто после КГК. Однако существуют категории женщин, для которых использование ЧПК более приемлемо, чем применение других противозачаточных методов.

Прежде всего ЧПК могут использоваться женщинами в послеродовом периоде. Данная группа препаратов относится к I категории приемлемости (применение без ограничений) по классификации Всемирной организации здравоохранения для кормящих женщин по прошествии шести недель после родов, тогда как у КГК для этого контингента женщин III категория приемлемости (риск перевешивает пользу) сохраняется вплоть до окончания шести месяцев после родов [5].

При использовании дезогестрел-содержащих таблеток кормящими женщинами этногестрел выделяется в грудное молоко в концентрации, равной 1/3–1/2 содержания препарата в сыворотке крови, но при этом никак не влияет на количество и качество молока, а также на рост, развитие и здоровье ребенка [18, 19]. Доступность и простота использования таблеток дезогестрела, сравнимая с КОК надежность, безопасность и хорошая переносимость создают методу преимущества в том или ином аспекте перед всеми другими видами гормональной и негормональной контрацепции у женщин после родов и на протяжении всего периода лактации.

Вторая особенность ЧПК, определяющая их преимущество перед КГК, состоит в тромботической безопасности [3]. Прием КГК увеличивает риск венозного тромбоза от 3,4 до 9,0–10,0 на 10 тысяч женщин в год в зависимости от свойств конкретной комбинации по сравнению с 1,0 на 10 тысяч в год у тех, кто не использует гормональную контрацепцию [20]. В отсутствие эстрогенов прогестагены оказывают минимальное воздействие на систему свертывания крови, их эффекты на кровоток и сосудистую стенку ограничены и незначительны, появляются только при увеличении дозы [8]. Эпидемиологические исследования не обнаружили сколько-нибудь значимого риска ВТЭ

или артериального тромбоза при использовании ЧПК, за исключением ДМПА, по сравнению с женщинами, не принимающими гормональные препараты [8, 16, 21]. Следовательно, ЛНГ-ВМС, имплантаты и оральные ЧПК могут назначаться женщинам, которым КГК в связи с риском тромбозов противопоказаны (IV категория приемлемости ВОЗ) или не должны рекомендоваться ввиду превышения риска над пользой (III категория приемлемости ВОЗ) [5].

При расчете индивидуальной вероятности тромбоза у женщины, планирующей прием гормональной контрацепции, во внимание принимается комбинация факторов общего кардиоваскулярного риска (ожирение, курение, возраст), факторов риска ВТЭ (тромбофилия, семейная история тромбозов, длительная иммобилизация, острый тромбоз глубоких вен на фоне антикоагулянтной терапии), специфических факторов риска артериального тромбоза (гипертензия, мигрень с аурой, пороки сердца, ишемическая болезнь сердца) [22, 23].

Для венозного тромбоза у молодых женщин, применяющих КГК, большое значение имеет наследственная предрасположенность к повышенной свертываемости крови, в частности, генетические мутации — полиморфизм генов V-фактора (лейденская мутация), II фактора (протромбин) и I фактора (фибриноген) свертывания крови (последний из трех перечисленных встречается крайне редко) [24]. Наличие в семейной истории указаний на тромбоз глубоких вен или тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА) в любом возрасте, инсульт или инфаркт миокарда в молодом возрасте (до 50 лет) — это весомый повод для специального обследования женщины с целью исключения наследственной тромбофилии. У пациенток с тромбофилическими мутациями [25] даже низкодозированные КГК критически повышают вероятность ВТЭ, в связи с чем установленные полиморфизмы генов системы гемостаза, как и наличие в анамнезе тромбоза глубоких вен или ТЭЛА, становится основанием для отказа

от применения эстрогенсодержащих контрацептивов. В случае обнаружения этих дефектов предпочтение следует отдать чисто прогестагенной контрацепции [21].

Пациентка с отягощенным семейным анамнезом может отказаться от проведения дорогостоящего обследования. Подозрение на генетическую предрасположенность к тромбозам без соответствующего лабораторного подтверждения не служит поводом для отказа от КГК, но женщину следует информировать о возможных рисках и желательном мониторингировании гемостаза в течение первых месяцев приема препаратов. Одновременно следует донести информацию о безопасности и не требующей мониторинга показателях крови чисто прогестагенной контрацепции. Вполне возможно, что пациентка, не знающая наверняка свою индивидуальную степень риска тромбозов, предпочтет ЧПК, несмотря на недостаточный контроль менструального цикла.

Вероятность тромбоза повышается с возрастом [23]. Ежегодный риск ВТЭ у женщин младше 40 лет составляет один случай на 10 тысяч, в 60–69 лет — один случай на 1 тысячу, а в возрасте старше 80 лет — один случай на 100. Аналогичная тенденция характерна для артериального тромбоза. Тем не менее в клинической практике венозный тромбоз, ассоциированный с КГК, развивается обычно у молодых женщин. Это связано с главенствующей ролью в реализации ВТЭ невыявленных тромбофилий и провоцируемого ими внутрисосудистого свертывания крови. Для реализации артериального тромбоза ведущую роль играет сосудистая дисфункция, а ухудшение состояния сосудистой стенки сильно зависит от возраста. Поэтому большинство случаев артериального тромбоза у пользователей КОК приходится на возраст старше 35 лет и обычно при наличии дополнительных факторов риска. Например, вероятность развития инфаркта миокарда существует только у использующих КОК курильщиц в возрасте 35 лет и старше [25, 26]. Применение ЧПК у данной категории лиц не связано с повышением риска инфаркта миокарда и инсульта [26].

Среди факторов риска артериального тромбоза упоминают артериальную гипертензию и гипергомоцистеинемию, а специфическим фактором риска ишемического инсульта признана мигрень (преимущественно с аурой) [27]. Применение ЧПК не увеличивает риск ишемического инсульта ни у здоровых женщин, ни у пациенток с факторами риска в любой возрастной группе (отношение шансов: 0,96; 95-процентный доверительный интервал: 0,70–1,31) [28].

Прибавка в весе на фоне использования гормональной контрацепции является одним из главных страхов женщин. Не только пациентки, но и многие врачи считают, что прием ЧПК связан с увеличением массы тела [29]. Однако систематизированный обзор и мета-анализ исследований, посвященных влиянию ЧПК на массу тела, показали, что этот вид лекарственных средств, за исключением ДМПА, не оказывает существенного влияния на вес [30]. С медицинской же точки зрения клинически значим не сам факт прибавки в весе, а возможные негативные последствия приема гормональных препаратов у женщин с нарушенным метаболизмом и прежде всего с ожирением.

В отличие от венозного тромбоза, генез которого зависит от венозного стаза и изменений параметров гемостаза, артериальный тромбоз никогда не возникает в интактных сосудах благодаря быстрому току крови. Поэтому считается, что редкие случаи инфаркта миокарда у молодых женщин, применяющих КГК, обусловлены скорее повреждением эндотелия, чем прогрессированием атеросклероза. Так как холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) играет важную роль в сохранении целостности эндотелия, понятна обратная корреляция между уровнем ХС ЛПВП и частотой инфаркта миокарда.

Некоторые прогестагены оказывают дозозависимые неблагоприятные эффекты на толерантность к глюкозе и синтез липопротеинов [8]. Поскольку дезогестрел в суточной дозе 0,075 мг не имеет значимого ан-

дрогенного эффекта, а глюкокортикоидная активность ему не свойственна, оральные ЧПК с дезогестрелом (Лактинет-Рихтер®) не оказывают существенного влияния на углеводный и жировой обмен.

В соответствии с медицинскими критериями приемлемости ЧПК, за исключением ДМПА, относятся к I категории для женщин с ожирением в отличие от КГК, на фоне применения которых требуется отслеживание возможных негативных метаболических эффектов (II категория приемлемости) [5]. Понятно, что более осторожное отношение к КГК обусловлено не влиянием эстроген-содержащих препаратов на вес, а тем обстоятельством, что ожирение относится к факторам тромботического риска.

Повышение артериального давления — еще один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивающий вероятность развития артериального тромбоза у женщин, принимающих КГК [31]. Частота выявления артериальной гипертензии на фоне применения ЛНГ-ВМС, имплантатов, мини-пили и таблеток, содержащих дезогестрел (Лактинет-Рихтер®), оказалась сопоставимой с популяционными показателями и меньшей в сравнении с женщинами, использующими КГК.

Специфическим фактором риска инсульта является мигрень [32] — заболевание, которым страдают преимущественно женщины, особенно часто в возрасте от 20 до 30 лет [33]. Прием КГК увеличивает риск ишемического инсульта у пациентов с мигренью [34–36], поэтому наличие мигрени с аурой в любом возрасте и мигрени без ауры в возрасте старше 35 лет относится к IV категории приемлемости для комбинированной гормональной контрацепции.

Рабочая группа экспертов, включившая неврологов, гинекологов и эпидемиологов, достигла консенсуса по безопасности гормональных контрацептивов у женщин с мигренью в репродуктивном возрасте [37]. Согласно этому документу КГК запрещаются при наличии мигрени с аурой во всех случаях и мигрени без ауры в случаях дополнительных

факторов риска [37]. Напротив, ЧПК могут безопасно назначаться пациенткам с мигренью, а дезогестрел-содержащие таблетки, более того, могут оказывать позитивный эффект на течение заболевания [38–40]. Речь идет о менструальной мигрени — широко распространенной и самой частой (более 50 %) форме заболевания.

Менструальная мигрень представлена обеими формами мигрени — с аурой и без [41], среди всех мигренозных болей доля менструальной мигрени без ауры составляет около 20 % [42]. Заболевание подразделяется на чистую менструальную мигрень, возникающую исключительно в течение пяти дней на стыке двух менструальных циклов (то есть дни от –2 до +3), и менструально-ассоциированную мигрень, приступы которой наблюдаются не только в перименструальные дни [41].

Сопоставление профилей колебания уровней половых гормонов и появления мигрени демонстрирует, что приступ провоцируется падением концентрации эстрадиола [43, 44]. В результате менструальная мигрень возникает в конце спонтанного менструального цикла, иногда в ответ на преовуляторный пик эстрадиола, в безгормональный интервал у женщин, принимающих оральные контрацептивы [45], и в первые дни послеродового периода [46]. Но важен не только факт падения уровней эстрогенов, но и их предшествующее относительно длительное воздействие [44]. Серия экспериментальных работ показала, что половые гормоны влияют на корковую гипервозбудимость, основной патофизиологический механизм развития мигрени, через активирующие (глутамат) и ингибирующие (γ -аминомасляная кислота, ГАМК) нейротрансмиттеры [47]. В частности, эстрадиол увеличивает активность рецептора N-метил-D-аспартат (NMDA) глутамата и уменьшает синтез ГАМК, а также снижает порог возникновения распространяющейся корковой депрессии (РКД), влияя на активность генов, кодирующих синтез субстанций, запускающих и поддерживающих развитие РКД [48]. Собственно, триггером бо-

левых симптомов могут становиться не только перепады концентрации эстрадиола, но и простагландины, уровень которых повышается в перименструальные дни [49]. Колебания уровней прогестерона не оказывают существенного влияния на нейрональные реакции, связанные с мигренью, но сам прогестерон ослабляет болевую чувствительность системы тройничного нерва, играющей ключевую роль в реализации приступа мигрени [50], а также противодействует нейрональным эффектам эстрадиола [51].

Экзогенные гормоны могут менять течение мигрени, индуцируя ее возникновение, появление ауры, утяжеление приступов, но могут и улучшать клиническую картину, особенно если приступы мигрени связаны с менструациями [52]. Попытки манипулировать менструальным циклом с целью снижения частоты и интенсивности приступов мигрени предпринимались давно, и на текущий момент времени наиболее приемлемым методом гормональной терапии мигрени признаны оральные ЧПК, подавляющие овуляцию [52, 53].

Применение ЧПК связано с достоверным снижением частоты приступов мигрени [54]. В ретроспективном наблюдательном исследовании прием таблеток с дезогестрелом достоверно снижал частоту приступов мигрени с аурой и без ауры, интенсивность боли, дозу триптанов и число баллов по шкале MIDAS (Migrain Dissability Assessment) [39]. В проспективном наблюдательном исследовании среди женщин, страдающих мигренью с аурой, в том числе появившейся в результате приема КГК, на фоне шестимесячного приема дезогестрела была достигнута существенная редукция числа мигренозных приступов и симптомов ауры [40]. Другое проспективное наблюдательное исследование оценило эффекты шестимесячного приема 0,075 мг дезогестрела у женщин с мигренью без ауры [38] и продемонстрировало достоверное снижение тяжести боли, числа и продолжительности мигренозных приступов.

Таблетки, содержащие дезогестрел, остаются единственным методом ЧПК, доказавшим свою эффективность в лечении менструальной мигрени, аналогичных данных в отношении внутриматочных гормональных систем, ДМПА, имплантатов и мини-пили нет. Поскольку дезогестрел безопасен с позиций кардиоваскулярного риска, он может применяться при любых формах мигрени и даже при наличии дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, нуждающихся в контрацепции [37, 55]. Не исключено, что в будущем менструальная мигрень будет рассматриваться как независимое показание к назначению 0,075 мг дезогестрела женщинам репродуктивного возраста, но для этого необходимо проведение дополнительных исследований [55].

Положительные неконтрацептивные свойства ЧПК позволяют применять их в лечебных и профилактических целях. Благодаря своему антимитотическому и секреторно трансформирующему действию на эндометрий прогестины редуцируют частоту и интенсивность менструальной кровопотери, одновременно предохраняя эндометрий от гиперплазии [1, 7, 56]. При приеме дезогестрела уменьшаются частота и выраженность дисменореи, что обусловлено подавлением овуляции и синтеза простагландинов в матке [57]. Эти же свойства в совокупности с эффектом истончения эндометрия могут использоваться в терапии эндометриоза. Известны лечебные эффекты оральных ЧПК, содержащих дезогестрел, в отношении других заболеваний, связанных с гормональными флуктуациями, таких как предменструальный синдром.

Таким образом, высокий уровень безопасности ЧПК определяет возможность их применения с противозачаточной и лечебной целями прежде всего у тех женщин, которые ввиду особенностей клинического портрета не могут использовать КГК. Назначение чисто прогестагенного орального контрацептива, содержащего 0,075 мг дезогестрела

(Лактинет-Рихтер®) показано женщинам в послеродовом периоде, а также пациенткам с повышенным риском венозного и артериального тромбоза. Свойства чистого дезогестрела подавлять овуляцию и пролиферацию эндометрия позволяют считать его альтернативой КОК, обладающей всеми неконтрацептивными преимуществами данной группы препаратов, за исключением терапии андрогензависимых дерматитов и контроля менструального цикла. Лактинет-Рихтер® — один из препаратов в ряду прогестагенных контрацептивов, высокоэффективен, безопасен, хорошо переносится и может быть рекомендован широкому кругу женщин.

Список литературы

1. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR Jr. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*. 2013; 87(3): 319–330.
2. Shulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 14: S9–S13.
3. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009; 14: b2890.
4. Birgisson NE, Zhao Q, Secura GM, Madden T, Peipert JF. Preventing Unintended Pregnancy: The Contraceptive CHOICE Project in Review. *Journal of women's health*. 2015; 24 (5): 349–353.
5. World Health Organization, Department of Reproductive Health. Medical eligibility criteria wheel for contraceptive use; 2015.
6. Burke AE. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 14: S14–S17.
7. Guzeloglu-Kayisli O, Basar M, Shapiro JP, et al. Long-acting progestin-only contraceptives enhance human endometrial stromal cell expressed neuronal pentraxin-1 and reactive oxygen species to promote endothelial cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (10): E1957–1966.
8. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25 (10): 1042–1052.
9. Jacobstein R, Polis CB. Progestin-only contraception: injectables and implants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28 (6): 795–806.
10. Hapgood JP, Kaushic Ch, Hel Z. Hormonal Contraception and HIV-1 Acquisition: Biological Mechanisms. *Endocr Rev*. 2018; 39 (1): 36–78.
11. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate con-

ЛАКТИНЕТ®-РИХТЕР

дезогестрел 0,075 мг

- не содержит эстрогенов
- не подавляет лактацию*
- индекс Перля сопоставим с КОК



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: (495) 987-18-80
e-mail: GRFarma@g-richter.ru

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

*Инструкция по медицинскому применению
препарата Лактинет®-Рихтер

Пер. уд. ЛСП-002481/10-200516

- traceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2297–2300.
12. Hidalgo MM, Hidalgo-Regina C, Bahamondes MV, Monteiro I, Petta CA, Bahamondes L. Serum levonorgestrel levels and endometrial thickness during extended use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2009; 80 (1): 84–89.
 13. Caruso S, Cianci S, Vitale SG, Fava V, Cutello S, Cianci A. Sexual function and quality of life of women adopting the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS 13.5 mg) after abortion for unintended pregnancy. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018; 23 (1): 24–31.
 14. Africander D, Verhoog N, Hapgood JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids*. 2011; 76 (7): 636–652.
 15. Pena MÁ, Sanz E, Francisco S, et al. Randomized, Crossover and Single-Dose Bioequivalence Study of Two Oral Desogestrel Formulations (Film-Coated Tablets of 75 µg) in Healthy Female Volunteers. *Sci Pharm*. 2012; 80 (2): 419–431.
 16. Regidor P-A. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget*. 2018; 9 (77): 34628–34648.
 17. Lockwood CJ. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause*. 2011; 18 (4): 408–411.
 18. World Health Organization. Progestogen-only contraceptive use during lactation and its effects on the neonate. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/WHO_RHR_09_13/en/. Retrived December 6th 2016.
 19. Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, Chen M, Truitt ST, Gallo MF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 3: CD003988.
 20. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 380–389.
 21. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JL. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012; 14: e4944.
 22. Dhont M, Verhaeghe V. Hormonal anticonception anno 2013: a clinician's view. *FVV in ObGyn* 2013; 5 (2): 149–159.
 23. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica*. 2010; 95 (1): 119–125.
 24. Wang C, Li Y, Li H, et al. Increased risk of stroke in oral contraceptive users carried replicated genetic variants: a population-based case-control study in China. *Hum Genet* 2012; 131 (8): 1337–1344.
 25. 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: 1–514.
 26. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 14: 2257–2266.
 27. MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache* 2013; 14: 247–276.
 28. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2009; 14: 1059–1062.
 29. Albright M, Rani S, Gavagan T. HelpDesk answers: do hormonal contraceptives lead to weight gain? *J Fam Pract*. 2015; 64 (6): 371–372.
 30. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (8): CD008815.
 31. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (3): 221–231.
 32. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010; 14: 612–624.
 33. Nappi RE, Berga SL. Migraine and reproductive life. *Handb Clin Neurol*. 2010; 14: 303–322.
 34. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, Jamieson DJ. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216: 489.e1–489.e7.
 35. Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: potential implications for management. *Cephalalgia*. 2012; 32: 785–795.
 36. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk of stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16: 524.
 37. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). HCs and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European headache federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain* 2017; 18: 108.
 38. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 179:63–68.
 39. Merki-Feld GS, Imthurn B, Dubey R, Sándor PS, Gantenbein AR. Improvement of migraine with change from combined hormonal contraceptives to progestin-only contraception with desogestrel: how strong is the effect of taking women off combined contraceptives? *J Obstet Gynaecol*. 2017; 37: 338–341.
 40. Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, Palatì F, Facchinetti F. Effects of an estrogen-free, desogestrel containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. *Contraception*. 2011; 83: 223–228.
 41. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1–211.
 42. Veltvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia*. 2014; 15 (4): 280–288.
 43. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol*. 2014; 3: 354–361.
 44. Sacco S, Ricci S, Deagn D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012; 13: 177–189.
 45. Machado RB, Pereira AP, Coelho GP, Neri L, Martins L, Luminoso D. Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2010; 15 (3): 202–208.
 46. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain*. 2011; 15 (4): 443–451.
 47. Greco R, Tassorelli C, Mangione AS, Smeraldi A, Allena M, Sandrini G, Nappi G, Nappi RE. Effect of sex and estrogens on neuronal activation in an animal model of migraine. *Headache*. 2013; 14: 288–296.
 48. Табеева Г. Р., Громова С. А. Эстрогены и мигрень. *Неврологический журнал*. 2009; 5: 45–53.
 49. Durham PL, Vause CV, Derosier F, McDonald S, Cady R, Martin V. Changes in salivary prostaglandin levels during menstrual migraine with associated dysmenorrhea. *Headache*. 2010; 15 (5): 844–851.
 50. Bolay H, Berman NE, Akcali D. Sex-related differences in animal models of migraine headache. *Headache*. 2011; 14: 891–904.
 51. Jayaraman A, Pike CJ. Progesterone attenuates oestrogen neuroprotection via down-regulation of oestrogen receptor expression in cultured neurones. *J Neuroendocrinol*. 2009; 14: 77–81.
 52. Warhurst S, Rofe CJ, Brew BJ, Bateson D, McGeechan K, Merki-Feld GS, Garrick R, Tomlinson SE. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2018; 38: 754–764.
 53. MacGregor EA. Prevention and treatment of menstrual migraine. *Drugs*. 2010. 70: 1799–1818.
 54. Veltvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. *J Headache Pain*. 2014; 15 (1): 30.
 55. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018; 19: 76.
 56. Krikun G, Booth CJ, Buchwalder L, et al. Long-term progestin-only contraception in humans versus animal models. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011; 1221: 119–123.
 57. Evans SF, Brooks TA, Esterman AJ, Hull ML, Rolan PE. The comorbidities of dysmenorrhea: a clinical survey comparing symptom profile in women with and without endometriosis. *J Pain Res*. 2018; 11: 3181–3194.



Клинические, психовегетативные и гормональные особенности стрессозависимых нарушений менструального цикла

Н. Х. Хаджиева, врач — акушер-гинеколог¹

Т. Г. Вознесенская, д.м.н., проф., консультант клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова¹

М. Н. Бурчакова, психолог²

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

²АНО ВО «Московский гуманитарный университет», г. Москва

Clinical, psychovegetative and hormonal features of stress-dependent menstrual disorders

N. Kh. Khadzhieva, T. G. Voznesenskaya, M. N. Burchakova

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

Резюме

Цель исследования: определение клинических, психовегетативных и гормональных характеристик стрессозависимых нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста. Материалы и методы: проведено одномоментное исследование при участии 82 женщин с нарушениями менструального цикла, вызванными стрессом. Анкетирование, направленное на оценку депрессивных, тревожных расстройств, нарушений сна, вегетативного статуса и снижения качества жизни, исследование гормональных показателей выполнялось в сравнении с 20 здоровыми женщинами контрольной группы, имевшими регулярный менструальный цикл. Результаты: в структуре стрессозависимых нарушений менструального цикла наблюдались олигоменорея (79,3%), аменорея (14,6%), аномальные маточные кровотечения (3,7%), предменструальный синдром (2,4%). Уровень кортизола был достоверно выше у женщин основной группы ($p = 0,01$), а уровень андростенедиона и соотношения ДГЭА-С/кортизол и эстрадиол/кортизол достоверно ниже у женщин основной группы по сравнению с группой контроля ($p = 0,03$). Высокий уровень стрессогенности был связан в ростом уровней пролактина. В структуре психопатологических нарушений превалировал тревожный синдром. Заключение: реакция репродуктивной системы на стрессовое событие выражается преимущественно в нарушениях ритма менструаций, возникающих на фоне развития тревожных расстройств, затяжной активации гипоталамо-адренальной оси и повышении секреции пролактина.

Ключевые слова: стресс, нарушение менструального цикла, аменорея, олигоменорея, тревожность, депрессия, расстройства сна, качество жизни.

Summary

The aim of the study. To determine the clinical, hormonal and psychological characteristics in women with stress-related menstrual disorders. Subjects and methods. 82 women of reproductive age where stress was defined as the cause of menstrual dysfunction and 20 women of the same age with a regular menstrual cycle were examined. The hormonal and psychological status (Beck depression inventory, state-trait anxiety inventory, social readjustment rating scale, sleep quality assessment, the quality of life questionnaire, questionnaire of vegetative state) was examined. Results. Oligomenorrhoea in the structure of stress-induced impairment was 79.3%, amenorrhea — 14.6%, abnormal uterine bleeding — 3.7% and premenstrual syndrome — 2.4%. The level of cortisol was significantly higher ($p = 0.01$) in patients of the main group, whereas the level of androstenedione was significantly lower ($p = 0.03$). Indexes DHEA-S/cortisol, estradiol/cortisol are significantly lower in the women with menstrual disorders. A high level of stress was associated with an increase in prolactin levels. In women with stress-related menstrual disorders was dominated anxiety. Conclusion. The reaction of the reproductive system to stress is expressed mainly in menstrual irregularities arising from the development of anxiety, prolonged activation of the pituitary-adrenal axis and increased secretion of prolactin.

Key words: stress, menstrual disorders, amenorrhea, oligomenorrhea, anxiety, depression, sleep disorders, quality of life.

Доля нарушений менструального цикла в структуре гинекологических заболеваний варьирует от 5 до 30% [1]. Стрессозависимые нарушения менструального цикла (СНМЦ) представляют собой состояния, возникающие в результате стрессового воздействия и связанные с расстройствами ритма менструаций или симптомами, ассоциированными с менструальным циклом [2–5]. Отсутствие морфологического субстрата при СНМЦ не должно быть причиной бездейственного наблюдения, поскольку в перспективе эти нарушения могут провоцировать возникновение или способствовать

развитию гинекологических и соматических заболеваний. Овуляторная дисфункция у женщин с СНМЦ приводит к снижению фертильности [3, 4, 6, 7]. Более того, СНМЦ связаны с увеличением риска рака молочной железы до 20%, ишемической болезни сердца до 50%, заболеваний опорно-двигательной системы до 14% [6, 8–10]. Это обуславливает необходимость терапии СНМЦ, что возможно только в контексте понимания характеристик нарушений менструального цикла с позиций гормонального статуса и психовегетативных особенностей портрета пациенток.

Целью настоящего исследования явилось определение клинических, психовегетативных и гормональных характеристик стрессозависимых нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования

Обследованы 82 женщины с нарушениями менструального цикла, возникшими после стрессового события. Отбор пациенток для исследования велся согласно следующим критериям: возраст 18–39 лет;

жалобы на расстройства менструального цикла; указание на стрессовое событие как предполагаемую причину нарушения менструального цикла; регулярный менструальный цикл не менее года до стрессового события; индекс массы тела (ИМТ) от 18,0 до 24,9 кг/м²; отсутствие гормональной терапии в течение трех месяцев до момента обращения. Критерии исключения: органические заболевания репродуктивной системы (миома матки, аденомиоз, патология эндометрия и др.) как причина нарушений цикла; эндокринопатии (заболевания щитовидной железы, синдром поликистозных яичников, аденома гипофиза, врожденная гиперплазия надпочечников и др.). В группу контроля вошли 20 женщин с регулярным менструальным циклом.

В ходе исследования изучался общий и гинекологический анамнез, проводился физикальный и гинекологический осмотр. Менструальный цикл оценивался по следующим параметрам: продолжительность цикла; продолжительность менструального кровотечения; интенсивность менструального кровотечения; наличие межменструальных и иных ациклических выделений; наличие патологических симптомов, связанных с менструацией. В соответствии с указанными параметрами нарушения менструального цикла определяли следующим образом. Олигоменореей считали редкие менструации, при которых межменструальный промежуток составлял более 38 дней. К аменорее относили отсутствие менструаций на протяжении трех месяцев при исходно регулярном цикле, шесть месяцев — при исходной олигоменорее. Аномальные маточные кровотечения (АМК) диагностировали в случаях кровотечений, избыточных по длительности (более восьми дней), объему кровопотери (более 80 мл) и (или) частоте (интервал менее 24 дней или более четырех эпизодов за 90 дней) [5, 11, 12]. Диагностику предменструального синдрома (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) проводили в соответствии с крите-

риями Международного общества по предменструальным расстройствам (ISPM, 2011) и Руководства по диагностике и статистике психических расстройств V пересмотра (DSM-V, 2013) [13, 14, 15].

Пациентам с олигоменореей и аменореей в сыворотке крови определяли концентрации гипофизарных (лютеинизирующий гормон [ЛГ], фолликулостимулирующий гормон [ФСГ], тиреотропный гормон [ТТГ], пролактин), надпочечниковых (кортизол, дигидроэпиандростерона сульфат [ДГЭА-С], андростендион), яичниковых (эстрадиол, тестостерон) гормонов иммунохемилюминисцентным методом на автоматизированном анализаторе ADVIA Centaur® фирмы Bayer Diagnostics (США) и автоматической системе IMMULITE® 2000 фирмы DPC (США). За нормативные показатели принимали диапазон референсных значений используемых тест-наборов. Забор крови выполняли утром с 8 до 9 часов из локтевой вены в положении сидя на 3–5-й день от начала спонтанного или индуцированного гидрогестероном менструального кровотечения; при отсутствии ответа на прием гидрогестерона забор крови выполняли в произвольно выбранный день.

Ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) выполняли по стандартной методике на ультразвуковом сканере Logiq 500 PRO (GE Medical Systems, США) с использованием абдоминального и вагинального конвексных датчиков частотой 3,5 и 7,5 МГц соответственно. УЗИ проводилось при первичном обращении всем пациенткам; в последующем женщинам со спонтанной / индуцированной менструацией на 5–7-й, 12–14-й, 19–21-й дни (далее с интервалом в неделю при необходимости дополнительного мониторинга фолликулогенеза и овуляции); у пациенток, не отвечавших на индукцию менструации, повторное УЗИ выполнялось через 7–9 дней после приема последней таблетки гидрогестерона.

Всем пациенткам было проведено экспериментально-психологическое обследование [16].

Уровень стрессогенности оценивался по шкале жизненных событий Холмса-Рея. Уровень качества жизни определялся по опроснику, состоящему из восьми аналоговых шкал, оценивающих следующие параметры: физическая активность, удовлетворенность жизненной ситуацией, контроль над эмоциями, представления о будущем, настроение, отношения с супругом, социальные контакты. Оценка вегетативных расстройств выполнялась по опроснику А. М. Вейна. Общая сумма баллов, превышающая 15, расценивалась как признак вегетососудистой дистонии (ВСД). Анкета нарушений сна состояла из шести пунктов, по которым оценивалось время засыпания, продолжительность сна, ночные пробуждения, сновидения, качество сна, качество пробуждения. Для оценки степени выраженности депрессии использовали шкалу депрессии Бека, уровень тревожности оценивался по шкале Спилбергера-Ханина.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов статистических программ Microsoft Excel 2003, BIostat 4.03, SPSS 15.0 (США). Статистической обработкой материала предусматривалось получение комбинационных таблиц, диаграмм и аналитических показателей: структуры (р), средних величин (М) и стандартных отклонений (σ). Для проведения статистического анализа данных использовались следующие статистические методы: критерии Колмогорова-Смирнова для проверки на нормальность распределения наблюдаемых признаков; парный t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ и критерий Ньюмана-Кейлса вычислялись для нормально распределенных переменных; непараметрические статистические методы (критерий Манна-Уитни, критерий Крускала-Уоллиса, χ^2) применялись в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального; корреляционный анализ: метод Пирсона для нормально распределенных признаков; метод Спирмена для остальных. В ходе анализа

Таблица 1
Результаты анкетирования женщин со стрессозависимыми нарушениями
менструального цикла (средний балл)

Показатели психического, вегетативного статуса и качества жизни	Средние значения $M \pm \sigma$		
	Основная группа (n = 82)	Контрольная группа (n = 20)	p
Депрессия	10,38 $\pm$ 5,83	6,60 $\pm$ 2,20	0,0400
Реактивная тревога	35,24 $\pm$ 9,71	21,70 $\pm$ 4,19	0,0001
Личностная тревога	35,42 $\pm$ 10,39	21,40 $\pm$ 6,90	0,0001
Шкала жизненных событий	165,50 $\pm$ 109,60	64,40 $\pm$ 19,07	0,0400
Качество ночного сна	18,39 $\pm$ 4,08	21,90 $\pm$ 2,00	0,0090
Вегетативная дистония	25,61 $\pm$ 12,94	11,20 $\pm$ 3,55	0,0008
Качество жизни	21,64 $\pm$ 12,30	9,00 $\pm$ 3,00	0,0010

использовались три уровня значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ — достоверность различий 95,0; 99,0 и 99,9 % соответственно.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с критериями включения в исследование приняли участие 82 женщины в возрасте от 16 до 39 лет, средний возраст $25,90 \pm 5,78$ года. Средний возраст пациенток контрольной группы составил $26,20 \pm 5,65$ года ($p > 0,05$).

Оценочный каталог жизненных событий Холмса-Рея выявил высокое и среднее количество стрессогенных событий в течение года у 40 (48,8 %) женщин основной группы, в контрольной средний уровень стрессогенных событий был зафиксирован у одной (5 %) женщины. Связь стрессогенных событий и нарушений менструальной функции представлена в литературе [17, 18], наше исследование подтвердило это положение.

В структуре СНМЦ доминировала олигоменорея — 65 (79,3 %) наблюдений, на долю аменореи пришлось 12 (14,6 %) наблюдений. Длительность задержки менструации варьировала от 20 дней до полутора лет и составила в среднем три месяца.

Нарушения менструального цикла по типу АМК и ПМС встречались в 3 (3,7 %) и 2 (2,4 %) наблюдениях соответственно. Полученные нами и другими авторами данные подтверждают существующее мнение, что именно гипомеменструальный

синдром является преимущественным вариантом нарушений менструальной функции в ответ на стресс в репродуктивном периоде [17–19].

Результаты клинико-психологического обследования показали, что пациентки с СНМЦ имеют высокий уровень тревожности (табл. 1): при статистическом анализе уровень тревожных расстройств у них был достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ($p = 0,0001$). Высокий и средний уровни реактивной тревожности (РТ) зарегистрированы у 61 (74,4 %) женщины, низкий уровень РТ выявлен у 21 (25,6 %) женщины. Высокий и средний уровни личностной тревожности (ЛТ) по результатам балльных оценок зафиксированы в подавляющем большинстве случаев — у 56 (68,3 %) пациенток. В относительно небольшом количестве исследований, рассматривающих проблему СНМЦ, с высокой частотой были выявлены тревожные и депрессивные расстройства [20–22].

Анализируя данные психовегетативного статуса и нарушений менструального цикла, мы обнаружили, что у женщин с олигоменореей и АМК примерно с одинаковой частотой встречаются как низкий, так и высокий уровень РТ. В то же время у женщин с аменореей в 91,7 % случаев наблюдаются средний и высокий уровни РТ, характерной также и для больных с ПМС. Аналогичная тенденция характеризовала уровень ЛТ.

При исследовании степени депрессивных расстройств было уста-

новлено: отсутствие депрессии у 61 женщины (74,4 %); мягкая степень депрессивных расстройств у 10 (12,2 %) женщин; умеренная степень депрессивных расстройств у 9 (11 %); сильная степень депрессивных расстройств у 2 (2,4 %) женщин. Несмотря на то что депрессия среди женщин с СНМЦ встречалась значительно чаще, чем в контрольной группе, картина психопатологических расстройств в целом акцентировалась на тревожности. У 70 (85,3 %) женщин с СНМЦ мы выявили вегетативную дисфункцию при отсутствии таковой в группы контроля.

Анализ субъективных характеристик ночного сна показал, что у 20 (24,4 %) больных они соответствовали норме, у 21 (25,6 %) наблюдались легкие нарушения, у 41 (50 %) — выраженные расстройства сна. В группе контроля у 90 % женщин зарегистрирован нормальный сон, у 10 % — легкие нарушения. Суммарный процент снижения качества жизни в основной группе в среднем составил 21 %, тогда как в группе контроля — 9 %. Вегетологическое обследование у женщин с нарушениями менструальной функции в доступной литературе также демонстрирует дисфункцию вегетативной нервной системы у этих женщин [20]. Снижение качества жизни, которое у женщин с СНМЦ может возникать вследствие стресса и в то же время вследствие появления проблем со здоровьем, продемонстрировано у разных авторов [21]. Нарушениям ночного сна у женщин с СНМЦ уде-

Таблица 2

Показатели гормонального статуса таза у женщин со стрессозависимыми нарушениями менструального цикла

	Средние показатели $M \pm \sigma$		
	Основная группа (n = 77)	Контрольная группа (n = 20)	p
ЛГ, мМЕ/мл	4,95 ± 2,79	5,05 ± 0,53	0,910
ФСГ, мМЕ/мл	5,55 ± 3,04	4,28 ± 0,48	0,190
ЛГ / ФСГ	0,989 ± 0,522	1,17 ± 0,09	0,260
ТТГ, мкМЕ/мл	2,25 ± 0,94	1,79 ± 0,65	0,130
Пролактин, мкМЕ/мл	308,40 ± 155,90	379,70 ± 103,40	0,160
Кортизол, нмоль/л	454,40 ± 135,40	344,70 ± 62,10	0,010
ДГЭА-сульфат, мкмоль/л	5,46 ± 2,28	6,74 ± 2,04	0,090
17 ОН-прогестерон, нг/мл	1,413 ± 1,124	0,75 ± 0,25	0,060
Эстрадиол, пмоль/л	198,20 ± 112,40	238,10 ± 114,20	0,290
Тестостерон, нмоль/л	1,63 ± 0,77	1,85 ± 0,25	0,380
Андростендион, нмоль/л	5,37 ± 2,80	7,31 ± 1,87	0,030
ДГЭА-сульфат/кортизол	0,013 ± 0,008	0,020 ± 0,006	0,010
Эстрадиол/кортизол	0,46 ± 0,27	1,03 ± 0,20	< 0,001

ляется меньше внимания, хотя есть данные о повышенной распространенности инсомнии при нарушениях менструального цикла [23, 24].

Результаты исследования гормонального статуса 77 женщин с олигоменореей и аменореей представлены в табл. 2. Большинство средних показателей уровней гормонов в основной и контрольной группах существенно не отличались. Однако биосинтез надпочечниковых стероидов характеризовался переключением активности на пучковую зону. Уровень кортизола оказался достоверно выше у женщин основной группы ($p = 0,01$), а уровень андростендиона — достоверно ниже ($p = 0,03$) по сравнению с группой контроля. Соотношение ДГЭА-С и кортизола, редукция которого отражает испытываемый человеком стресс, было достоверно ниже ($p = 0,01$) у женщин основной группы. Повышение концентрации кортизола может угнетать синтез эстрогенов [25] и вести к снижению соотношения эстрадиола и кортизол, отмеченному в нашем исследовании ($p < 0,001$ по сравнению с группой контроля). Отчетливое увеличение стероидогенеза в надпочечниках имеет особенное значение в свете данных о том, что с возрастом продукция гормонов сетчатой зоны коры надпочечников снижается, начиная

с третьего десятилетия жизни [26, 27]. В нашем исследовании не было отмечено физиологической обратной корреляции возраста и уровня ДГЭА-С, что косвенно может свидетельствовать о влиянии стресса на затяжную активацию гипоталамо-гипофизарной оси [27].

Противоречивые данные представлены в литературе относительно концентрации пролактина и стресса. Принято считать, что стрессовые реакции способствуют повышению секреции пролактина, однако эффект психологического стресса на выделение этого гормона остается недостаточно изученным [28]. В нашем исследовании гиперпролактинемия в соответствии с принятыми референсными значениями гормона была обнаружена только у 6 (7,3 %) женщин. Следует, однако, заметить, что референсные значения пролактина используются для выявления первичной (гипофизарной) гиперпролактинемии, а не для вторичной (гипоталамической) стрессозависимой дисфункции. Подход к интерпретации термина «вторичная» или «функциональная» гиперпролактинемия, нормальным и высоким значениям уровней гормона, правилам постановки диагноза, показаниям к проведению терапии, отнюдь не однозначен и требует дальнейшего изучения [28].

При анкетировании пациенток мы обнаружили достоверно больше стрессогенных событий по шкале Холмса-Рея у женщин с повышенным содержанием пролактина ($p = 0,006$). За точку отсчета высокой стрессогенности мы выбрали значение 150 баллов по шкале жизненных событий Холмса-Рея, поскольку число баллов, превышающее этот порог, оказывает очевидно негативное влияние на здоровье [29]. В нашем исследовании данному порогу отсчета соответствовала концентрация пролактина более 350 мкМЕ/мл. Таким образом, уровень содержания пролактина в плазме крови выше 350 мкМЕ/мл ассоциируется с высоким уровнем стрессогенности и может расцениваться как проявление гипоталамической дисфункции с функциональной гиперпролактинемией.

Полученные нами данные свидетельствуют об изменениях физиологических констант у пациенток со стрессозависимыми нарушениями менструального цикла. Длительное существование подобных изменений может приводить к стойким нарушениям центральной регуляции, которые выражаются в персистирующих нарушениях менструальной функции. Для предотвращения формирования хронических, трудно обратимых нарушений менструальной функции необходимо своевременно осуществлять мероприятия по повышению адаптационных возможностей организма к стрессовым нагрузкам, коррекции тревожных и депрессивных расстройств и регуляции менструального цикла.

Список литературы

1. Кузнецова И. В., Коновалов В. А. Нарушения менструального цикла и их гормональная коррекция в контексте стрессозависимых психовегетативных расстройств. Медицинский совет. 2014; 9: 12–16.
2. Кузнецова И. В., Хаджиева Н. Х. Функциональные нарушения менструального цикла: происхождение, клинические варианты, возможности терапии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010; 9 (1): 35–44.
3. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. Reprod Biol Endocrinol 2013; 11: 66–81.
4. Волель Б. А., Рагимова А. А., Бурчаков Д. И., Бурчакова М. Н., Кузнецова

- ва И. В. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (6): 8–13.
5. Starka L, Duskova M Functional hypothalamic amenorrhea. *Vnitř Lek* 2015; 61 (10): 882–885.
 6. Berga SL, Louck TL. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1092: 114–129.
 7. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (5): 1413–1439.
 8. Meczekalski B, Katulski K Functional Hypothalamic Amenorrhea and its influence on womens health. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 1049–1056.
 9. Podfigurna-Stopa A, Pludowski P. Skeletal status and body composition in young women with functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28 (4): 299–304.
 10. Berz K, McCambridge T. Amenorrhea in the Female Athlete: What to do and When to worry. *Pediatr Ann* 2016; 45 (3): 97–102.
 11. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214 (1): 31–44.
 12. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline, 2018.
 13. O'Brien PM, Brown C, Dennerstein L et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. *Arch Women Ment Health* 2011; 14 (1): 13–21.
 14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.)* Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013, 991.
 15. Walsh S., O'Brien P., Backstrom T. et al. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder *Archives of Women's Mental Health* December 2016, 19 (6): 953–958.
 16. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г. Депрессия в неврологической практике, ООО «Медицинское информационное агентство», 2007; 152–154.
 17. Rafique N., Al-Sheikh Mona H. Prevalence of menstrual problems and their association with psychological stress in young female students studying health sciences. *Saud Med J*. 2018; 39 (1): 67–73.
 18. Kolipaka R, Arounassalam B, Lakshminarayana S. Does psychosocial stress influence menstrual abnormalities in medical students? *J Obstet Gynaecol*. 2013; 33: 489–493.
 19. Yamamoto K, Okazaki A, Sakamoto Y, Funatsu M. The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *J Physiol Anthropol*. 2009; 28 (3): 129–136.
 20. Родионова Е. Ю., Чутко Л. С., Кротин П. Н. Психовегетативные расстройства у девушек с нарушением менструального цикла. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2016; 116 (12): 30–33.
 21. Sahin N, Kasap B, Kirli U et al. Assessment of anxiety-depression levels and perceptions of quality of life in adolescents with dysmenorrhea. *Reprod Health*. 2018; 15 (1): 13.
 22. Kayhan F, Alptekin H, Kayhan A. Eur Mood and anxiety disorders in patients with abnormal uterine bleeding *J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 199: 192–197.
 23. Liu X, Chen H, Liu ZZ et al. Early Menarche and Menstrual Problems Are Associated with Sleep Disturbance in a Large Sample of Chinese Adolescent Girls. *Sleep*. 2017; 40 (9).
 24. Woosley JA, Lichstein KL. Dysmenorrhea, the menstrual cycle, and sleep. *Behav Med*. 2014; 40 (1): 14–21.
 25. Toufexis D, Rivarola M, Hernan L, et al. Stress and the reproductive axis. *J Neuroendocrinol*. 2014; 26 (9): 573–586.
 26. Di Blasio A, Izzicupo P, Di Baldassarre A et al. Walking training and cortisol to DHEA-S ratio in postmenopause: An intervention study *Women Health*. 2017: 1–16.
 27. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav*. 2017; 89: 69–85.
 28. Grattan David R. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 2015; 226 (2): T101–T122.
 29. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*. 1967; 11 (2): 213–218.

Для цитирования. Хаджиева Н.Х., Вознесенская Т.Г., Бурчакова М.Н. Клинические, психовегетативные и гормональные особенности стрессозависимых нарушений менструального цикла // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. — 1 (376). — С. 27–31.







**ВЫСШАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
ШКОЛА**

Приглашаем вас на обучение

Курс «Избранные вопросы гинекологической эндокринологии» для врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов, терапевтов и врачей общей практики

Преподаватели курса

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н.

Балан В.Е., профессор, д.м.н.

Геворкян М.А., профессор д.м.н.

Дзеранова Л.К., д.м.н.

Шамугия Н.Л., доцент, к.м.н.

Бурчаков Д.И., врач-эндокринолог

36 часов:

- 28 часов дистанционно,
- 8 часов очно с И.В. Кузнецовой

Выдается документ
о повышении квалификации

Даты и условия: vmsh.ru

Гормональный профиль у женщин в постменопаузе: нужна ли терапия андрогенами?

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

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

Hormonal profile in postmenopausal women: do they need androgen therapy?

Ya.Z. Zaydieva

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

Резюме

Влияние андрогенов на здоровье женщины изучено недостаточно. У женщин в постменопаузе уровни циркулирующих тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) снижаются постепенно, тогда как во время менопаузального перехода наблюдаются их транзиторные подъемы. Считается, что высокий уровень тестостерона сопровождается повышенным риском развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Гипоандрогения у женщин проявляется наличием пониженного уровня андрогенов в крови, приводит к сексуальным нарушениям, снижению либидо, депрессивному настроению, признакам и симптомам ограниченного действия андрогенов, таким как сниженная мышечная масса, сниженная плотность костей и пониженная оценка самочувствия.

Ключевые слова: менопаузальные симптомы, профиль андрогенов, гипо- и гиперандрогения, постменопауза.

Summary

The effect of androgen on women's health has not been fully elucidated. Circulating levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) gradually decrease with age in postmenopausal women, although transient increases have been observed during the menopausal transition. High testosterone level has been suggested to be associated with increased risk of cardiovascular disease, increased triglyceride, insulin resistance and increase in the risk of developing breast cancer in postmenopausal women. Female androgen insufficiency, which is characterized by the presence of reduced androgen level in circulation, leads to an impairment in sexual drive, reduced libido, depressed mood, and signs and symptoms of limited androgen exposure such as decreased muscle mass, reduced bone density and decreased sense of well-being.

Key words: menopausal symptoms, androgens, testosterone, female sexual dysfunction, postmenopause.

Возрастные изменения эстрогенов у женщин

На протяжении жизни женщины наблюдаются динамические изменения уровня циркулирующего эстрадиола: повышение в период менархе и снижение в период менопаузы (рис. 1) [1, 2].

Динамическое снижение уровня эстрадиола вызывает у женщин комплекс менопаузальных симптомов (приливы жара и ночную потливость, урогенитальные симптомы и др.), а также остеопороз, ишемическую болезнь сердца, инсульты и др. Однако не только эстрогены, но и другие гормоны способствуют развитию данных заболеваний. Недостаточно внимания уделено роли эндогенных андрогенов у женщин, несмотря на результаты исследований, предполагающих, что андрогены могут играть при этом важную роль. Андрогены важны для нормальной физиологии женщин и играют ключевые роли в физическом, сексуальном и эмоциональном самочувствии женщин [3]. Следовательно, при изучении состояния здоровья женщин в периоде климактерия необходимо принимать во внимание не только роль эстрогенов, но и андрогенов.

Изменения уровней андрогенов у женщин

Изменения уровней тестостерона

У женщин репродуктивного возраста ежедневная секреция тестостерона одинаково распределяется между яичниками и надпочечниками и составляет при-

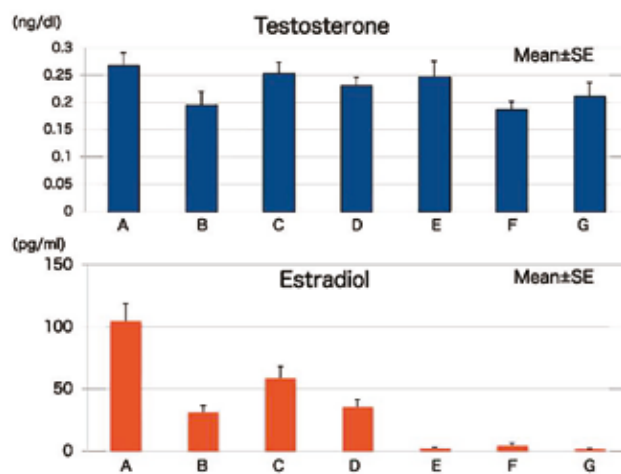


Рисунок 1. Изменения уровней $T_{общ}$ и эстрадиола у женщин.

Гр. А: ранний репродуктивный период. Гр. В: поздний репродуктивный период. Гр. С: ранний период менопаузального перехода. Гр. D: поздний период менопаузального перехода. Гр. E: женщины около года постменопаузы. Гр. F: женщины до пяти лет постменопаузы. Гр. G: женщины более пяти лет постменопаузы.

мерно треть циркулирующего в крови тестостерона. Оставшиеся две трети тестостерона в кровотоке образуются путем периферического превращения стероидных предшественников андрогенов в тестостерон в тканях, не продуцирующих стероиды. Эти соотношения меня-

ются после менопаузы, когда яичники женщин стареют. Относительно изменений уровней циркулирующего тестостерона на протяжении жизни женщин существуют разногласия. Одни авторы сообщают, что уровни общего и свободного тестостерона с возрастом (от 15 до 60 лет) падают [4], а биодоступность тестостерона снижается примерно на 28% от 25 до 85 лет [5]. Однако другими исследователями было доказано, что уровень тестостерона не меняется во время менопаузального перехода [6]. В одном исследовании обнаружено, что у женщин общий тестостерон с возрастом постепенно падает, но эти изменения не были значимыми, в то время как уровни свободного и биодоступного тестостерона достоверно снижались [2]. Недавно опубликованы данные, свидетельствующие о том, что уровень общего тестостерона у женщин повышается в период от 43 до 50 лет, но не позже [7].

Менопаузальный переход характеризуется изменениями продолжительности цикла и повышением ФСГ. С целью оценки этих параметров Американское общество репродуктивной медицины создало рабочую программу по периодам репродуктивного старения (STRAW) [8].

Уровень общего тестостерона значимо не менялся, хотя во время менопаузального перехода наблюдалось небольшое его повышение. Изменения уровней свободного и биодоступного тестостерона были схожи с изменениями общего тестостерона. С другой стороны, уровень эстрадиола резко снизился, но отмечено его транзитное повышение в ранний период менопаузального перехода, вероятно, вследствие повышения стимуляции ФСГ. Отношение тестостерона к эстрадиолу (Т/Е), показатель баланса тестостерона и эстрадиола, постепенно увеличивалось во время менопаузального перехода и достоверно выше в период постменопаузы (рис. 2). Позднее Torrens J. I. и соавт. установили, что относительная гиперандрогения и повышенный показатель баланса Т/Е у женщин во время менопаузального перехода сопровождались повышенной частотой метаболического синдрома независимо от этнической принадлежности [9].

Изменения уровня ДГЭА у женщин

ДГЭА и ДГЭА-С — стероидные гормоны, синтезируемые преимущественно сетчатой зоной коры надпочечников. Ежедневно синтезируется 6–8 мг ДГЭА, причем 50% — сетчатой зоной коры надпочечников. У женщин 20% ДГЭА синтезируется в тека-клетках яичников, а оставшееся количество образуется из ДГЭА-С под воздействием сульфатазы. Изменения уровней ДГЭА-С с возрастом отличаются среди разных этнических групп. Так, наименьший уровень снижения ДГЭА-С с возрастом наблюдается у японок, а наибольший — у лиц белой расы [10].

В дополнение к этому было показано транзитное повышение уровня ДГЭА-С в поздний период перименопаузы и ранней постменопаузы. Согласно результатам Lasley B. L. и др. подъем ДГЭА-С в период менопаузального перехода у женщин с овариэктомией в большей степени происходит за счет секреции этого гормона надпочечниками [11].

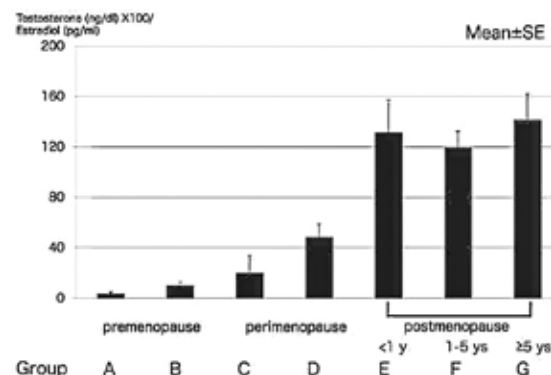


Рисунок 2. Динамика соотношения тестостерона и эстрадиола у женщин.

Гр. А: ранний репродуктивный период, Гр. В: поздний репродуктивный период, Гр. С: ранний период менопаузального перехода, Гр. D: поздний период менопаузального перехода, Гр. E: женщины около года постменопаузы, Гр. F: женщины до пяти лет постменопаузы, Гр. G: женщины более пяти лет постменопаузы.

Считается, что ДГЭА и ДГЭА-С являются прогормонами, оказывающими андрогенные и эстрогенные эффекты после периферического превращения в небольшом объеме в тестостерон и эстрадиол [12].

Эффекты эндогенных андрогенов

Дефицит андрогенов у женщин

Долгое время тестостерон обсуждался в печати применительно к сексуальности мужчин, но сексуальная дисфункция у женщин и методы ее лечения встретили большие противоречия. Старение и менопаузу связывают со снижением либидо: 52,4% женщин с естественной менопаузой в возрасте 40–70 лет и 36,4% женщин с хирургической менопаузой (возраст более 45 лет), после овариэктомии (не ранее 45 лет) имеют жалобы на снижение сексуального желания [13]. В 2012 году на конференции, проходившей в г. Пристоне, принято решение, согласно которому синдром недостаточности андрогенов у женщин должен быть определен как *тип клинических симптомов и признаков при наличии сниженного уровня свободного тестостерона и нормальном уровне эстрогенов*. Клинические симптомы дефицита андрогенов включают снижение либидо, половую рецептивность и удовольствие, плохое самочувствие и дисфоричное настроение и (или) снижение мотивации, постоянную необъяснимую усталость, а также снижение костной и мышечной массы и силы, перераспределение жировой ткани, алопецию и изменения сознания или памяти [14]. Существуют много причин, приводящих к снижению уровня тестостерона у женщин, включая дисфункцию гипоталамо-гипофизарной оси, хирургическую или медикаментозную овариэктомию, хирургическую или медикаментозную адреналэктомию, преждевременную недостаточность яичников, синдром Кушинга, облучение и (или) химиотерапию и заболевания щитовидной железы. Определение основной причины низкой секреции

андрогенов у женщин является важным, потому что соответствующее лечение может улучшить качество жизни многих женщин.

Симптомы у женщин, зависящие от эндогенных андрогенов

Физическое самочувствие

Во многих публикациях обсуждается вопрос взаимосвязи эндогенных андрогенов с качеством жизни женщин старших возрастных групп.

Имеются сообщения, что уровень циркулирующего общего тестостерона влияет на физическое самочувствие женщин 49–65 лет [15], хотя в другом исследовании значимой связи у женщин в возрасте 42–52 лет не было выявлено [16]. Согласно данным Santoro N. и соавт. [16] ДГЭА оказывает умеренное влияние на физическое самочувствие и имеет обратную связь со степенью ограничения физической трудоспособности [15]. Bell R.J. и соавт. выявили, что уровень ДГЭА-С сопровождается большей жизнеспособностью женщин в пременопаузе, в то время как тестостерон и ДГЭА-С не влияют на самочувствие женщин в постменопаузе [17].

Депрессия

Связь уровней циркулирующих в крови тестостерона и ДГЭА-С у женщин с депрессивным настроением в климактерии противоречива. Некоторые исследования не выявили достоверной связи между уровнем тестостерона и депрессивным настроением [15, 18, 19], хотя другими авторами была обнаружена обратная зависимость уровня свободного тестостерона и депрессивных симптомов у пожилых женщин [20]. Недавно проведенное долгосрочное исследование показало, что высокие уровни тестостерона могут привести к более тяжелым депрессивным симптомам у женщин в период менопаузального перехода [21]. Однако другие авторы считают, что очень низкие уровни ДГЭА-С связаны со степенью депрессивных симптомов у женщин в возрасте 49–65 лет [15]. В нескольких исследованиях выявлена значимая связь низкого уровня ДГЭА-С с наличием депрессивных симптомов у женщин старшего возраста [20, 22, 23], в то время как в других исследованиях были получены противоположные результаты [24, 25].

Когнитивная функция

Связь уровня эндогенного тестостерона с когнитивной функцией женщин данного возраста до сих пор противоречива. Тестостерон оказывает нейропротективное действие в головном мозге путем регуляции накопления β -амилоидного протеина, что можно расценивать как профилактику болезни Альцгеймера [26]. Имеются публикации, где обнаружена связь уровня тестостерона с когнитивной деятельностью в зависимости от пола [27, 28]. Согласно результатам Ryan J. и др. высокий коэффициент Т/Е является предиктором улучшения смысловой памяти у женщин в постменопаузе [29]. Несколько исследований не смогли обнаружить связь между уровнем ДГЭА-С и когнитивной деятельностью [24, 30], хотя Hillen T. и др. сообщили, что более низкий уровень ДГЭА-С наблюдается у женщин с болезнью Альцгеймера [31].

Сексуальная активность

Наиболее распространенный симптом дефицита андрогенов у женщин — это снижение либидо [32]. Имеются данные, что уровень эндогенного тестостерона оказывает минимальное влияние на уровень сексуального желания у женщин 42–52 лет [16]. Однако в других исследованиях доказана корреляция между низким уровнем тестостерона и снижением либидо у женщин в пременопаузе [33, 34]. Alarslan D. и др. также считают, что низкий уровень тестостерона является предиктором сексуальной дисфункции [35]. Что касается уровня ДГЭА-С у женщин в постменопаузе со сниженным сексуальным желанием, то установлено, что этот гормон также был ниже, чем в контрольной группе женщин соответствующего возраста [36]. Представляет интерес сообщение, что у женщин в пре- и постменопаузе с отсутствием либидо уровни общего, свободного тестостерона и ДГЭА-С были ниже, чем у здоровых волонтеров соответствующего возраста с сопоставимым ИМТ и менопаузой [37].

Влияние эндогенного андрогена на кости и липидный профиль женщин

Состояние костной ткани

Андрогены играют важную роль в физиологии костной системы. Рецепторы к андрогенам обнаружены в клетках костной ткани: остеокластах, остеоцитах и в большом количестве в остеобластах [38]. Выявлено, что женщины в период постменопаузы с переломом бедра имеют статистически значимо более низкий уровень свободного тестостерона и более высокий уровень ГСПГ по сравнению с женщинами соответствующего возраста без переломов [39]. В когортном исследовании, проведенном Cummings S.R. и соавт., также подтверждено повышение относительного риска переломов бедра при низком уровне свободного тестостерона и высоком уровне ГСПГ у женщин в возрасте 65 лет и более [40].

Метаболизм липидов, сердечно-сосудистые заболевания и смертность

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что высокий уровень эндогенного тестостерона сопровождается неблагоприятным влиянием на липидный профиль крови, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инсулинорезистентность у женщин в климактерии. Для общего и свободного тестостерона доказаны положительные корреляции с общим холестерином, ЛПНП и ТГ и отрицательные корреляции с ЛПВП [41, 42]. Высокий уровень свободного тестостерона сопровождается повышенной частотой ССЗ [43, 44] и инсулинорезистентностью [45, 46]. Недавно было доказано, что высокий уровень тестостерона связан с субклиническим атеросклерозом у здоровых женщин менопаузального возраста [47]. В популяционном исследовании уровень свободного тестостерона положительно коррелировал с ИМТ у женщин, но не у мужчин.

С другой стороны, взаимосвязь ДГЭА-С с метаболизмом липидов, частотой ССЗ и смертностью противоречива. В более ранних исследованиях указывалось, что уровень

ДГЭА-С не влияет на риск развития смертельного ССЗ [48], смертность [49] и липидный спектр [50] у женщин. Однако Triverdi D. P. и др. сообщили, что наибольший уровень смертности наблюдался при наивысшем quartile ДГЭА-С у женщин 65–76 лет, в то время как наибольший уровень смертности у пожилых мужчин наблюдался при наименьшем quartile ДГЭА-С [51]. Установлено, что уровень ДГЭА-С положительно коррелировал с ЛПНП у японок [52]. Последние данные, опубликованные в литературных источниках, свидетельствуют о том, что ДГЭА-С обладает протективным эффектом на сосуды. Так, Yoshida S. и др. установили, что ДГЭА-С сопровождается повышенным кровотоком в сонных артериях у пожилых женщин [53]. Более низкие уровни ДГЭА-С могут быть связаны с высокой смертностью от ССЗ у женщин в постменопаузе с факторами риска развития ССЗ [54]. Было также показано, что низкий уровень ДГЭА-С сопровождается повышенной частотой сужения артерий у женщин менопаузального возраста [47]. Casson P. R. и др. выявили корреляцию между высоким уровнем тестостерона и максимальной кислородной емкостью крови у женщин без ожирения, а высокий уровень ДГЭА-С коррелирует с большей чувствительностью к инсулину. Авторы полагают, что этот эндогенный андроген может играть роль в поддержании метаболических, морфометрических и функциональных параметров у женщин в постменопаузе [55].

Эндогенные андрогены и рак молочной железы у женщин

Механизмы, с помощью которого эстрогены могут ускорять развитие рака молочной железы у женщин, были четко описаны. Однако роль андрогенов менее ясна, хотя было показано, что андрогены могут прямо стимулировать рост раковых клеток в молочной железе человека [56]. Другими авторами установлено, что высокие уровни тестостерона и эстрадиола в сыворотке предшествуют развитию раку молочной железы у женщин в период постменопаузы [57]. Анализ мировых проспективных исследований показал четкую связь уровней тестостерона и ДГЭА-С с риском развития рака молочной железы у женщин в период постменопаузы [58]. Подобные выводы были получены в исследовании «случай — контроль» [59] и крупном многоцентровом когортном исследовании [60]. Недавнее исследование показало, что высокие уровни циркулирующих общего и свободного тестостерона сопровождаются риском развития рака молочной железы у женщин в период постменопаузы, в то время как уровень циркулирующего эстрадиола не сопровождался риском развития рака молочной железы [61]. Высокий уровень общего тестостерона также значимо сопровождается повышенным риском развития эстроген-рецепторнозависимых раков молочных желез. Однако Danforth K. N. и др. не обнаружили значимых связей между общим баллом риска развития рака молочной железы и уровнями андрогенов, таких как тестостерон, свободный тестостерон и ДГЭА-С [62].

Результат исследования здоровья медсестер (Nurses' Health Study) представляет данные 20-летнего последующего периода после оценки гормонального статуса

женщин. Авторы исследования пришли к следующему заключению: «результаты исследования поддерживают гипотезу, что единственное измерение уровня половых гормонов в крови может предсказать повышение риска рака молочной железы в течение 16–20 лет до его диагностирования. У женщин, имевших самые высокие значения эстрадиола, свободного эстрадиола, тестостерона, свободного тестостерона и ДГЭА-С и низкий уровень ГСПГ, риск рака молочной железы выше на 50–110 %, $p \leq 0,001$ » [100].

Терапия тестостероном и ДГЭА-С женщинам с дефицитом андрогенов

Логично, что женщинам с дефицитом андрогенов показана терапия экзогенным тестостероном. В последние годы достигнут значительный прогресс в фармакотерапии тестостероном (пластыри, кремы и гели для чрескожного введения тестостерона). В исследовании, проведенном Goldstat R. и соавт., выявлено, что применение крема с тестостероном в течение 12 недель улучшает самочувствие, настроение и сексуальную функцию без каких-либо побочных эффектов действия у женщин в пременопаузе с низким либидо и низким уровнем тестостерона [63]. Другие авторы считают, что трансдермальный тестостерон в дозе 300 мкг в день эффективен в плане повышения сексуального желания у женщин с хирургической и естественной менопаузой [64] и у женщин с гипоактивным нарушением сексуального желания после хирургической менопаузы [65, 66] без каких-либо значимых побочных эффектов. Трансдермальное использование тестостерона, согласно данным Davis S. R. и соавт., приводит к умеренному повышению сексуальной функции у женщин в постменопаузе [67]. Согласно исследованиям Burger H. G. и соавт. импланты эстрадиола и тестостерона у женщин в постменопаузе повышают сниженное либидо и недостаточную концентрацию внимания, снижают усталость [68]. Результаты кохрановского мета-анализа показали, что гормональная терапия (ГТ) с добавлением тестостерона повышает либидо, сексуальную функцию и сексуальную активность по сравнению с применением стандартной ГТ [69]. Положительный эффект комбинированной терапии на костный метаболизм наблюдали Barrett-Connor E. и соавт.: моноэстроген отдельно и эстроген вместе с тестостероном повышали МПКТ в области бедра и позвоночника у женщин в постменопаузе, но наибольший эффект отмечен у женщин с хирургической менопаузой при приеме высоких доз комбинации эстрогена и тестостерона [70]. Следовательно, тестостерон оказывает благоприятное влияние на самочувствие, повышает МПКТ и снижает общую слабость, а также улучшает сексуальную функцию и повышает сексуальную активность. С другой стороны, имеются публикации о том, что короткий курс лечения тестостероном не влияет на вербальную память у здоровых женщин в постменопаузе [71].

Однако до сих пор существуют противоречия относительно применения терапии тестостероном у женщин. К сообщаемым рискам и побочным эффектам терапии тестостероном относят появление гирсутизма, акне, ало-

печии, печеночной недостаточности, снижение тембра голоса, аномальные изменения липидного профиля и вирилизацию плода женского пола при беременности. Другой серьезный вопрос применения тестостерона заключается в том, оказывает ли он стимулирующее влияние на молочные железы или эндометрий. Предполагаемые механизмы действия тестостерона включают конверсию его в эстроген под воздействием ароматазы или прямую стимуляцию андрогеновых рецепторов в ткани молочной железы. Результаты проспективного когортного исследования Nurses' Health Study свидетельствуют о наличии повышенного относительного риска развития рака молочной железы у женщин, применяющих эстроген с тестостероном, по сравнению с теми, кто никогда не применял этой терапии, и риск был значительно выше, чем риск при терапии только эстрогенами [72]. Однако некоторые авторы не подтверждают концепцию повышения риска развития рака молочной железы при применении тестостерона и предполагают, что он не влияет или снижает риск рака молочной железы с помощью антагонистического действия с эстрогенами на молочные железы [73]. С другой стороны, мало данных по безопасности влияния терапии тестостероном на эндометрий. Лишь в одном опубликованном Panzer С. и соавт. исследовании указывается, что менопаузальная терапия тестостероном у женщин с хирургической и естественной менопаузой с низким сексуальным желанием не повышает риск развития рака молочной железы или эндометрия [74].

При приеме тестостерона внутрь не выявлено повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний (нарушений артериального давления, сосудистой реактивности, вязкости крови, концентраций гемоглобина, факторов свертывания или чувствительности к инсулину) и наблюдается снижение ЛПНП [73]. Кроме того, не установлено повышенного риска гепатотоксичности тестостерона при его использовании в виде трансдермального пластыря или геля, когда отсутствует первичный пассаж в печени [75]. В настоящее время терапию тестостероном рекомендуют сократить до короткого курса, пока нет ответов на вопросы отдаленной безопасности. Некоторые побочные эффекты при терапии тестостероном у женщин были снижены после оптимизации протоколов лечения для достижения физиологических уровней тестостерона [67].

Физиологическая роль ДГЭА до конца не понятна. Несмотря на широкое применение ДГЭА как пищевой добавки, ни одно разработанное научное исследование не установило эффективность и безопасность терапии ДГЭА. Ни одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование не выявило благоприятного влияния ДГЭА на сознание, внимание или память [76]. Только Wolkowitz О. М. и соавт. сообщили, что лечение ДГЭА обладает значимым полезным влиянием на депрессивные симптомы у пациентов с депрессией [77]. На основании проведенных собственных исследований Cameron D. R. и соавт. сделали вывод, что при приеме внутрь ДГЭА в дозах 30–50 мг достигается физиологический уровень андрогенов в сыворотке крови, а доза 50 мг ДГЭА улучшает сексуальную функцию и настроение и сни-

жает симптомы усталости и истощения у женщин [78]. Недавнее исследование выявило, что введение ДГЭА во влагалище может быть использовано в лечении атрофии влагалища [79].

Влияние гестагенов с андрогенным эффектом

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) показана женщинам с менопаузальными симптомами. Добавление гестагена необходимо при проведении терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой, даже если доза эстрогена низкая, так как имеются сообщения, что у женщин с интактной маткой при применении ультранизких доз эстрогена наблюдаются гиперплазия эндометрия и рак эндометрия [80]. Известно, что некоторые гестагены (медроксипрогестерон, левоноргестрел и норэтистерона ацетат) обладают андрогенной активностью [81]. Эстроген оказывает благоприятное влияние на чувствительность к инсулину, артериальное давление и метаболизм липидов, но андрогенные эффекты гестагенов обладают негативным влиянием на перечисленные выше эффекты эстрогена. Кроме того, есть данные о том, что гестагены, относящиеся к классу нортестостерона, такие как левоноргестрел и норэтистерон, связаны с повышением риска рака молочной железы [82]. Следовательно, при применении вышеуказанных гестагенов необходимо уделять внимание метаболизму липидов, чувствительности к инсулину и риску развития рака молочной железы.

ГСПГ и андрогены

Определение общего тестостерона недостаточно для оценки андрогенного статуса в системном кровотоке у женщин. Менее 2 % тестостерона циркулирует в абсолютно свободном состоянии в крови. Примерно 60–65 % тестостерона циркулирует в периферической крови в связанном состоянии с ГСПГ, оставшееся количество связано с альбумином (35–40 %) и в небольшом количестве — с кортикостероидсвязывающим глобулином (КСГ) (менее 5 %). Поскольку связь с альбумином и КСГ относительно слабая, тестостерон может легко отщепляться от этих белков и взаимодействовать со своими рецепторами. ГСПГ выполняет функцию циркулирующего резервуара этого сильного андрогена.

Изменение уровня ГСПГ

До сих пор противоречиво мнение об изменении уровня циркулирующего ГСПГ у женщин с возрастом. Имеются данные, что уровень ГСПГ с возрастом постепенно падает [7]. Однако есть сообщения, что ГСПГ фактически не меняется у женщин, в то время как у мужчин он увеличивается более чем в два раза на протяжении жизни [5]. Популяционное исследование показало, что уровень ГСПГ у женщин постепенно снижается в период перед наступлением менопаузы и увеличивается с возрастом после менопаузы, в то время как уровень ГСПГ положительно коррелирует с возрастом у мужчин. В дополнение к этому кривая изменения уровня ГСПГ имеет U-образный тип во время семи этапов менопаузального перехода [99].

Действие ГСПГ

Многими исследованиями доказано, что у женщин высокий уровень ГСПГ сопровождается благоприятным липидным профилем и снижением частоты ССЗ и метаболического синдрома. ГСПГ отрицательно коррелирует с общим холестерином, ЛПНП и ТГ и положительно — с ЛПВП [42, 83–85]. Низкий уровень ГСПГ сопровождается увеличением частоты ССЗ [43, 44]. Уровень ГСПГ имеет отрицательную связь с гиперинсулинемией [86] и риском развития метаболического синдрома [16, 87]. Также доказано, что уровень ГСПГ отрицательно коррелирует с индексом оценки гомеостаза как у мужчин, так и у женщин [88]. Следовательно, ГСПГ может оказывать биологическое воздействие в регуляции уровня свободных радикалов половых стероидных гормонов и играть важную роль в метаболизме липидов и чувствительности к инсулину.

На уровень циркулирующего в системном кровотоке ГСПГ оказывают влияние многие факторы (см. табл.).

Места продукции андрогенов у женщин в период постменопаузы

Остается спорным, вырабатывают ли яичники андрогены в период постменопаузы. Сообщается, что циркулирующие андрогены у женщин в период постменопаузы образуются не в яичниках, а в надпочечниках, так как уровни андрогенов у женщин в постменопаузе не отличаются при естественном и хирургическом ее наступлении [89]. Позднее в перекрестном исследовании было показано, что уровни общего и свободного тестостерона у женщин 55 лет и старше с двухсторонней овариэктомией были значимо ниже, чем у женщин соответствующего возраста [90]. Длительное исследование также показало снижение на 42 % уровня тестостерона у женщин в период постменопаузы, которым была проведена овариэктомия, предполагая, что постменопаузальный яичник является гормонально активным и вносит значительный вклад в пул циркулирующего тестостерона [91]. Некоторые исследования также показали, что у женщин с двухсторонней овариэктомией уровни тестостерона были ниже, чем у женщин с естественной менопаузой [92–94]. Вuì Н. N. и соавт. обнаружили значительное падение уровней тестостерона после двусторонней овариэктомии, но значимой разницы после естественной менопаузы при применении изотопной жидкостной хроматографической масс-спектрометрии не выявлено [95]. Однако совсем недавно было показано, что уровни тестостерона и ДГЭА-С не отличаются значимо между женщинами с хирургической и естественной менопаузой [96].

Определение тестостерона

Определение уровня общего или свободного тестостерона необходимо для установления диагноза истинного дефицита андрогенов. Однако применяемые в настоящее время методы для определения уровня тестостерона у женщин, особенно в период климактерия, далеки от совершенства [97]. Последние достижения по применению ультравысокочувствительных методов, таких как тандемная масс-спек-

Таблица
Факторы, влияющие на уровень ГСПГ

Повышают уровень ГСПГ	Снижают уровень ГСПГ
Эстрогены	Пролактин
Дефицит тестостерона	Терапия андрогенами
Дефицит гормона роста	Акромегалия и гормон роста
Гипертиреоз	Гипотиреоз
Гепатиты	Нефротический синдром
Циррозы печени	Кортикостероиды
Фентоин	Гиперинсулинемия
Возраст	Гестагены
	Недостаточное питание
	Избыточная масса тела

трометрия с газовой или жидкостной хроматографией, улучшили технологию оценки тестостерона. Прогресс в технологии могут помочь клиницистам выявлять дефицит андрогенов у женщин и облегчат возможности лечения при заместительной терапии тестостероном.

Заключение

Высокие или низкие уровни циркулирующих андрогенов могут оказать отрицательное влияние на здоровье женщины. Чрезмерный уровень эндогенного тестостерона может сопровождаться неблагоприятными профилями липидов, инсулинорезистентностью и развитием рака молочной железы у женщин в постменопаузе. С другой стороны, недостаток тестостерона приводит к нарушению сексуальной жизни, снижению либидо и депрессивному настроению. Для оптимального физиологического и психологического здоровья женщин необходимо, чтобы уровни циркулирующего тестостерона находились в пределах нормативных значений. Соответствующий уровень андрогенов может играть важную роль в метаболических, психологических и сексуальных функциях у женщин. Различные симптомы и заболевания вследствие недостаточности тестостерона у женщин в постменопаузе могут быть вызваны индивидуальным различием или уровнем ГСПГ. Согласно гипотезе эстрогенового порога, выдвинутой Barbieri R. L., ткани различаются по своей чувствительности к эстрадиолу [98]. Так же как и эстроген, чувствительность к андрогену может отличаться в разных тканях, даже если порог узкий. Кроме того, влияние тестостерона и ДГЭА-С у женщин может отличаться.

У большинства женщин в постменопаузе уровень андрогенов снижается. Роль дефицита андрогенов в развитии сексуальной дисфункции до конца не изучена. Скорее всего, она носит многофакторный характер. Клинические исследования подтверждают эффективность применения трансдермальных препаратов, содержащих низкие дозы тестостерона у женщин со сниженным либидо. Однако женщины должны быть предупреждены о достоинствах и недостатках этой терапии, не утвержденной FDA. В России нет препаратов, содержащих тестостерон, разрешенных к применению у женщин.

В идеале гормональная менопаузальная терапия (МГТ) должна оказывать тканеспецифическое действие, причем эстрогенный компонент устраняет приливы и предотвращает потерю костной ткани, в то время как прогестинный компонент защищает эндометрий. МГТ должна также оказывать положительные эффекты на сосудистую систему и влагалище, не вызывая неблагоприятных эффектов на метаболические пути, управляемые печенью, и не стимулируя пролиферативные процессы в эндометрии и ткани молочных желез.

Рассматривая МГТ с этих позиций, следует особо остановиться на синтетическом стероиде тиболоне, структурная молекула которого аналогична норэтинодрелу. С 2003 года тиболон относился к классу STEAR — селективный тканеспецифичный модулятор эстрогеновых рецепторов. С 2008 года — к классу гестагенов.

Среди широкого спектра лекарственных средств, предназначенных для гормонотерапии менопаузальных расстройств у женщин в постменопаузе, при наличии у женщин гипогонадизма следует выбирать тиболон (лидибон). В отличие от других препаратов, применяемых для гормонотерапии, тиболон представляет собой молекулу гестагена, относящегося к классу норстероидов. При приеме тиболона внутрь образуются три метаболита (3 α -ОН тиболон, 3 β -ОН тиболон, 4 Δ -изомер), которые избирательно связываются с андрогенными, прогестероновыми и эстрогенными рецепторами в тканях-мишенях. Так, 4 Δ -изомер связывается в матке только с рецепторами прогестерона, оказывая антипролиферативный эффект. Положительное влияние тиболон на сексуальную функцию у женщин в пери- и постменопаузе подтверждено многими исследованиями.

Тиболон улучшает эмоциональный тонус и сексуальную функцию женщин, особенно в отношении таких показателей, как желание и возбуждение, по-видимому, за счет уникального сочетания эстрогенного и слабого андрогенного влияния (данные исследования LISA). Тиболон — препарат выбора у женщин при жалобах на снижение либидо и невозможность устранить этот симптом при классической терапии МГТ [101].

Тиболон уменьшает местные вагинальные симптомы и лечит атрофию слизистой влагалища, оказывает положительное влияние на сексуальное благополучие и является более эффективным, чем пероральная ЭПТ/ЭТ в некоторых отношениях, а именно: возбуждение, желание и удовлетворение. Тиболон оказывает положительное влияние на настроение и качество жизни [102].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Randolph JF, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RD: Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: Effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1555–1561, 2004.
2. Yasui T, Uemura H, Irahara M, Arai M, Kojimahara N, Okabe R, Ishii Y, Tashiro S, Sato H: Differences in sensitivity to cold in Japanese men and postmenopausal women aged 50 years. *Gender Medicine* 4: 359–366, 2007.
3. Braunstein GD: Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertil Steril* 77: S94–99, 2002.
4. Spencer JB, Klein M, Kumar A, Azziz R: The age-associated decline of androgens in reproductive age and menopausal black and white women. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4730–4733, 2007.

5. Khosla S, Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL: Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2266–2274, 1996.
6. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL: A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and sex hormone binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2832–2938, 2000.
7. Sowers MFR, Zheng H, McConnell D, Nan B, Karvonen-Gutierrez CA, Randolph Jr JF: Testosterone, sex hormone-binding globulin and free androgen index among adult women: chronological and ovarian aging. *Hum Reprod* 24: 2279–2285, 2009.
8. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N: Executive summary: Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril* 76: 874–878, 2001.
9. Torrens JI, Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Matthews K, Brockwell S, Sowers M, Santoro N: Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in mid-life women. *Menopause* 16: 257–264, 2009.
10. Crawford S, Santoro N, Laughlin GA, Sowers MF, McConnell D, Sutton-Tyrrell K, Weiss G, Vuga M, Randolph J, Lasley B: Circulating Dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2945–2951, 2009.
11. Lasley BL, Crawford SL, Laughlin GA, Santoro N, McConnell DS, Crandall C, Greendale GA, Polotsky AJ, Vuga M: Circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in women who underwent bilateral salpingo-oophorectomy during the menopausal transition. *Menopause* 18: 494–498, 2011.
12. Liu D, Dillon JS: Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor couple to Gi2.3. *Biochem J* 277: 21379–21388, 2002.
13. West SL, D'Aloisio AA, Agans RP, Kalsbeck WD, Borisov NN, Thorp JM: Prevalence of low sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in a nationally representative sample of US women. *Arch Intern Med* 168: 1441–9, 2008.
14. Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis SR, Burger HG: Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 10: 421–432, 2004.
15. Haren MT, Malmstrom TK, Banks WA, Patrick P, Miller DK, Morley JE: Lower serum DHEAS levels are associated with a higher degree of physical disability and depressive symptoms in middle-aged to older African American women. *Maturitas* 57: 347–360, 2007.
16. Santoro N, Torrens J, Crawford S, Allsworth JE, Finkelstein JS, Gold EB, Korenman S, Lasley WL, Luborsky JL, McConnell D, Sowers MF, Weiss G: Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4836–45, 2005.
17. Bell RJ, Donath S, Davison SL, Davis SR: Endogenous androgen levels and well-being: differences between premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 13: 65–71, 2006.
18. Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell ES: Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 15: 223–232, 2008.
19. Gallicchio L, Schilling C, Miller SR, Zaccur H, Flaws JA: Correlates of depressive symptoms among women undergoing the menopausal transition. *J Psychosom Res* 63: 263–268, 2007.
20. Morsink LF, Vogelzang N, Nicklas BJ, Beekman AT, Satterfield S, Rubin SM, Yaffe K, Simonsick E, Newman AB, Kritchevsky SB, Penninx BW: Health ABC Study. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC Study. *Psychoneuroendocrinol* 32: 874–883, 2007.
21. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, Randolph JF Jr, Matthews KA: Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 67: 598–607, 2010.
22. Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A: Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 47: 685–691, 1999.
23. Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE: Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13410–13415, 1996.
24. Rigaud AS, Pellerin J: Neuropsychic effects of dehydroepiandrosterone. *Ann Med Interne* 152 [Suppl 3]: IS43–49, 2001.
25. Wolf OT, Kirschbaum C: Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Rev* 30: 264–288, 1999.
26. Spencer JL, Waters EM, Romeo RD, Wood GE, Milner TA, McEwen BS: Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function. *Front Neuroendocrinol* 29: 219–237, 2008.
27. Hogervorst E, Matthews FE, Brayne C: Are optimal levels of testosterone associated with better cognitive function in healthy older women and men? *Biophys Biochim Acta* 1800: 1145–1152, 2010.
28. Thilers PP, MacDonald SW, Herlitz A: The association between endogenous free testosterone and cognitive performance: a population-based study in 35 to 90-year-old men and women. *Psychoneuroendocrinol* 31: 565–576, 2006.

29. Ryan J, Stanczyk FZ, Dennerstein L, Mack WJ, Clark MS, Szoce C, Kildea D, Henderson VW: Hormone levels and cognitive function in postmenopausal midlife women. *Neurobiol Aging*: Dec 14. [Epub ahead of print], 2010.
30. Vallee M, Mayo W, Le Moal M: Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Rev* 37: 301–312, 2001.
31. Hillen T, Lun A, Reischies FM, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT: DHEA-S plasma levels and incidence of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 47: 161–163, 2000.
32. Karpf JM, Simon JA: The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Maturitas* 63: 213–219, 2009.
33. Riley A, Riley E: Controlled studies on women presenting with sexual disorders: I. Endocrine status. *J Sex Marital Ther* 26: 269–283, 2000.
34. Guay AT: Decreased testosterone in regularly menstruating women with decreased libido: a clinical observation. *J Sex Marital Ther* 27: 513–519, 2001.
35. Alarslan D, Sarandol A, Congiz C, Develioglu OH: Androgens and sexual dysfunction in naturally and surgically menopausal women. *J Obstet Gynecol Res* 37: 1027–1034, 2011.
36. Guay AT, Jacobson J: Decreased free testosterone and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) levels in women with decreased libido. *J Sex Marital Ther* 28, Suppl 1: 129–142, 2002.
37. Turna B, Apaydin E, Semerci B, Altay B, Cikili N, Nazli O: Women with low libido: correlation of decreased androgen levels with female sexual function index. *Intern J Impotence Res* 17: 148–153, 2005.
38. Abu EO, Horner V, Kusec V, Triffitt JT, Compston JE: The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3493–3497, 1997.
39. Davidson BJ, Ross RK, Paganini-Hill A, Hammond GD, Siiteri PK, Judd HL: Total and free estrogens and androgens in postmenopausal women with hip fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 115–120, 1982.
40. Cummings SR, Browner WS, Bauer DC, Stone K, Ensrud KE, Jamal S, Ettinger B: Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporosis Fractures Research Group. *N Engl J Med* 339: 733–738, 1998.
41. Shelly JM, Green A, Smith AMA, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H: Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 8: 39–45, 1998.
42. Lambroudiaki I, Christodoulakos G, Rizo D, Economou E, Argeitis I, Vlachou S, Creatsa M, Kouskouni E, Botsis D: Endogenous sex hormones and risk factors for atherosclerosis in healthy Greek postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 154: 907–16, 2006.
43. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, Ridker PM, Sluss PM, Cook NR, Buring JE: Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 108: 1688–1693, 2003.
44. Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA, Chae C, Lasley BL, Brockwell S, Pasternak RC, Lloyd-Jones D, Sowers MF, Torrens JL: Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the study of women across the nation (SWAN). *Circulation* 111: 1242–1249, 2005.
45. Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI: Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: Results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1646–1652, 2003.
46. Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA: Androgenicity and obesity are independently associated with insulin sensitivity in postmenopausal women. *Metabolism* 53: 507–512, 2004.
47. Creatsa M, Armeni E, Stamatiopoulos K, Rizo D, Georgopoulos G, Kazani M, Alexandrou A, Dendrinos S, Augoulea A, Papamichael C, Lambroudiaki I: Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women. *Metabolism* 2011 [Epub ahead of print].
48. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D: Dehydroepiandrosterone sulfate dose not predict cardiovascular death in postmenopausal women: The Rancho Bernardo Study. *Circulation* 91: 1757–1760, 1995.
49. Mazat J, Lafont S, Berr C, Debuire B, Tessier JF, Dartigues JF, Baulieu EE: Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 8145–8150, 2001.
50. Osmanagaoglu MA, Okumus B, Osmanagaoglu T, Bozkaya H: The relationship between serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration and bone mineral density, lipids, and hormone replacement therapy in premenopausal and postmenopausal women. *J Women's Health* 13: 993–999, 2004.
51. Trivedi DP, Khaw KT: Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4171–4177, 2001.
52. Yasui T, Uemura H, Irahara M, Arai M, Kojimahara N, Okabe R, Ishii Y, Tashiro S, Sato H: Associations of endogenous sex hormones and sex hormone-binding globulin with lipid profiles in aged Japanese men and women. *Clinica Chimica Acta* 398: 43–47, 2008.
53. Yoshida S, Aihara K, Azuma H, Uemoto R, Sumitomo-Ueda Y, Yagi S, Ikeda Y, Iwase T, Nishio S, Kawano H, Miki J, Yamada H, Hirata Y, Akaike M, Sata M, Matsumoto T: Dehydroepiandrosterone sulfate is inversely associated with sex-dependent diverse carotid atherosclerosis regardless of endothelial function. *Atherosclerosis* 212: 310–315, 2010.
54. Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM, Johnson BD, Shaw LJ, Azziz R, Braunstein GD, Pepine CJ, Bittner V, Vlado DA, Stanczyk FZ, Bairey Merz CN: DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4985–92, 2010.
55. Casson PR, Toth MJ, Johnson JV, Stanczyk FZ, Casey CL, Dixon ME: Correlation of serum androgens with anthropometric and metabolic indices in healthy, nonobese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4276–4282, 2010.
56. Lippman M, Bolan G, Huff K: The effects of androgens and antiandrogens on hormone-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. *Cancer Res* 36: 4610–4618, 1976.
57. Berrino F, Muti P, Micheli A, Bolelli G, Krogh V, Sciarino R, Pisani P, Panico S, Secreto G: Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 88: 291–296, 1996.
58. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G: Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 94: 606–616, 2002.
59. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE: Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 96: 1856–65, 2004.
60. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C, Dossus L, Lukanova A, Bingham S, Khaw KT, Allen NE, Bueno-de-Mesquita HB, van Gils CH, Grobbee D, Boeing H, Lahmann PH, Nagel G, Chang-Claude J, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Thiébaud A, González CA, Quirós JR, Tormo MJ, Ardanaz E, Amiano P, Krogh V, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Trichopoulos A, Kalapothaki V, Trichopoulos D, Ferrari P, Norat T, Saracci R, Riboli E: Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Endocr Relat Cancer* 12: 1071–82, 2005.
61. Sieri S, Krogh V, Bolelli G, Abagnato CA, Grioni S, Pala V, Evangelista A, Allemani C, Micheli A, Tagliabue G, Schunemann HJ, Menard S, Berrino F, Muti P: Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 169–176, 2009.
62. Danforth KN, Eliassen AH, Tworoger SS, Missmer SA, Barbieri RL, Rosnet BA, Colditz GA, Hankinson SE: The association of plasma androgen levels with breast, ovarian and endometrial cancer risk factors among postmenopausal women. *Int J Cancer* 126: 199–207, 2010.
63. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR: Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 10: 390–398, 2003.
64. Nappi RE, Albani F, Santamaria V, Tonani S, Martini E, Terreno E, Brambilla E, Palatini F: Menopause and sexual desire: the role of testosterone. *Menopause Int* 16: 162–168, 2010.
65. Simon J, Braunstein G, Natchtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J, Davis S: Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5226–5233, 2005.
66. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buser JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB: Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women. *Arch Intern Med* 165: 1582–1589, 2005.
67. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, Braunstein GD, Hirschberg AL, Rodenberg C, Pack S, Koch H, Moufargue A, Studd J: APH-RODITE Study Team: Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 359: 2005–17, 2008.
68. Burger HG, Hailes J, Menelaus M, Nelson J, Hudson B, Balazs N: The management of persistent symptoms with estradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas* 6: 351–358, 1984.
69. Somboonporn W, Davis S, Seif M, Bell R: Testosterone for peri- and postmenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005: 4 [article no: CD004509].
70. Barrett-Connor E, Young R, Notelovitz M, Sullivan J, Wiita B, Yang HM, Nolan J: A two year, double-blind comparison of estrogen androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. Effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med* 44: 1012–1020, 1999.
71. Kocoska-Maras L, Zethraeus N, Radestad AF, Ellingsen T, von Schoultz B, Johansson M, Hirschberg AL: A randomized trial of the effect of testosterone and estrogen on verbal fluency, verbal memory, and spatial ability in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 95: 152–157, 2010.
72. Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA: Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 166: 1483–9, 2006.
73. Braunstein GD: Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. *Fertil Steril* 88: 1–17, 2007.
74. Panzer C, Guay A: Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *J Sex Med* 6: 8–18, 2009.
75. Shufelt CL, Braunstein GD: Safety of testosterone use in women. *Maturitas* 63: 63–66, 2009.
76. Buvat J: Androgen therapy with dehydroepiandrosterone. *World J Urol* 21: 346–355, 2003.
77. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L: Double blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 156: 646–649, 1999.
78. Cameron DR, Braunstein GD: The use of dehydroepiandrosterone therapy in clinical practice. *Treat Endocrinol* 4: 95–114, 2005.

79. Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. *Maturitas* 70: 22–25, 2011.
80. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I: Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 29: 1824–8, 1999.
81. Nath A, Sitruk-Ware R: Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity. *Climacteric* 12 Suppl 1: 96–101, 2009.
82. Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N, Vettorazzi E, Braendle W, Bastert G, Hentschel S, Berger J, Chang-Claude J: Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 123: 933–41, 2008.
83. Bataille V, Perret B, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Ducimetiere P, Bard JM, Ferrières J: Sex hormone-binding globulin is a major determinant of the lipid profile: the PRIME study. *Atherosclerosis* 179: 369–373, 2005.
84. Kupelian V, page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB: Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 843–850, 2006.
85. Mudai S, Dobs AS, Ding J, Cauley JA, Szklo M, Golden SH: Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: The atherosclerosis risk in communities study. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1202–1209, 2005.
86. Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, Simon D: Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the telecom study. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 283–7, 1993.
87. Hajmar S, Despres JP, Couillard C, Lemieux S, Tremblay A, Prud'homme D, Tchernof A: Relationship between sex hormone-binding globulin levels and features of the metabolic syndrome. *Metabolism* 52: 724–730, 2003.
88. Yasui T, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Uemura H, Irahara M, Arai M, Kojimahara N, Okabe R, Ishii Y, Tashiro S, Sato H: Association of adiponectin with sex hormone-binding globulin levels in aging male and female populations. *Clinica Chimica Acta* 386: 69–75, 2007.
89. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, Lilgron E, Schaison G: The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5060–5066, 2001.
90. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR: Androgen levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3847–3853, 2005.
91. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ: Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3040–3043, 2007.
92. McTiernan A, Wu L, Barnabei VM, Chen C, Hendrix S, Modugno F, Rohan T, Stanczyk FZ, Wang CY: Relation of demographic factors, menstrual history, reproduction and medication use to sex hormone levels in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 108: 217–231, 2008.
93. Korse CM, Bonfrer JMG, van Beurden M, Verheijen RHM, Rookus MA: Estradiol and testosterone levels are lower after oophorectomy than after natural menopause. *Tumor Biol* 30: 37–42, 2009.
94. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group: Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *British J Cancer* 105: 709–722, 2011.
95. Bui HN, Struys EA, Martens F, de Ronde W, Thienpont LM, Kenemans P, Verhoeven MO, Jakobs C, Dijkstra-Hoem HM, Blankenstein MA: Serum testosterone levels measured by isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry in postmenopausal women versus those in women who underwent bilateral oophorectomy. *Ann Clin Biochem* 47: 248–252, 2010.
96. Alarslan D, Sarandol A, Cengiz C, Develioglu OH: Androgen and sexual dysfunction in naturally and surgically menopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 37: 1027–1034, 2011.
97. Demers LM: Androgen deficiency in women: role of accurate testosterone measurements. *Maturitas* 67: 39–45, 2010.
98. Barbieri RL: Hormone treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 166: 740–745, 1992.
99. Yasui T, Matsui S, Tani A, Kunimi K, Yamamoto S, Irahara M. Androgen in postmenopausal women. *The Journal of Medical Investigation* Vol. 59: 12–27, 2012.
100. Zhang X., Tworoger SS., Eliassen AH., Hankinson SE: Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 137: 883–92, 2013.
101. Nijland E. A., Weijmar-Schultz W. C., Nathorst-Boos J. et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial // *J. Sex Med.* 2008. Vol. 5. P. 646–656.
102. Baber R.J., Panay N., Fenton A. Collaborative Group. International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *IMS. Climacteric*, 2016; 19, 109–150.

Для цитирования. Зайдинова Я.З. Гормональный профиль у женщин в постменопаузе: нужна ли терапия андрогенами? // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. — 1 (376). — С. 32–40.





XII РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Мать и Дитя



**26–28 июня
2019 года**



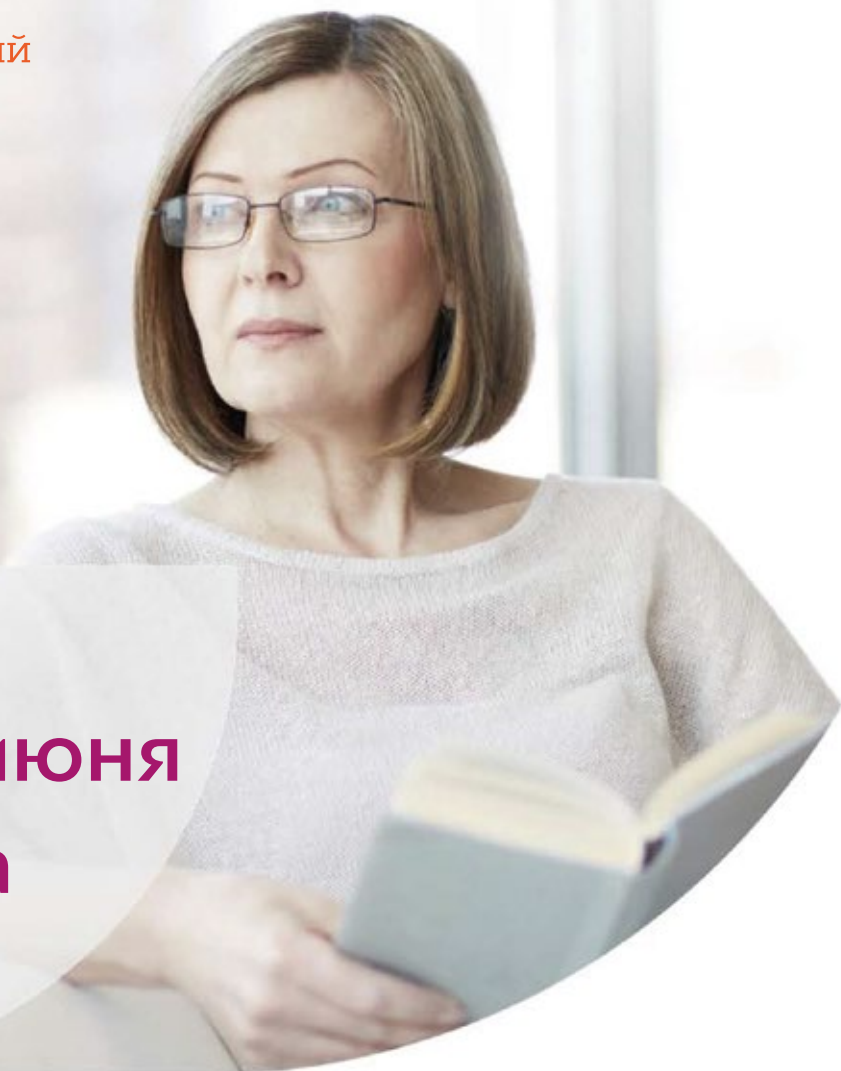
**г. Сочи,
Конференц центр
Гостиничного комплекса
Пулман Сочи Центр
Меркьюр Сочи Центр**



mother-child.ru
mediexpo.ru



I Национальный
Конгресс по
Менопаузе



31 мая – 02 июня
2019, Москва

I Национальный конгресс по менопаузе
с международным участием



*Место
проведения*

Москва, ФГБУ «Научный
медицинский исследовательский
центр эндокринологии»
Минздрава России



Аудитория

Гинекология, эндокринология,
дерматология, урология,
кардиология, геронтология,
неврология, ревматология, терапия

www.menopause-congress.ru

Менопаузальная гормонотерапия и онкологические риски органов репродуктивной системы. Обзор литературы

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

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

Menopausal hormone therapy and cancer risks of reproductive system. Literature review

Ya.Z. Zaydieva

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

Резюме

Представлены данные о рисках развития онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе при лечении менопаузальных расстройств препаратами, предназначенными для менопаузальной гормонотерапии, содержащими различные дозы эстрогенов и прогестогенов, используемые в циклическом или непрерывном режиме.

Ключевые слова: менопаузальная гормонотерапия, климактерий, онкологические заболевания органов репродуктивной системы.

Summary

Data on risks of development of oncological diseases of bodies of reproductive system in women during menopausal transition and in a postmenopause are submitted at treatment of menopausal frustration by the preparations intended for menopausal hormonal therapy, the containing various doses of estrogen and progestogen used in the cyclic or continuous mode.

Key words: menopausal hormone therapy, menopause, oncological diseases of the reproductive system.

Согласно международным и российским рекомендациям, опубликованным в 2016 и 2018 годах, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) — основное лечебное средство комплекса клинических проявлений и заболеваний для женщин в период климактерия. Основными показаниями для назначения МГТ являются лечение менопаузального синдрома, профилактика и лечение остеопороза и других заболеваний, связанных с возрастным дефицитом женских половых гормонов. Несмотря на доказанные положительные эффекты МГТ, на первом месте среди причин отказа от приема препаратов МГТ в России является гормонофобия — опасение увеличения риска онкологических заболеваний органов репродуктивной системы, а также недостаточная компетентность врачей, полагающих, что менопауза — естественное событие, а назначение МГТ небезопасно [13, 14].

Существуют большие различия между странами в контексте использования методов лечения женщин МГТ в климактерии. Различия также существуют в генах, диете и образе жизни, которые влияют на риск развития рака. Изучено влияние различ-

ных эстроген-прогестагеновых режимов (ЕРТ) на риск развития рака эндометрия и шейки матки, а также саркомы матки в общенациональных исследованиях женщин в постменопаузе.

В 2014 году в журнале *Maturitas* был опубликован мета-анализ Cochrane review, целью которого являлось определение наименьших доз эстрогенов и прогестагенов в комбинированных препаратах, при которых риск развития гиперплазии и рака эндометрия не превышал бы значения в группе плацебо. Было проанализировано 46 клинических исследований с участием 39409 женщин в постменопаузе или с овариэктомией, которые получали МГТ в течение не менее года. Оценка эффективности и безопасности препарата была подтверждена результатами ультразвукового исследования гениталий и биопсии эндометрия при толщине маточного эха (М-эхо) ≥ 5 мм [1,2].

С целью получения достоверной информации были сформированы группы в зависимости от получаемой женщиной дозы эстрогенов: низкие, средние и высокие. Вероятность развития гипер- и неопластических процессов половых органов была оценена при сравнении группы женщин

старших возрастных групп, получавших различные типы менопаузальной гормонотерапии или плацебо, а также между группами, в которых лечение проводилось циклическим или непрерывным режимами МГТ.

Выводы [2]:

- риск гиперплазии и рака эндометрия возрастает у женщин с маткой на фоне монотерапии эстрогенами;
- женщинам с маткой рекомендуется комбинированная (эстроген + прогестаген) МГТ;
- рекомендуется использование препаратов с минимальной дозой гормонов;
- риск гиперплазии эндометрия повышается после трех лет приема циклического режима (зависит от типа гестагена);
- на фоне непрерывного режима не выявлено риска развития гиперплазии и рака эндометрия.

Когорта всех финских женщин (старше 50 лет), которые использовали ЕРТ (эстроген + прогестаген) в течение по крайней мере шести месяцев с 1994 года, была собрана из Национального реестра меди-

Таблица 1
Влияние непрерывного комбинированного режима МГТ (ЕРТ) у женщин в постменопаузе на риск развития рака эндометрия (ЕС) [31]

Исследование	Объем исследования	Рак эндометрия, случаев / продолжительность применения / плацебо	Дизайн исследования	Прогестаген, дней / месяцев	Длительность применения, лет	Относительный риск (95% CI)
Pike <i>et al.</i> , 1997	833 / 791	94	Ретроспективное «случай — контроль»	28	≥ 5	1,07 (0,80–1,43)
Weiderpass <i>et al.</i> , 1999	709 / 3368	32 2	Общенациональное ретроспективное «случай — контроль»	≥19 28	< 5 ≥ 5	0,8 (0,5–1,3) 0,2 (0,1–0,8)
Hill <i>et al.</i> , 2000	969 / 1325	9	Ретроспективное «случай — контроль»	10–24	< 6	0,4 (0,2–1,1)
Hulley <i>et al.</i> , 2002	1380 / 1383	2/8	Рандомизированное контролируемое	28	6,8	0,25 (0,05–1,18)
Andersson <i>et al.</i> , 2003	8506 / 8102	27/31	Рандомизированное контролируемое	28	В среднем 5,6	0,81 (0,48–1,36)
Beral <i>et al.</i> , 2005	69600	73	Проспективное когортное	28	В среднем 5,0	0,71 (0,56–0,90)
Lacey <i>et al.</i> , 2005	30379	3 6 3 3	Ретроспективное когортное	> 15	< 2 2–3 4–5 ≥ 6	1,1 (0,3–3,4) 3,9 (1,7–9,2) 2,9 (0,9–9,4) 4,2 (1,3–13,6)
Lacey <i>et al.</i> , 2007	73211	1 14 20	Ретроспективное когортное	≥ 20	≤ 1 2–4 > 5	0,12 (0,02–1,01) 0,92 (0,61–1,85) 0,67 (0,53–1,36)
Doherty <i>et al.</i> , 2007	1038 / 1453	14 11 27	Ретроспективное «случай — контроль»	≥ 25	< 3 3–6 ≥ 6	0,45 (0,23–0,88) 0,51 (0,24–1,1) 0,77 (0,45–1,3)
Razavi <i>et al.</i> , 2010	311 / 570	44 27 47	Ретроспективное «случай — контроль», когортное	≥ 25	< 5 5–9 10+	0,86 (0,55–1,35) 0,81 (0,48–1,37) 2,05 (1,27–3,30)

цинских компенсаций и затем для рака матки с помощью Финского реестра рака. Риски были сопоставлены с рисками той же возрастной популяции в трех когортных исследованиях. Когортное исследование закончилось в 2006 году и выявило в общей сложности 1364 случая рака эндометрия из 224015 женщин, принимавших ЕРТ. Последующее наблюдение продолжалось до конца 2008 года в других когортных исследованиях и насчитывало 243857 женщин, использовавших ЕРТ препараты, из которых 192 женщины имели предраковые поражения шейки матки, 97 женщин — рак шейки матки и 76 — женщин саркомы матки (45 — лейомиосаркому, 24 — стромальные саркомы и 7 — другие саркомы) [26].

Помимо оценки эстроген-прогестагенных препаратов, было проведено другое исследование с использованием модели «случай — контроль» с участием женщин, получавших тиболон. Были сопоставлены результаты 7261 женщин с раком

эндометрия, использовавших ЕРТ или тиболон в 1995–2007 годах с группой контроля (19490 женщин). Женщины с гистерэктомией были исключены из контрольной группы. Результаты были скорректированы с учетом паритета и возраста без учета индекса массы тела, сахарного диабета или социально-экономического статуса.

В когортном исследовании частота рака эндометрия была выше среди пользователей ЕРТ в циклическом режиме после 5 лет использования (стандартизованный коэффициент заболеваемости [SIR]: 1,69, доверительный интервал 95% [ДИ]: 1,43–1,96), когда прогестаген добавляли ежемесячно, риск удваивался до 3,76 (2,90–4,79), когда прогестаген добавляли через 3 месяца приема эстрогенов. В исследовании «случай — контроль» при циклическом режиме ЕРТ повышенный риск установлен только после 10 лет использования (отношение шансов [OR]: 1,38; 1,15–1,66), но пролонгированный циклический

режим ЕРТ был связан с повышенным риском уже после 5 лет использования (1,63; 1,12–2,38). Использование тиболона не оказывало влияния на риск развития рака эндометрия, но количество женщин (n = 19) было небольшим. Напротив, использование непрерывных комбинированных пользователей ЕРТ сопровождалось снижением риска развития рака эндометрия с 3 лет (SIR: 0,24–0,06–0,60). Аналогичное снижение риска для рака эндометрия наблюдалось также у женщин, использующих непрерывный комбинированный ЕРТ или эстрадиол плюс левоноргестрел, высвобождающий внутриматочную систему в исследовании «случай — контроль»; коэффициенты шансов составляли 0,57 (0,37–0,88) и 0,16 (0,37–0,68) соответственно [31].

В когортном исследовании рак эндометрия у женщин, использующих ежемесячный циклический режим ЕРТ, чаще всего диагностировали на локализованной стадии, чем рак эндометрия в целом. Наиболее распро-

Таблица 2
Влияние тиболона на риск развития рака эндометрия у женщин в постменопаузе [33, 34, 35, 36].

Исследование	Объем исследования	Рак эндометрия, случаев	Возраст	Длительность применения, лет	Дизайн исследования	Относительный риск (95% CI)
de Vries <i>et al.</i> 2005	4995	43	40–74	7,1	Когортное, гнездовое исследование («случай — контроль»)	1,54 (1,03–2,32)
Beral <i>et al.</i> 2005	28000	86	В среднем 58	В среднем 5,2	Проспективное когортное	1,79 (1,43–2,25)
Langer <i>et al.</i> 2006	866	2	45–79	3	Тиболон (2,5 мг/д.) по сравнению с постоянным Е/МРА (0,625 + 2,50 мг/д.)	Схожая безопасность эндометрия
Archer <i>et al.</i> 2007	3224	0	45–65	2	Тиболон (1,25 или 2,5 мг/д.) по сравнению с постоянным Е/МРА (0,625 + 2,500 мг/д.)	Схожая безопасность эндометрия
Ettinger <i>et al.</i> 2008	3519	4	60–85	3	Тиболон (1,25 мг/д.) по сравнению с плацебо	Незначительное увеличение риска рака эндометрия

страненные пероральные прогестагены в составе ЕРТ в Финляндии (ацетат норэтистерона, медроксипрогестерона ацетат и дидрогестерон) не выявили существенных различий в эффектах на эндометрий. Трансдермальные и пероральные пути введения показали сходные риски для ежемесячного циклического режима ЕРТ, включая эстрадиол и ацетат норэтистерона. Однако в проспективном когортном исследовании EPIC отмечено больше случаев рака эндометрия при применении циклической комбинированной МГТ, включающей эстрадиол / микро-низированный прогестерон: HR 2,42 (95% CI: 1,53–3,83) [37]. В ряде рекомендаций (в частности, NAMS-2017) МП менее предпочтителен для пероральной МГТ.

Риск саркомы матки не увеличился при использовании ЕРТ менее 5 лет. Использование ЕРТ в течение 5–10 и более лет связано с повышенным риском развития саркомы матки (SIR 2,02, 1,36–2,91 и 3,01, 1,30–5,93); риски были самыми высокими для лейомиосаркомы. Режим ЕРТ существенно не повлиял на эти риски (табл. 1) [26, 32].

Эффект эндометрия у пользователей тиболона противоречив (табл. 2). Три рандомизированных плацебо-контролируемых исследования кости оценили безопасность эндометрия как вторичную конечную точку, а тиболон в суточных дозах 1,25 и 2,50 мг до 3 лет не ассоциировался с какими-либо изменениями риска рака эндометрия [33, 34, 35, 46].

Рекомендации IMS 2016 года по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии. Безопасность эндометрия и кровотечение [23]

Ключевые моменты

- Кровотечение в постменопаузе — это «рак эндометрия, пока не доказано обратное», хотя лишь 1–14% таких пациенток действительно будут иметь рак [A].
- Первым методом исследования является слепой отбор проб эндометрия. Слепая биопсия эндометрия приемлема для начального обследования, но надежна только в тех случаях, когда рак занимает более 50% поверхности эндометрия [B].
- Терапия эстрогенами у женщин с маткой в зависимости от дозы и длительности связана с повышенным риском развития рака эндометрия [A].
- Защита эндометрия требует адекватной дозы и длительности приема прогестагена [A].
- Адекватными дозами микро-низированного прогестерона, по-видимому, являются 200 мг в сутки в течение 10–14 дней при циклическом режиме и 100 мг в сутки при непрерывном комбинированном режиме, когда доза эстрадиола составляет 2 мг / 50 мкг и менее [B].
- Более высокие дозы прогестогена могут потребоваться для

более высоких доз эстрадиола или у женщин с высоким ИМТ [B] [23].

В 2017 году опубликованы рекомендации Северо-Американской ассоциации по менопаузе, в которых сказано, что [29]:

- риски развития гиперплазии эндометрия различались по режиму, продолжительности и типу прогестинов;
- длительное использование циклического комбинированного режима гормональной терапии было достоверно связано с риском развития гиперплазии эндометрия (HR: 1,52; 95% ДИ: 1,00–2,29), тогда как использование непрерывного комбинированного лечения не связано с риском (HR: 0,2; 95% ДИ: 0,08–0,77);
- показатель риска также варьировал в зависимости от типа прогестиновой составляющей: препараты, содержащие микро-низированный прогестерон, связаны с повышенным риском, тогда как те, которые содержали производные прогестерона или производные тестостерона, не связаны с риском;
- высказано предположение, что использование прогестерона вагинально может быть ценным за счет снижения уровня прогестерона в системном кровотоке, влияющего на молочную железу, при этом оказывая большую защиту эндометрия. После цикличе-

ского введения вагинально 300 мг в день микронизированный прогестерон индуцирует полную секреторную трансформацию эндометрия у женщин в пременопаузе, тогда как при непрерывном режиме в дозе 100 мг в день (наряду с Е 25 мкг пластырем) не было случаев гиперплазии эндометрия, и у некоторых пациенток развивалась вагинальная атрофия;

- прогестинсодержащие ЛНГ-ВМС могут быть использованы для профилактики гиперплазии эндометрия с минимальными системными эффектами [29].

В журнале *Maturitas* (2016) был опубликован систематический обзор, целью которого было исследование безопасности в отношении риска рака эндометрия комбинации различных схем МГТ. В данный обзор было включено 28 исследований из баз PubMed, EMBASE, Cochrane Library. Наиболее интересные данные были получены в отношении микронизированного прогестерона. Было показано, что микронизированный прогестерон значительно повышал риск рака эндометрия, Тиболон также в большинстве исследований демонстрировал повышенный риск РЭ при его применении. Были получены выводы о высокой безопасности в отношении риска РЭ непрерывной комбинированной МГТ при условии неиспользования микронизированного прогестерона. В отношении монотерапии эстрогенами было опровергнуто мнение о безопасности интравагинальных форм по сравнению с пероральными в отношении РЭ.

На основании полученных данных систематического обзора были сделаны выводы.

- 1) Применение эстрадиола в монотерапии связано с повышенным риском (ОР: 2,3) по сравнению с не принимающими терапию (95 % ДИ: 2,1–2,5), значительно повышается риск при использовании эстрадиола в течение более 10 лет (ОР: 9,5), при этом риск оставался повышенным через пять лет и более после прекращения использования эстрадиола (ОР: 2,3).

- 2) Существующее представление, что интравагинальные формы эстрогенов ассоциированы с меньшим риском, подвергнуты сомнению в некоторых исследованиях, показывая также увеличение риска (ОР: 1,96; 95 % ДИ: 1,77–2,17).

- 3) Непрерывная комбинированная терапия показала лучшую защиту эндометрия, чем циклическая МГТ, при этом даже снижая риск РЭ. Кроме того, есть данные, подтверждающие снижение риска РЭ при непрерывной комбинированной МГТ по сравнению с группой плацебо.

- 4) Микронизированный прогестерон ассоциирован с повышением риска РЭ, при этом даже при непрерывном применении микронизированного прогестогена не обеспечивается достаточной защиты эндометрия [38].

В обзоре 2018 года, опубликованном в журнале *Climacteric*, сделаны выводы, что препаратами первой линии МГТ должны быть предложены комбинации с дидрогестероном или микронизированным прогестероном, учитывая благоприятное влияние на метаболизм и снижение риска венозного тромбоза и рака груди, однако микронизированный прогестерон может быть менее эффективен в отношении защиты эндометрия по сравнению с другими гестагенами [39].

МГТ и рецидив рака эндометрия

Исследования у женщин с симптомами дефицита эстрогенов, использующих МГТ после лечения рака эндометрия, не показали повышения риска рецидива или снижения выживаемости после оперативного лечения. Мета-анализ, включающий 900 пациенток, принимающих МГТ и 1100 пациенток контрольной группы, показал, что МГТ (эстраген + гестаген) оказывает защитный эффект от рецидива рака эндометрия (ОР: 0,23; 95 % CI: 0,08–0,66), в то время как монотерапия эстрогена не показала аналогичный эффект (ОР: 0,35; 95 % CI: 0,06–2,10). МГТ начиналась через 1–60 месяцев.

В большинстве случаев через 1–60 месяцев после операции по поводу рака эндометрия, но в большинстве случаев начиналось через 3–12 месяцев после лечения. [40].

Абсолютным противопоказанием к назначению МГТ после радикальной операции является эндометриальная саркома.

МГТ после лечения рака эндометрия

Текущие данные, включая мета-анализ, основанные в основном на ретроспективных исследованиях и одном РКИ, свидетельствуют о том, что рецидив и показатели смертности аналогичны для женщин, которые лечились на ранних стадиях, с низким риском развития рака эндометрия (I класс и II класс, эндометриодные подтипы с отрицательным сродством к рецепторам эстрогенов и прогестерона), получавших или нет МГТ [29].

Использование МГТ может рассматриваться у женщин после хирургического лечения рака эндометрия на ранней стадии (низкий риск), если другие варианты неэффективны. Особенно это касается женщин с ранней хирургической менопаузой, которые подвергаются более высокому риску последствий для здоровья, связанных с дефицитом эстрогена. Негормональная терапия рекомендуется женщинам с более тяжелыми формами рака (эндометриальные саркомы III–IV стадии) или с повышенным риском рака эндометрия [29].

Основываясь на полученных данных обзора 2019 года в журнале *Pathology & Oncology Research*, был сделан вывод, что выживаемость в группах пациенток, перенесших рак эндометрия и принимающих МГТ была выше, чем у пациенток, не использующих МГТ после перенесенного РЭ [41].

МГТ и рак яичников

Проведенное в США клиническое исследование WHI (Инициатива во имя здоровья женщин) является единственным рандомизированным контролируемым исследованием, изучавшим влияние МГТ на риск развития рака яичников у женщин

в пери- и постменопаузе. Согласно полученным результатам, у женщин, получавших комбинированный режим МГТ, увеличение риска не выявлено. В то время как длительное использование МГТ (более 8 лет) может повышать риск развития рака яичников, причем при монотерапии эстрогенами у женщин с маткой риск еще выше. В рекомендациях IMS говорится: «... длительная монотерапия эстрогенами может быть связана с незначительным дополнительным риском развития рака яичников, составляющим 0,7 на 1 000 женщин в течение 5 лет приема, при этом влияние комбинированного режима терапии значительно ниже, если таковое вообще имеется» [12].

В феврале 2015 года в журнале The Lancet опубликован мета-анализ, проведенный V. Beral и соавт. [7, 8], в результате которого было сделано заключение, что даже кратковременное использование МГТ (менее 5 лет) связано с повышением рака яичников. Авторы рассмотрели индивидуальные данные пациенток, полученные в 52 эпидемиологических исследованиях, при этом в главный анализ были включены данные проспективных исследований. В течение проспективного наблюдения у 12 110 женщин в постменопаузе, из которых 55 % (6601) применяли МГТ, развился рак яичников. У тех женщин, которые получали МГТ на момент исследования, повышение риска отмечалось при использовании ее в течение менее 5 лет (ОР: 1,43; 95 % ДИ: 1,31–1,56; $p < 0,0001$). Риск значимо повышался также у тех женщин, которые применяли МГТ недавно (длительность лечения была различной, но оно было приостановлено не менее чем за 5 лет перед постановкой диагноза) (ОР 1,23; 95 % ДИ: 1,09–1,37; $p = 0,0006$). Риск рака снижался по мере увеличения промежутка времени с момента отмены МГТ, хотя у принимавших ее по крайней мере в течение 5 лет женщин (средняя продолжительность приема 9 лет) и потом прекративших прием повышение риска оставалось статистически значимым в течение более 5 лет (средняя продолжительность с момента последнего использования 10 лет) (ОР: 1,10;

95 % ДИ: 1,01–1,20; $p = 0,02$). При объединении показателей текущих и недавних пользователей МГТ ОР составил 1,37 (95 % ДИ 1,29–1,46; $p < 0,0001$). Выявленный риск был сходным с проспективными исследованиями, выполненными в странах Европы и США с использованием монотерапии эстрогенами и комбинированной МГТ, однако обнаружены различия показателей для четырех основных типов рака яичников (гетерогенность, $p < 0,0001$): четкое повышение риска отмечено только для двух наиболее распространенных типов рака яичников, а именно *серозного* (ОР: 1,53; 95 % ДИ: 1,40–1,66; $p < 0,0001$) и *эндометриоидного* рака яичников (ОР: 1,42; 95 % ДИ: 1,20–1,67; $p < 0,0001$). Возраст женщин на момент начала МГТ не имел значимого влияния. Если признать выявленное повышение риска причинно обусловленным, то у женщин, принимающих МГТ в течение 5 лет, в возрасте около 50 лет может развиться один дополнительный случай рака яичников на 1000 пользователей и в одном дополнительном случае смерти от рака яичников на 1 700 пользователей МГТ. Кроме того, утверждалось, что повышенный риск «вполне может быть в значительной мере или полностью причинным», и это утверждение вызвало значительный общественный резонанс. Тем не менее обоснованность этих данных была поставлена под сомнение по следующим причинам:

- вероятность того, что симптомы еще не диагностированного рака яичников (например, диспареуния, мочевого симптомы) были отнесены к проявлениям менопаузального периода и привели к применению МГТ;
- то есть рак яичников вызвал текущее или предшествовавшее применение МГТ, а не наоборот;
- вероятность того, что пациентки с раком, получавшие МГТ, реже выбывали из последующего наблюдения, чем пациентки без рака;
- включение в мета-анализ неизвестного количества женщин с удаленными яичниками, которые не имели риска;

- отсутствие информации относительно наличия в анамнезе гистерэктомии у 66 % женщин;
- сомнительная классификация гистологических подтипов рака яичников;
- низкие абсолютные величины взаимосвязи, для которых было невозможно провести различие между систематической ошибкой и причинно-следственной связью;
- невозможность оценить влияние дозы;
- отсутствие влияния продолжительности;
- противоречивые результаты в 52 исследованиях;
- отсутствие экспериментальных данных в поддержку того, что МГТ вызывает канцерогенез яичников.

Опубликованные расчеты показателя риска были поставлены под сомнение. В комментариях относительно рака яичников и МГТ А. Gomhel и Н. Burger подсчитали, что у женщин в возрасте 50–54 лет абсолютный риск равен примерно 1 на 10 тысяч женщин в год с исходной частотой 1,2 на 1 тысячу за 5 лет и абсолютным приращением 0,55 на 1000 за 5 лет [23]. Для окончательного утверждения относительно риска рака яичников необходимы дополнительные данные хорошего качества.

Ключевое положение: на основании существующих в настоящее время данных взаимосвязь между МГТ и раком яичников остается неизвестной [23].

И поэтому пересмотр клинических практических рекомендаций не является обоснованным [11]. Женщинам, оперированным по поводу рака яичников (кроме гранулезоклеточной опухоли), МГТ не противопоказана.

МГТ повышает риск рака яичников? [29]

Мета-анализ (в основном когортные исследования) не выявил увеличения риска рецидива или смертности у женщин, получавших МГТ после лечения рака яичников.

Была высказана озабоченность относительно влияния МГТ на опухоли, которые, вероятно, содержат ER, такие

как низкодифференцированные серозные карциномы и стромальные злокачественные опухоли половых путей, а также клетки овариальной гранулезы и овариальные опухоли Sertoli-Leydig, но данные очень ограничены.

Ключевые моменты

Если существует связь между МГТ и раком яичников, абсолютный риск, вероятно, будет редким (менее 1/1000) или очень редким (менее 0,01/1000) и, вероятно, зависит от длительной продолжительности использования.

Ограниченные наблюдательные данные не обнаружили повышенного риска рака яичников у женщин с семейным анамнезом или BRCA-мутации, которые используют комбинированный (ЕРТ) режим МГТ.

В WHI, единственном рандомизированном исследовании на сегодняшний день, где изучалось влияние МГТ на риск развития рака яичников, СЕЕ + МРА не оказывал существенного эффекта на распространенность рака яичников в сравнении с группой плацебо после активной терапии в течение 5,6 года и наблюдения 13 лет [29].

МГТ и рак шейки матки

Рак шейки матки — это четвертый из наиболее часто встречающихся видов рака в мире у женщин и седьмой наиболее часто встречающийся рак в целом, при этом в 2002 году было диагностировано более 527 тысяч новых случаев. Показатели заболеваемости раком шейки матки самые высокие в Восточной Африке и самые низкие — в Западной Азии, Австралии, Новой Зеландии и Северной Америке [24]. В западных странах пик заболеваемости раком шейки матки приходится на возраст 30–35 лет, после чего она неуклонно снижается до второго пика заболеваемости в пожилом возрасте. Национальные программы скрининга во многих развитых странах привели к значительному уменьшению показателей заболеваемости и, в частности, заболеваемость среди женщин старше 45 лет значительно снизилась с середины 1970-х годов [24]. Шейка матки — часть женского репродуктивного тракта, которая весьма чувствительна к эстрогенам. Однако роль

эстрогенов в развитии рака шейки матки, который тесно связан с ВПЧ-инфекцией, до настоящего времени плохо понят.

Исследований, изучавших взаимосвязь между МГТ и раком шейки матки, крайне мало, более того, их статистическая значимость недостаточна [15]. Известно, что основным патогенетическим механизмом развития рака шейки матки является ВПЧ-инфекция, которая может прогрессировать в период менопаузального перехода [16, 17].

Изучение корреляции между МГТ и риском рака шейки матки было затруднено в гораздо большей степени, чем оценка гормональных контрацептивов по двум основным причинам: во-первых, МГТ используется преимущественно в богатых странах, где риск рака шейки матки был значительно снижен с помощью проведения цитологического скрининга, и, во-вторых, использующие МГТ имеют большую склонность обследоваться интенсивнее, чем не использующие ее.

В публикациях, посвященных данной проблеме, представлены в основном результаты влияния МГТ на цитологические показатели ВПЧ-инфекции в цервикальных мазках. В одном из них при кратковременном применении монотерапии эстрогенами выявлена тенденция к снижению риска развития рака шейки матки (OR: 0,5; 95 % CI: 0,3–0,8) [18]. К сожалению, статус или тип ВПЧ рак шейки матки в этом исследовании не был известен.

В исследовании, проведенном Smith E. M. и соавт. [19], использование комбинированного режима МГТ (ЕРТ-эстроген + прогестоген) не выявлено повышения роста показателей ВПЧ-инфекции. Аналогичные результаты получены в РКИ, в которых 2561 женщина принимали непрерывный комбинированный режим МГТ в течение двух лет: ЕРТ не влияла на частоту цитологических аномалий в мазках (relative hazard: 1,36; CI: 0,93–1,99) [20].

В клиническом испытании WHI с участием 15733 женщины в постменопаузе (возраст: 50–79 лет), использование непрерывного режима СЕЕ/

МПА было ассоциировано с более высокой частотой новых цитологических отклонений в цервикальных мазках (HR: 1,4; 95 % CI: 1,2–1,6). Однако возникновение высококодифференцированных сквамозных интраэпителиальных поражений клеток (n = 54) или инвазивного рака (n = 10) не увеличивалось при лечении в среднем в течение 5,6 года [17].

Lacey J. V. и соавт. [21] проанализированы результаты использования комбинированного режима МГТ и риска для рака шейки матки различных типов. Авторами установлена тенденция к увеличению риска аденокарциномы шейки матки (n = 13) (OR: 2,1, 95 % CI: 0,954) и тенденция к снижению риска плоскоклеточного рака шейки матки (n = 7) (OR: 0,85; 95 % CI: 0,34–2,1).

Аналогичные результаты получены и другими учеными: использование ЕРТ связано с уменьшением риска (66 %) плоскоклеточного рака и повышенным риском (83 %) аденокарциномы шейки матки после 5 лет использования. Эти результаты предполагают, что использование ЕРТ может замедлить прогрессирование поражения CIN в плоскоклеточный рак, тогда как аденокарцинома ввиду наличия чувствительных к гормонам железистых клеток, напротив, может быть простимулирована использованием ЕРТ. Авторами установлено, что в мазках из цервикального канала предраковые заболевания и плоскоклеточный рак можно обнаружить более точно, чем аденокарциному шейки матки [22].

Вместе с тем в когортных исследованиях не выявлено увеличения риска рака шейки матки на фоне МГТ. Результаты ранее цитируемого исследования (WHI) также не выявили риска развития рака шейки матки на фоне МГТ. Несмотря на то что в исследованиях была показана взаимосвязь между использованием комбинированных оральных контрацептивов и раком шейки матки, никакой связи между раком шейки матки и МГТ не установлено. Таким образом, риск рака шейки матки при использовании МГТ не повышен. Поскольку плоскоклеточный рак и дисплазия шейки матки не явля-

ются эстрогензависимыми заболеваниями, МГТ не противопоказана при наличии этих заболеваний в анамнезе. МГТ не противопоказана после лечения плоскоклеточного рака шейки матки или аденокарциномы шейки матки [9, 10].

Единственные относительно объективные данные, касающиеся применения МГТ и рака шейки матки и предраковых поражений получены, таким образом, в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: WHI и исследовании влияния на сердце эстроген-прогестагенной заместительной терапии (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study — HERS). В исследовании WHI (группа комбинированной терапии) цитологические результаты оценивались в течение 6-летнего периода последующего наблюдения, при этом годовой показатель выявления цитологических отклонений был значимо выше в группе МГТ, чем в группе плацебо (ОШ: 1,4; 95 % ДИ: 1,2–1,6), но не выявлено различий в частоте выявления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени, которые были бы сравнимы с цервикальной интраэпителиальной неоплазией 2/3 и раком шейки матки [17]. Недостаточно высокая частота выявления цитологических отклонений (ОШ: 1,4; 95 % ДИ: 0,9–2,0) выявлена в исследовании HERS среди женщин группы МГТ, но так же, как и в исследовании WHI, риск рака шейки матки не был повышен [20]. Любая связь между применением МГТ и аденокарциномой шейки матки остается неясной. Недавно в ретроспективном регистрационном исследовании, проведенном в Финляндии среди женщин в постменопаузе ($n = 243\,857$), которые в течение 5 лет принимали МГТ, было выявлено, что частота предраковых поражений шейки матки у всех пользователей ЕРТ не отличалась от таковой у фоновой популяции, но риск развития плоскоклеточной карциномы снижался (SIR: 0,41; 0,28–0,58), а аденокарциномы увеличился (1,31; 1,01–1,67). Когда использование ЕРТ превышало 5 лет, риск развития плоскоклеточной карциномы показал

тенденцию к дальнейшему снижению 0,34 (95 % ДИ: 0,16–0,65), а риск развития аденокарциномы показал тенденцию к увеличению 1,83 (95 % ДИ: 1,24–2,59) [26].

Ключевые положения

В рандомизированных контролируемых исследованиях WHI и в исследовании HERS не было увеличения риска рака шейки матки при применении МГТ. Долгосрочные когортные исследования не выявили повышения риска рака шейки матки при применении МГТ [23, 25].

Эндометриоз после менопаузы [30]

При полном истощении овариального резерва у женщин в постменопаузе возникновение или прогрессирование постменопаузальных поражений эндометриоза может быть связано с экстраовариальной секрецией эстрогена и жировой тканью, которая становится основной эстрогенпродуцирующей тканью после менопаузы. Женщинам в постменопаузе с симптомным эндометриозом необходимо хирургическое лечение из-за риска развития злокачественных новообразований.

Исследования, опубликованные R. Matorras и L. Fedele, являются единственными рандомизированными исследованиями, опубликованными по теме МГТ у женщин с эндометриозом. Результаты этих двух исследований были впоследствии обобщены в Кохрановском обзоре, в котором авторы пришли к выводу, что МГТ может увеличить риск симптомов эндометриоза и рецидив заболевания после хирургически вызванной менопаузы. Однако текущих данных недостаточно для обоснования отказа от назначения МГТ для купирования симптомов у женщин с хирургической менопаузой.

В настоящее время недостаточно данных для подтверждения вывода об оптимальной МГТ для женщин с эндометриозом. Вопрос злокачественной трансформации эндометриоза в ответ на МГТ у женщин с эндометриозом в анамнезе остается без ответа и требует долгосрочного исследования для оценки риска неблагоприятного исхода [30].

Рак молочной железы

В исследовании *in vitro* было показано, что влияние на культуру клеток рака молочной железы зависит от вида гестагена. Было продемонстрировано, что комбинации эстроген + медроксипрогестерон, эстроген + диеногест оказывают пролиферативное действие, в то время как комбинация эстраген + дигидродидрогестерон (основной метаболит дидрогестерона) и тиболон индуцируют апоптоз, то есть потенциально могут оказывать профилактирующее действие на рак молочной железы. Комбинация эстроген + прогестерон не оказывала действие как на пролиферацию, так и на апоптоз [42].

В крупном европейском наблюдательном исследовании сделали вывод, что дидрогестерон или микронизированный прогестерон, применяемые совместно с пероральным или трансдермальным эстрадиолом, могут быть связаны с лучшим профилем безопасности в отношении рака молочной железы, чем синтетические прогестагены [43].

В регистрационном исследовании, проведенном в Финляндии, сообщалось об отсутствии повышения риска при применении дидрогестерона после по меньшей мере 5 лет терапии по сравнению с синтетическими прогестагенами, применение которых было связано с небольшим повышением риска [44].

Большое проспективное когортное французское исследование показало, что при использовании микронизированного прогестерона и дидрогестерона в составе комбинированной МГТ риск рака молочной железы не повышается. При использовании других прогестагенов отмечено повышение риска рака [43].

В исследовании, где проводился анализ «случай — контроль», на данных базы общей врачебной практики Великобритании ($n = 69\,412$) было продемонстрировано, что применение комбинации эстрадиол + дидрогестерон в течение нескольких месяцев или лет не связано с увеличением риска рака молочной железы по сравнению с отсутствием МГТ и риск значительно ниже по сравнению с использованием других видов МГТ (RR: 0,76; 95 % CI: 0,56–1,05) [45].

Ключевые положения IMS 2016

- Риск рака молочной железы у женщин старше 50 лет, получающих МГТ, представляет собой сложную проблему.
- Повышение риска рака молочной железы связано главным образом с добавлением синтетического прогестагена к эстрогенной терапии (непрерывный комбинированный режим ККЭ + МПА) и зависит от ее длительности [B].
- Риск может быть ниже при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона, чем при использовании синтетических гестагенов [C].
- Риск рака молочной железы, связанный с проведением МГТ, невелик и неуклонно снижается после ее прекращения [B].
- До назначения МГТ следует оценить риск рака молочной железы [D].
- Возможно увеличенный риск рака молочной железы, связанный с МГТ, может быть частично уменьшен путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском, включая низкую плотность молочных желез, а также путем образования по вопросам превентивных мер, направленных на коррекцию образа жизни (снижение массы тела, приема алкоголя и увеличение физической активности) [D].
- У женщин, принимающих МГТ, в случае высокой плотности молочных желез следует проводить ежегодную маммографию [D].

Заключение

Риск возникновения гиперплазии с прогрессированием в рак эндометрия увеличивается только у женщин с интактной маткой, использующих монотерапию эстрогенами в течение длительного времени. С целью снижения риска развития гиперплазии эндометрия женщинам с интактной маткой рекомендуется назначение комбинированного режима МГТ (эстроген + прогестоген). При этом использование микронизированного прогестерона с этой целью менее предпочтительно, так как он продемонстрировал недостаточную защиту эндометрия даже при

непрерывном режиме применения. Тот факт, что низкие дозы эстрогенов связаны с увеличением риска развития гиперплазии эндометрия по сравнению с плацебо при длительности приема в течение одного года, не подтвержден крупными рандомизированными исследованиями. Есть весомые причины для использования низких доз гормонов с целью облегчения симптомов МС [5, 6]. Во-первых, женщинам, возможно, потребуется принимать МГТ в течение длительного времени, так как средняя продолжительность симптомов менопаузального синдрома в настоящее время считается 4–5 лет [4]. Во-вторых, существует вероятность, что длительное использование комбинированного режима МГТ (эстроген + прогестаген) несколько повышает риск развития рака молочной железы. Однако нужно учитывать влияние на повышение риска рака молочной железы в зависимости от гестагенового компонента. По ряду исследований приоритетнее использование комбинации эстрадиол + прогестерон или эстрадиол + дидрогестерон в силу более низкого риска и, возможно, потенциального профилактирующего действия. При этом риск развития рака эндометрия, яичников и шейки матки был ниже при применении связки эстроген + дидрогестерон по сравнению с другими препаратами МГТ [45]. При этом важным является использование комбинации самой низкой возможной дозы эстрогена и прогестагена. В этой ситуации данный обзор поможет врачам назначать низкодозированные препараты МГТ не только для купирования симптомов МС [5]. Влияние трансдермальной и внутриматочной доставки гормонов на риск развития опухолевых новообразований в органах репродуктивной системы требует дальнейшего изучения.

Менопаузальные симптомы часто встречаются в более раннем возрасте у женщин с онкологическими заболеваниями и могут быть более тяжелыми, чем при естественной менопаузе; они могут быть самыми стойкими и тревожными последствиями рака. Системная менопа-

узальная гормональная терапия является наиболее эффективным методом лечения симптомов менопаузы, но она не подходит для всех пациентов после рака — там, где это неприемлемо, доступны альтернативные эффективные негормональные методы лечения. Эффективные фармакологические средства, доступные для лечения вазомоторных симптомов, включают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, клонидин и габапентин. Все больше появляется доказательств, подтверждающих когнитивную поведенческую терапию для лечения вазомоторных симптомов, в самопомощи или в группах. Вагинальную атрофию можно лечить вагинальным (местным) эстрогеном с минимальной системной абсорбцией; вагинальные смазки могут помочь при влагалищной сухости и диспареунии, с некоторыми доказательствами, свидетельствующими о том, что продукты на основе силикона могут быть более эффективными, чем на водной основе. Метаболизм костной ткани может нарушиться у женщин в постменопаузе с раком или у лиц, перенесших рак, особенно у женщин с менопаузой, связанной с лечением, или у женщин, получающих антиэстрогенную терапию, что требует лечения не только симптомов менопаузы, но и назначения антирезорбтивных средств. Врачам следует обсуждать с пациентами проблемы, возникающие после лечения рака, и рассматривать возможные варианты их коррекции [27].

Список литературы

1. Furness S., Roberts H., Marjoribanks J., Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst. Rev. Art.* 2012; 8DOI: dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000402.pub4.
2. Roberts, H., Hickey, M., Lethaby, A. A. *Cochrane review summary. Maturitas.* 2014; 77: 4–6.
3. Soules, M.R., Sherman, S., Parrott, E. *Executive summary: Stages of Reproductive Ageing Workshop (STRAW).* *Fertil Steril.* 2001; 76: 874–878.
4. Writing. Group for the PEPI trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women.

- The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *J Am Med Assoc.* 1996; 275: 370–375.
5. Politi M.C., Schleinitz M.D., Col, N.F. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Inter Med.* 2008; 23: 1507–1513.
 6. Peeyananjarassri K., Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomised clinical trials. *Climacteric.* 2005; 8: 13–23.
 7. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015; Feb 12. Epub ahead of print.
 8. Beral V., Reeves G., Green J., Bull D. for the Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2007; 369: 1703–10.
 9. The 2012 Hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012 Mar; 19 (3): 257–71.
 10. IMS recommendations. Panay N., Hamoda H., Arya R., Savvas M. *Menopause Int.* 2013; 19 (2), 59–68.
 11. Davis S.R., Baber R.J. *Nature Reviews, Endocrinology*; 2015 advanced on line publication.
 12. de Villiers T.J., A. Pines, N. Panay, M. Gambacciani, D.F. Archer, R.J. Baber, S.R. Davis, A. A. Gompel, V. W. Henderson, R. Langer, R. A. Lobo, G. Plu-Bureau, D. W. Sturdee. Update 2013 IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013; 16: 316–337.
 13. de Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J., Hall J.E., Lobo R.A., Pierroz D.D., Rees M. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric.* 2013; 16: 203–204.
 14. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста Клинические рекомендации: протоколы. Под ред. Сухих Г.Т., Сметник В.П. М., 2015, 49 с.
 15. International Agency for Research on Cancer. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007; 91: 1–528.
 16. Burchell A.N., Winer R.L., de Sanjose S., Franco E.L. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine.* 2006; 24: 52–61.
 17. Yasmeen S., Romano P.S., Pettinger M., Johnson S.R., Hubbell F.A., Lane D.S., Hendrix S.L. Incidence of Cervical cytological abnormalities with aging in the women's health initiative. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 410–9.
 18. Parazzini F., La Vecchia C., Negri E., Franceschi S., Moroni S., Chatenoud L., Bolis G. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ* 1997; 315: 85–8.
 19. Smith E.M., Levy B.T., Rittchie J.M., Jia J., Wang D., Haugen T.H., Turek L.P. Is use of hormone replacement therapy associated with increased detection of human papillomavirus and potential risk of HPV-related genital cancers? *European Journal of Cancer Prevention* 2002; 11: 295–305.
 20. Sawaya G.F., Grady D., Kerlikwske K., La Valleur J., Barnabei V.M., Bass K., Snyder T.E., Picar J.H., Agarwal S.K., Mandelblatt J. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: The heart and estrogen/progestagen replacement study (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 133: 942–50.
 21. Lacey J.V. Jr, Brinton L.A., Barnes W.A., Gravitt P.E., Greenberg M.D., Hadjimichael O.C., McGowan L., Mortel R., Schwartz P.E., Kurman R.J., Hildesheim A. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 129–54.
 22. Dahlstrom L.A., Ylitalo N., Sundstrom K., Palmgren J., Ploner A., Eloranta S., Sanjeevi C.B., Andersson S., Rohan T., Dillner J., Adami H.-O., Sparen P. Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2010; 127: 1923–30.
 23. Baber R.J., Panay N., Fenton A., de Villiers T.J., Davis S.R., Pines A., Gompel A. А. Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии. *Climacteric.* 2016; 19: 2, 109–150.
 24. www.cancerresearch.org/cancer-info/cervix/incidence [section reviewed 11/06/2014].
 25. Marsden J., Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23: 87–107.
 26. Jaakkola S., Pukkala E., Lyytinen H.K., Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer.* 2012; 131: E537–43.
 27. Marino J.L., McNamara H.C., Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer: an evidence-based approach for primary care. *Med J Aust* 2018; 208: 127–32.
 28. Menopause Update, *Endocr Pract.* 2017; 23 (No. 7) 875.
 29. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. 2017. Vol. 24, No. 7, pp. 728–753.
 30. Streuli I., Gaitzsch H., Wenger J.-M., Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition *Climacteric.* 2017, vol. 20; 2: 138–143.
 31. Jaakkola S., Lyytinen H.K., Dyba T., Ylikorkala O., Pukkala E. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case-control study. *International Journal of Cancer* 2011; 128: 1644–51.
 32. Jaakkola S., Lyytinen H.K., Pukkala E., Ylikorkala O. Use of estradiol-progestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas. *Gynecologic Oncology* 2011; 122: 260–3.
 33. Archer D.F., Hendrix S., Ferentzy A., Gallagher J.C., Rymer J., Skouby S.O., den Hollander W., Stathopoulos V., Helmond F.A., for the THE-BES study group. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007; 4: 866–78.
 34. Ettinger B., Kenemans P., Johnson S.R., Mol-Arts M., Van Os S., Seifert W., Verweij P.J., Cummings S.R. Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 653–9.
 35. Langer R.D., Landgren B.M., Rymer J., Helmond F.A. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/mexdroxy progesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1320–7.
 36. Beral V., Bull D., Reeves G., Million Women Study C. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2005; 365: 1543–51.
 37. Allen N., Tsilidis K., Key T., et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172: 1394–403.
 38. Allen N., Tsilidis K., Key T., et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172: 1394–403.
 39. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and inmenopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2018 Aug.; 21 (4): 321–325.
 40. Shim S.H., Lee S.J., Kim S.N. (2014) Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 50 (9): 1628–1637.
 41. Deli T., Orosz M., Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors — Review of the Literature. *Pathol. Oncol. Res.* 2019. Jan 8.
 42. Franke H.R., Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. *Maturitas.* 2003. Dec. 10; 46 Suppl. 1: S55–8.
 43. Fournier A. et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 107: 103–11
 44. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113: 65–73
 45. Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric.* 2009 Dec; 12 (6): 514–24.
 46. Christine E, Lokkegaard L., Steinrud Morch L. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int. J. Cancer:* 2018;142, 2435–2440.

Для цитирования. Зайдинова Я.З. Менопаузальная гормонотерапия и онкологические риски органов репродуктивной системы. Обзор литературы // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. — 1 (376). — С. 42–50.



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

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

НАЧАЛО ТЕРАПИИ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

1. СТАРТ

Фемостон® 1

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

Пациентки с естественной менопаузой

Фемостон® 2

Пациентки с ранней менопаузой, хирургической менопаузой или тяжелыми климактерическими симптомами

2. ЧЕРЕЗ 1-3 ГОДА

Фемостон® КОНТИ

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

3. ЧЕРЕЗ 3-5 ЛЕТ

Фемостон® МИНИ

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

НАЧАЛО ТЕРАПИИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

1. СТАРТ

Фемостон® КОНТИ

До возраста не старше 60 лет

2. ЧЕРЕЗ 3-5 ЛЕТ

Фемостон® МИНИ

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



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



ДЕМОСТОН® – **контри регулаторни средства**. ПН140320-01. МНН: Диферон – Эстрадиол. **Лекарствена форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе (не ранее, чем через 12 месяцев после последней менструации); профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов. Противопоказания: беременность и период грудного вскармливания; диагностированные или предполагаемые рак молочной железы; диагностируемые или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия); диагностируемые или предполагаемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома); кровотечения из влагалища несвоей этиологии; нелепечная гиперплазия эндометрия; тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе; острые заболевания печени; тяжелые нарушения функции почек; наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²), заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, транзиторные ишемические атаки, осложненные поражениями клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий; острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени), в том числе хронические опухоли печени (порфирия, пигментный гепатит); повышенная чувствительность к компонентам препарата; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозо-галактозы. Прием препарата Демостон® контри следует прекратить при выявлении противопоказаний или при возникновении следующих состояний: желтуха или нарушение функции печени, неконтролируемой маточным кровотечением, тромбозом или эмболией, обострением хронических заболеваний, развитием побочных эффектов. **Противопоказания:** беременность и период грудного вскармливания. При наличии факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственники I-ой степени родства с раком молочной железы); артериальная гипертензия; доброкачественные опухоли печени; сахарный диабет, как при наличии сосудистых осложнений, так и в случае их отсутствия; холелитиаз; мигрень или сильная головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; остеопороз. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. При возникновении беременности на фоне лечения препаратом Демостон® контри терапия должна быть немедленно прекращена. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь ежедневно, независимо от приема пищи, по одной таблетке один раз в день. Если пациентка пропустила прием таблеток, ее необходимо принять в течение 12 часов после обычного времени приема; в противном случае пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличить вероятность прорывных маточных кровотечений или мажущих кровянистых выделений. **Побочное действие:** головная боль, мигрень, головокружение; депрессия, нервозность; боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм; напряжение/болезненность молочных желез, «мажущие» кровянистые выделения в постменопаузе, метrorрагия, обильное менструальноподобное кровотечение, сухость или отсутствие менструальноподобных кровотечений, акцильные кровянистые выделения, болезненное менструальноподобное кровянистые выделения, боли внизу живота, изменение влагалищной секреции, кандидоз вульвы, вагинальный кандидоз, зуд кожи, крапивница, сыпь, отеки, повышение температуры тела, увеличение веса, изменения в лабораторных исследованиях. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** эстрогенное и гестагенное действие препарата Демостон® контри могут снижаться в следующих случаях: метаболизм эстрогена и гестагена может усиливаться при одновременном приеме с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени (P450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7); противосудорожными (фенобарбитал, карбамазепин, феноитин) и противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирутиаз, эfavirenz); препаратами растительного происхождения, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), могут усилить метаболизм эстрогенов и гестагенов через CYP 450 3A4; ритонавир и нефинавир, хотя и известны как сильные ингибиторы CYP 450 3A4, A5, A7, при одновременном применении с половыми гормонами могут оказывать противоположные эффекты. **Особые указания:** препарат не рекомендуется применять одновременно с пероральными контрацептивами. Прием препарата Демостон® контри следует прекратить при развитии побочных эффектов. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: препарат не оказывает влияния на способность управлять автомобилем, учитывая риск снижения скорости реакции со стороны нервной системы. **Срок годности:** 3 года.

Условия отпуска: по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИТ от 13.10.2016 на основании МНН от 29.09.2016.

 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

Роль преконцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.

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

Role of preconception endothelial dysfunction in development of obstetric complications

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

В статье освещены патогенетические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции и ее роль в возникновении гестационных осложнений. Рассмотрены основные задачи прегравидарной подготовки пациентов с заболеваниями, ассоциированными с эндотелиальной дисфункцией. Подчеркивается актуальность раннего выявления факторов риска гестационных осложнений, обусловленных дисфункцией эндотелия, и описываются методы ее косвенной оценки. Приведен перечень мероприятий, направленных на предотвращение клинической реализации эндотелиальной дисфункции, и описаны возможности ее терапевтической коррекции.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, прегравидарная подготовка, осложнения беременности, преэклампсия, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников, сулодексид.

Summary

The article highlights the pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction formation and its role in the occurrence of gestational complications. The main tasks of the pregravid preparation of patients with diseases associated with endothelial dysfunction are considered. The relevance of early detection of risk factors for gestational complications caused by endothelial dysfunction is emphasized, and methods for its indirect assessment are described. A list of measures aimed at preventing the clinical implementation of endothelial dysfunction is given, and the possibilities of its therapeutic correction are described.

Key words: endothelial dysfunction, pregravid preparation, pregnancy complications, preeclampsia, diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, sulodexide.

Эндотелий — внутренняя выстилка сосудов — выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [1]. Эти функции осуществляются благодаря синтезу большого числа биологически активных веществ, которые условно делятся на четыре группы (табл. 1): 1) факторы, постоянно образующиеся и выделяющиеся из клеток эндотелия (NO, PGI-2); 2) факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся

из него при стимуляции, активации, повреждении (фактор Виллебранда, Р-селектин, t-PA); 3) факторы, синтез которых инициируется при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1); 4) факторы, накапливаемые в самом эндотелии (t-PA) либо являющиеся его мембранными рецепторами (тромбомодулин, рецептор протеина С).

Антитромботическая и антикоагулянтная способности эндотелия преобладают над его прокоагулянтными свойствами. Под действием различных

факторов, например, механической травмы сосуда, воздействия эндотоксинов и других компонентов клеточной стенки бактерий, провоспалительных цитокинов, иммунных комплексов, атерогенных стимулов, гомоцистеина и др. [2], то есть в ответ на повреждение или активацию, в эндотелии меняется (увеличивается или снижается) образование перечисленных выше молекул. Если это изменение ввиду слишком сильного повреждения или недостаточного адаптивного ресурса эндотелия выходит за рамки адекват-

Таблица 1
Основные функции эндотелия и механизмы их осуществления

Функции эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, PGI-2, t-PA, экто-АДФаза, тромбомодулин и др.
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2 и др.
Регуляция адгезии лейкоцитов	Р-селектин, Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и другие молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	Эндотелин, NO, PGI-2 и др.
Регуляция роста сосудов	VEGF, FGFb и другие факторы

Примечание: NO — оксид азота, t-PA — тканевой активатор плазминогена, PAI — ингибитор активатора плазминогена, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии первого типа (CD 54), VCAM-1 — васкулярная молекула адгезии первого типа, PGI-2 — простациклин, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, FGFb — фактор роста фибробластов основной.

ного повреждению ответа, оно определяется как эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальная дисфункция создает прокоагулянтный потенциал на поверхности эндотелия и может повлечь за собой расстройства кровообращения в органах, спровоцировать тяжелые ишемические осложнения, привести к нарушениям свертываемости крови со всеми вытекающими неблагоприятными последствиями.

Эндотелиальная дисфункция не является умозрительным понятием, ее вполне можно измерить [3]. К значимым показателям эндотелиоза относят высокие уровни эндотелина-1, фактора Виллебранда и тромбомодулина, которые синтезируются только сосудистой выстилкой. Ряд маркеров эндотелиальной дисфункции рассматриваются как предикторы клинической манифестации сосудистых осложнений и могут применяться, в частности, в акушерской практике для прогнозирования преэклампсии [4].

Негативная роль эндотелиальной дисфункции во время гестации очевидна, так же как и повышенный риск ее возникновения. Нарушение инвазии трофобласта, возникшее по любой причине, затрудняет физиологическую перестройку спиральных артерий и формирует высокую чувствительность сосудистого русла будущей плаценты к прокоагулянтным изменениям гемодинамики материнского организма, которая сохраняется на протяжении всей беременности. Повреждение синцитиотрофобласта и соответственно дисфункция плаценты возникают в результате нарушения целостности щеточной каймы ворсин хориона [5]. При воздействии на более глубокие структуры оголяется базальный слой и даже строма ворсин хориона / плаценты, обнажается коллаген, что обуславливает высвобождение прокоагулянтов и индукторов агрегации тромбоцитов (тромбоксан A_2 , тканевой фактор и др.), а также активацию фактора XII свертывания крови, инициирующего запуск внутреннего пути коагуляции в межворсинчатом пространстве.

Плацента является мощным сосудистым органом, и любые нарушения кровообращения в ней могут привести к нежелательным исходам беременности: от самопроизвольного выкидыша

до антенатальной гибели плода, патогенетически связанных между собой. У пациенток с угрожающим выкидышем в I и II триместрах беременности было обнаружено повышение активности адгезивных протеинов и адгезии тромбоцитов к коллагену, матриксу эндотелиальной интимы, что можно объяснить компенсаторной реакцией эндотелия на начавшуюся отслойку плодного яйца. Но преодоленная угроза потери беременности может оставить за собой след сосудистых нарушений, и на фоне возникшей дисфункции эндотелия плацентарных сосудов повысится риск развития ассоциированных с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) гестационных осложнений, таких как преэклампсия, синдром задержки роста плода (СЗРП), антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преждевременные роды [6–12].

Первичная эндотелиальная дисфункция сосудов плаценты, если таковая вообще существует, является редким феноменом. Обычно плацентарные нарушения становятся результатом существовавшей до беременности предрасположенности, которую реализует гестационный стресс, причем формирование грозных осложнений второй половины беременности патогенетически связано с неадекватной плацентацией в ранние гестационные сроки [12, 13]. Значение неадекватной плацентации и эндотелиальной дисфункции в начале беременности для развития больших акушерских синдромов объясняет неудачи их профилактики, инициируемой во II триместре беременности [14]. Очевидно, что профилактика преэклампсии, СЗРП и преждевременных родов должна начинаться с преконцепционного периода и включаться в программу прегравидарной подготовки.

Прегравидарная подготовка подразумевает выявление социальных, поведенческих, экологических и медико-биологических факторов риска осложнений беременности и проведение мероприятий по снижению риска путем обучения, консультирования и лечения до наступления беременности [15]. Этот персонализированный комплекс диагностических

и лечебных вмешательств является неотъемлемой частью первичной профилактической помощи женщинам, планирующим зачатие [15, 16].

Группа риска по формированию гестационных осложнений, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, объединяет немалое число заболеваний, среди которых в акушерско-гинекологической практике чаще встречаются синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ожирение, сахарный диабет (СД), хронические воспалительные заболевания почек, аутоиммунные заболевания, а также базовые патофизиологические состояния типа гипергомоцистеинемии.

Очевидно, что в ряду перечисленных патологий наибольшего внимания гинекологов заслуживает СПКЯ по той причине, что ответственность за прегравидарную подготовку таких женщин гинеколог не разделяет с врачами других специальностей. Между тем пациентки с СПКЯ имеют признаки существенных нарушений структуры и функции эндотелия: аномальный диаметр плечевой артерии (базальный и после реактивной гипертермии), аномальную поток-опосредованную дилатацию, утолщение интимы-медиа общих сонных артерий [17]. Концентрации эндотелина-1, PAI-1, VCAM-1, ICAM-1 у больных СПКЯ достоверно повышены по сравнению со здоровыми женщинами сходного возраста и массы тела [18–20]. Эндотелиальная дисфункция, эндотелиальное воспаление, пролиферация эндотелиоцитов и ассоциированные коагуляционные нарушения [21] объясняют повышенный кардиоваскулярный риск, сопровождающий данную эндокринопатию [22] и указывают на высокий риск гестационных осложнений в случае наступления беременности у данной категории больных.

К эндотелиозу у больных СПКЯ приводят множество причин. Самые очевидные из них — гиперандрогенизм и инсулинорезистентность [18]. Эти же патофизиологические феномены вносят вклад в развитие эндотелиальной дисфункции при ожирении и СД. Гиперандрогения характерна не только для СПКЯ, но и для ожирения, особенно висцерального, причем в контексте гиперандрогении

идет речь не только о повышенном биосинтезе, но и об увеличении биологической активности тестостерона. Высокие уровни свободного тестостерона, в свою очередь, являются независимым предиктором эндотелиальной дисфункции [23], возникающей вне ассоциации с объемом или распределением жировой ткани [24].

Инсулинорезистентность представляет основной патогенетический механизм развития СД 2-го типа, свойственна ожирению и с высокой частотой встречается среди больных СПКЯ. Эффекты СД на сосудистую стенку реализуются прежде всего через гипергликемию, вызывающую окислительный стресс и представляющую тем самым повреждающий фактор для эндотелия [25]. Этот путь формирования эндотелиоза в равной степени присущ СД 1-го и 2-го типов. Но инсулинорезистентность обладает собственным повреждающим эндотелий потенциалом, который связан с уменьшением синтеза NO, увеличением продукции эндотелина-1 и возрастанием экспрессии PAI-1 [26]. Наконец, повышение уровня свободных жирных кислот при СД или ожирении приводит к уменьшению биологической активности NO, повышает сосудистый окислительный стресс, апоптоз эндотелиоцитов и усиливает воспаление [27–29].

Следует отметить, что повышение риска преэклампсии у больных СД, СПКЯ или ожирением дополнительно обуславливается эндокринными факторами. Было показано, что с преэклампсией и тяжестью ее течения связаны дефицит катехол-О-метилтрансферазы и отсутствие 2-метоксистероидов, природного метаболита эстрадиола, уровень которого повышается в III триместре нормально протекающей беременности [30]. Связь гестационных осложнений с нарушениями секреции и метаболизма стероидных гормонов могла бы оправдать назначение лекарственных средств, влияющих на уровни андрогенов и эстрогенных метаболитов в организме, но, к сожалению, применение данных препаратов или невозможно во время беременности, или неэффективно с позиций улучшения не суррогатных показателей, а клинически значимых исходов. Следовательно, стратегия снижения

риска самопроизвольного выкидыша и больших акушерских синдромов должна нацеливаться на механизм, связующий эндокринные и метаболические аномалии с нарушениями течения беременности, то есть на эндотелиальную дисфункцию.

Поскольку значительная часть акушерских осложнений, включая привычный выкидыш, преэклампсию, ПОНРП, СЗРП, реализуются через микроциркуляторные нарушения и повышение тромбообразования в мелких сосудах, пациентам с наличием или высоким риском перечисленных осложнений нередко назначают низкомолекулярные гепарины (НМГ). Но следует помнить, что применение НМГ может быть оправданно только реальным риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и должно учитывать особенности акушерской ситуации, вероятность развития геморрагических осложнений (средняя частота 0,43–1,80 %) и противопоказания к применению данного класса препаратов [31–33]. Исходя из этого, НМГ во время беременности показаны в следующих ситуациях [33]:

- применение антикоагулянтов до беременности (протезированные клапаны сердца, перенесенные ВТЭ, инфаркт миокарда, ишемический инсульт);
- развитие ВТЭ во время беременности;
- тромбофилии с высоким риском тромбоза — дефицит антитромбина (АТ) III, комбинация гетерозиготной мутации протромбина *G20210A* и фактора V Лейдена, гомозиготная мутация фактора V Лейдена, гомозиготная мутация протромбина *G20210A*, антифосфолипидный синдром (АФС).

В акушерской практике, в том числе с профилактической целью, широко применяются антиагреганты — ацетилсалициловая кислота и дипиридамола. 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 [34]. Ингибитор

фосфодиэстеразы дипиридамола (суточная доза 75 мг в три приема) подавляет рост концентрации плазменного аденозина и функцию тромбоцитов, тормозя таким образом избыточную агрегацию [34]. Ацетилсалициловая кислота и дипиридамола, как монотерапия, не обладают достаточным противотромботическим эффектом, но успешно используются в качестве дополнительного средства в комплексной антитромботической профилактике у пациенток с АФС. Однако применение антиагрегантов с целью первичной профилактики преэклампсии у женщин групп риска не продемонстрировало эффективности в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [13].

Ограниченные возможности антиагрегантов и НМГ в профилактике преэклампсии и других осложнений, связанных с ФПН, вполне объяснимы. Мишенью данных средств являются в первую очередь тромбоцитарное или плазменное звенья гемостаза, а не сосудистый эндотелий. Безусловно, эндотелий, как часть системы свертывания крови, реагирует на антиагрегантную или антикоагулянтную интервенцию улучшением своих свойств. Но в ситуациях, когда именно эндотелиальная дисфункция представляет собой первичное звено каскада микроциркуляторных нарушений, логично искать для предотвращения его негативных последствий средство, целенаправленно действующее на внутреннюю выстилку сосудов.

Наиболее эффективным методом коррекции эндотелиоза признан член семейства гликозаминогликанов сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) [35] — средство натурального происхождения, представляющее собой смесь из 80-процентной гепариноподобной фракции с высокой аффинностью к АТ III и 20 % дерматана сульфата с аффинностью к кофактору гепарина II. Сулодексид обладает высокой тропностью к эндотелию, где абсорбируется его 90 %, и характеризуется антикоагулянтным, антитромботическим, профибринолитическим и вазопротективным эффектами. Состав препарата обуславливает его значительное отличие от НМГ и высокую безопасность при длительном приеме.

Наряду со слабовыраженным антикоагулянтным действием при парентальном введении при использовании любой лекарственной формы (инъекционной и пероральной) сулодексид стимулирует синтез и секрецию PGI-2, снижает уровни фибриногена в плазме крови, повышает уровни t-PA и уменьшает содержание PAI-1, обеспечивая тем самым фибринолитическую активность [36]. Применение Вессел® Дуэ Ф сопровождается значительным снижением гиперагрегации тромбоцитов и уровней маркеров эндотелиоза — фактора Виллебранда и циркулирующих эндотелиоцитов. Эффекты лекарственного средства способствуют восстановлению антитромбогенности сосудистой стенки, улучшению реологических свойств крови (снижению вязкости), а усиление экспрессии фермента липопротеинлипазы снижает уровень липидов в крови, обеспечивая дополнительную протекцию сосудов.

Антитромботическая активность — результат всех видов действия, которые сулодексид оказывает на сосудистую стенку (ангиопротекторное действие), фибринолиз (профибринолитическое действие), свертывание крови (слабовыраженное антикоагулянтное действие) и ингибирование адгезии тромбоцитов. При этом антикоагулянтное действие характерно только при парентеральном введении препарата за счет достижения пика концентрации сразу после введения. Через шесть часов после внутривенного введения и после перорального приема концентрации сулодексида в плазме крови сравниваются и держатся на аналогичном уровне на протяжении суток.

Особенность и преимущество сулодексида перед НМГ или антиагрегантами состоит, таким образом, в его выраженном действии на эндотелий [37], независимо от антитромботических эффектов и восстанавливаемом поврежденный гликокаликс и внутриклеточный матрикс, а также антипролиферативном, противовоспалительном, антиоксидантном, антипротеолитическом и антиишемическом свойствах [36]. Кроме того, эффект вазопротекции обусловлен способностью сулодексида повышать отрицательный заряд и антиагрегационную активность эндотелиоцитов, увеличивая их рези-

стентность к воздействию гомоцистеина, медиаторов воспаления, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, одновременно ингибируя адгезию тромбоцитов и лейкоцитов [38, 39]. Некоторые эффекты сулодексида особенно важны при заболеваниях, связанных с дисфункцией эндотелия. Положительное влияние сулодексида на гликокаликс рассматривается как один из механизмов ангиопротекции у пациентов с СД [40–42]. Антиоксидантное действие препарата полезно при СД, ожирении, СПКЯ и других состояниях, ассоциированных с окислительным стрессом [43]. Влияние сулодексида на плаценту при экспериментальной преэклампсии [44] связано с улучшением процессов окислительного фосфорилирования и повышением функциональной активности митохондрий.

Клиническая практика применения сулодексида акцентирована, главным образом, на кардиоваскулярную патологию [36], но за последние годы накопилось достаточное количество работ, указывающих на возможность применения препарата в акушерской практике. Изучение возможностей профилактики осложнений со стороны плода у женщин с гестационной артериальной гипертензией [45] показало, что включение сулодексида (Вессел® Дуэ Ф) в дозе 250 ЛЕ (ЛЕ — липосемические единицы — единицы высвобождения липопротеинлипазы) дважды в сутки внутрь на протяжении 25–30 дней в комплекс традиционного антигипертензивного лечения уменьшало относительный риск развития ФПН на 63 %. Недавний систематизированный обзор и мета-анализа показали, что сулодексид статистически значительно снижает уровни артериального давления у пациентов с гипертензией, а также уменьшает альбуминурию / протеинурию [46]. Применение препарата у беременных с СД 1-го типа приводит к значительному снижению повышенной агрегационной функции тромбоцитов, уменьшению уровней маркеров эндотелиальной дисфункции, в том числе фактора Виллебранда, количества циркулирующих эндотелиоцитов. Сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) был более эффективен, чем НМГ, у беременных с СД или хроническим пиелонефритом в отношении уменьшения проявлений и тяжести преэклампсии.

Применение сулодексида рекомендуется в комплексной терапии и профилактике преэклампсии у беременных с СД и воспалительными заболеваниями почек: при диагностированной преэклампсии препарат может быть рекомендован сначала внутримышечно по 600 ЛЕ однократно в сутки с последующим переходом на пероральный прием по 250 ЛЕ (в капсулах) дважды в день, возможно начинать терапию сразу с пероральной формы. С целью профилактики развития заболевания у пациенток с его начальными признаками сулодексид назначается в капсулах по 250 ЛЕ два раза в день. Длительность курса терапии зависит от динамики клинических проявлений преэклампсии. Описано также профилактическое назначение сулодексида в капсулах по 250 ЛЕ дважды в день, начиная со II триместра, беременным с соматической патологией: гипертоническая болезнь, СД, хронический пиелонефрит. Перспективным направлением применения сулодексида следует считать системные заболевания соединительной ткани, сопровождаемые эндотелиальной дисфункцией и высоким риском гестационных осложнений вплоть до материнской смертности [47].

Отдельного упоминания среди факторов, влияющих на гемостаз, заслуживают тиреоидные гормоны, способные воздействовать не только на функциональную активность тромбоцитов, но и регулировать интенсивность плазменного и тканевого фибринолиза. Беременные с гипертиреозом входят в группу риска по формированию осложнений, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, и их клинический портрет характеризует хронометрическая и структурная гиперкоагуляция в виде субклинической формы ДВС-синдрома, приводящая к осложненному течению беременности, родов и патологическому состоянию плода [48]. Эффекты применения сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозом, осложненным гипергомоцистеинемией, включали существенное изменение показателей всех звеньев гемостаза, в частности нормализацию показателей общего коагуляционного потенциала и фибринолитической системы, снижение активности внутрисосудистого свер-

тивания крови и агрегации тромбоцитов, а также уровня гомоцистеина. Клиническая эффективность терапии выражалась в устранении симптомов угрозы прерывания беременности [48].

В нынешней клинической практике использования сулодексида в акушерстве и гинекологии существует по меньшей мере два серьезных дефекта. Развитие преэклампсии, СЗРП и других осложнений, обусловленных ФПН, связано с дисфункцией плаценты на самых ранних этапах ее развития. Сулодексид активно применяется в комплексной терапии кардиоваскулярных и других заболеваний вне беременности, а также для профилактики гестационных осложнений, начиная со II триместра беременности. Таким образом, принципиально важный для нормального течения беременности момент имплантации и ранней плацентации остается уязвимым для действия факторов, нарушающих функцию эндотелия, и это предопределяет относительно низкую эффективность поздно начатых профилактических мероприятий. Второй причиной недостаточного эффекта профилактики акушерских осложнений следует считать недооценку широты спектра заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией. И если СД, артериальная гипертензия или заболевания почек рассматриваются в ряду патологий, требующих назначения сулодексида, в том числе пре-концепционного, то СПКЯ и ожирение по-прежнему остаются за пределами показаний к применению сулодексида на этапе прегравидарной подготовки, несмотря на многочисленные данные о наличии у этой категории пациентов эндотелиальной дисфункции.

В контексте лечения СПКЯ применение сулодексида обретает еще большую актуальность во время стимуляции яичников, особенно в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Имплантация сама по себе сопровождается выраженным свободно-радикальным окислением и увеличением риска окислительного стресса [8], что усугубляется стимуляцией суперовуляции, делающей окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию практически неизбежными. Гормональная нагрузка в процессе индукции суперовуляции повышает

риск тромбоэмболических осложнений, поэтому при наличии у пациентки дополнительных факторов, определяющих вероятность тромбоза, следует предусмотреть превентивное назначение антикоагулянтов. Применение программ ВРТ связано также с повышенным риском нарушений ранней плацентации [8]. Но в развитии осложнений ВРТ, в том числе синдрома гиперстимуляции яичников, неудачах имплантации, и акушерских осложнений, решающая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, поэтому применение сулодексида выглядит более предпочтительно по сравнению с НМГ.

Даже в ситуациях антитромботической профилактики у женщин, уже имевших эпизод ВТЭ в анамнезе или входящих в группу высокого риска тромбоза, решение о методе терапии может быть принято в пользу сулодексида, опыт успешного использования которого у беременных с крайне высоким риском тромбоза существует. Значимое преимущество сулодексида перед 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. В ряде работ было показано отсутствие тератогенного эффекта лекарственного средства, что позволяет его применять на ранних сроках беременности.

Оригинальный препарат сулодексида, Вессел® Дуэ Ф, выпускается в двух лекарственных формах: ампулы 2 мл раствора, содержащие по 600 ЛЕ, и капсулы по 250 ЛЕ. Для профилактики развития преэклампсии в настоящее время рекомендуется назначение сулодексида (Вессел® Дуэ Ф) в капсулах по 250 ЛЕ 2–3 раза в день в течение 3–4 недель несколькими курсами — в 14, 20 и 30 недель беременности прежде всего беременным с соматической патологией: гипертонической болезнью, СД, хроническим пиелонефритом. Существующая концепция применения сулодексида нуждается в пересмотре. Во-первых, следует расширить круг пациентов, для которых прием сулодексида принесет пользу в виде снижения риска акушерских осложнений, включив в него больных СПКЯ, ожи-

рением, связанным с нарушениями углеводного и (или) жирового обмена, внутренними болезнями, доказанно ассоциированными с эндотелиальной дисфункцией. Во-вторых, сулодексид должен назначаться периконцепционно, начиная с потенциально фертильного цикла, и прерывать его прием по факту наступления беременности не следует. Проведение прегравидарной подготовки не отменяет возможность назначения сулодексида для профилактики гестационных осложнений в суточной дозе 250 ЛЕ, начиная со II триместра беременности. Сулодексид тем более показан перечисленным категориям лиц в случае, если прегравидарная подготовка не осуществлялась. Разумеется, для подтверждения преимуществ раннего и более широкого применения сулодексида необходимо продолжение клинических исследований.

Высокая клиническая эффективность применения сулодексида с целью коррекции дисфункции эндотелия и профилактики тромбозов делает его перспективным средством для использования при хронических заболеваниях (артериальная гипертензия, СД, ожирение и др.), аутоиммунной патологии, тромбофилиях и связанных с ними осложнений беременности (гестационный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, привычный выкидыш, СЗРП). Важным аспектом применения сулодексида у беременных женщин следует признать возможность риска сердечно-сосудистых заболеваний в более старших возрастных периодах. Развитие гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией, относятся к гендерспецифичным факторам кардиометаболического риска у женщин [49]. Следовательно, расширение применения сулодексида (Вессел® Дуэ Ф) как терапии первой линии гипертензии беременных, преэклампсии, привычного выкидыша, СЗРП, АФС может стать основой снижения кардиоваскулярной заболеваемости у женщин в целом.

Таким образом, в настоящее время стала совершенно очевидной необходимость пересмотра концепции профилактики больших акушерских синдромов как по времени ее инициации, так и по используемым средствам. Факторы риска гестационных ослож-

нений, связанных с эндотелиальной дисфункцией, известны. Средства, способные решить задачу улучшения функционирования сосудистого эндотелия при всех ограничениях, которые накладывает на их использование беременность, существуют. Временные параметры проведения профилактических мероприятий в целом обозначены. Остается только подтвердить или опровергнуть текущую гипотезу с помощью клинических исследований.

Список литературы

- Chatterjee Sh. Endothelial Mechanotransduction, Redox Signaling and the Regulation of Vascular Inflammatory Pathways. *Front Physiol*. 2018; 9: 524.
- Daiber A, Steven S, Weber A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017; 174 (12): 1591–1619.
- Butt M, Dwivedi G, Blann A, Khair O, Lip GY. Endothelial dysfunction: Methods of assessment & implications for cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des*. 2010; 16: 3442–3454.
- 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.
- Макаров О.В., Волкова Е.В., Винокурова И.Н., Джохадзе А.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.
- Lash GE, Ansari T, Bishop P. IFPA Meeting 2008 Workshop Report. *Placenta* 2009; 30 (Suppl A): S4–14.
- 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.
- Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol* 2016; 77: 361–431.
- 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.
- Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Ann Rev Pathol*. 2010; 5: 173–192.
- Villa PM, Kajantie E, Raikonen K, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG*. 2013; 120 (1): 64–74.
- Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Препаративная подготовка: цели, задачи, возможности. *Эффективная фармакотерапия* 2017; 13: 14–18.
- Moos MK, Dunlop AL, Jack BW, et al. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (6): S280–S289.
- Mazza D, Chapman A, Michie S. Barriers to the implementation of preconception care guidelines as perceived by general practitioners: a qualitative study. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 36.
- Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, et al. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 438–46.
- Moran LJ, Cameron JD, Strauss BJ, Teede HJ. Vascular function in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2011; 26: 2192–2199.
- Palomba S, Falbo A, Giallauria F, et al. Effects of metformin with or without supplementation with folate on homocysteine levels and vascular endothelium of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2010; 33: 246–251.
- Rajendran S, Willoughby SR, Chan WP, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. *Atherosclerosis*. 2009; 204: 509–514.
- Toulis KA, Goulis DG, Mintzioris G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2011; 17: 741–760.
- Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandaraki E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2038–2049.
- Pepene CE. Evidence for statins as an independent predictor of endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 119–25.
- Sprung VS, Jones H, Pugh CJ, et al. Endothelial dysfunction in hyperandrogenic polycystic ovary syndrome is not explained by either obesity or ectopic fat deposition. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126: 67–74.
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17: e121.
- Muniyappa R, Sowers JR. Roles of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013; 14: 5–12.
- Zhang X, McGeoch SC, Johnstone AM, et al. Platelet-derived microparticle count and surface molecule expression differ between subjects with and without type 2 diabetes, independently of obesity status. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37: 455–63.
- Li H, Li H, Bao Y, Zhang X, Yu Y. Free fatty acids induce endothelial dysfunction and activate protein kinase C and nuclear factor-κB pathway in rat aorta. *Int J Cardiol* 2011; 152 (2): 218–224.
- Mathew M, Tay E, Cusi K. Elevated plasma free fatty acids increase cardiovascular risk by inducing plasma biomarkers of endothelial activation, myeloperoxidase and PAI-1 in healthy subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 9.
- Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature*. 2008; 453 (7198): 1117–1121.
- Bain E, Wilson A, Toohar R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2: CD001689.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Reducing the risk of venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-to Guideline No. 37a, 2015; 40p.
- Российское общество акушеров-гинекологов. Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ, 2018; 47 с.
- 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.
- Hoppensteadt 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 glyocalyx 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.
- Полова 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.
- 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.
- Iozza I, Cianci S, Di Natale A, et al. Update on systemic lupus erythematosus pregnancy. *J Prenat Med* 2010; 4 (4): 67–73.
- Щербаков А.Ю., Меликова Т.А. Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гиперпролактинемии. *Патология*. 2017; 14 (39): 57–56.
- 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.

Для цитирования. Кузнецова И.В. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. — 1 (376). — С. 53–58.



Витамин А в акушерстве: фундаментальные и клинические исследования

О. А. Громова, д.м.н., проф., научный рук. института фармакоинформатики¹

И. Ю. Торшин, к. ф-м. н., с.н.с.¹

Н. К. Тетруашвили, д.м.н., проф.²

В. М. Коденцова, д.б.н., проф. лаборатории изучения витаминов и микроэлементов³

К. В. Рудаков, д.м.н., проф., академик РАН, зам. директора по научной работе¹

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

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

³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Российской академии наук, г. Москва

Vitamin A in obstetrics: basic and clinical research

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, N. K. Tetruashvili, V. M. Kodentsova, K. V. Rudakov

Federal Research Centre 'The Informatics and Management', National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Moscow, Russia

Резюме

Витамин А (ретиноиды) представляет собой гормональный фактор роста, для которого имеются соответствующие рецепторы (рецепторы ретиноидов) и который принципиально необходим для роста и дифференциации клеток плаценты и плода. Во время беременности потребность в витамине А возрастает, что требует сбалансированного подхода к дозированию витамина А. Молекулярные и клинические эффекты физиологических доз витамина А у беременной и плода зависят от обеспеченности другими витаминами и микроэлементами. Поэтому дотации витамина А в комплексе с другими микронутриентами способствуют: 1) снижению риска расщелин верхнего неба, диафрагмальных грыж, дефектов нервной трубки, гипертрофического стеноза привратника и других витамин-А-зависимых пороков развития; 2) нормализации веса при рождении; 3) экспрессии генов белков сурфактанта легких, профилактике бронхопупмонарной дисплазии и хронических заболеваний легких (бронхиолит, бронхит, бронхиальная астма, пневмония) в раннем возрасте; 4) снижению смертности от кори; 5) рождению ребенка с лучшими показателями роста и с большим баллом по шкале Апгар; 6) предотвращению развития аллергии у детей; 7) профилактике анемии; 8) улучшению когнитивного и поведенческого развития детей в раннем возрасте.

Ключевые слова: витамин А, беременные, плод, линейка Элевит.

Summary

Vitamin A (retinoids) is a hormonal growth factor for which there are corresponding receptors (retinoid receptors) and which is fundamentally necessary for the growth and the differentiation of the cells of the placenta and the fetus. During pregnancy, the need for the vitamin A increases thus requiring a balanced approach to the dosage of the vitamin A. The molecular and the clinical effects of the physiological doses of the vitamin A during pregnancy and in the fetus depend on the availability of other vitamins and trace elements. Supplements of the vitamin A in combinations with other essential micronutrients contribute to (1) reducing the risk of cleft lip/palate, diaphragmatic hernia, neural tube defects, hypertrophic stenosis of the pylorus and other vitamin A-dependent malformations, (2) normalization of birth weight, (3) expression of lung surfactant proteins, prevention of the bronchopulmonary dysplasia and of the chronic lung diseases (bronchiolitis, bronchitis, bronchial asthma, pneumonia) at an early age, (4) reduction in the measles mortality, (5) the child birth the best anthropometric parameters and with a high Apgar score, (6) preventing the development of allergy in children, (7) preventing anemia, (8) improving cognitive and behavioral development of children.

Key words: vitamin A, pregnant, fetus, Elevit.

Введение

В период беременности организм матери является единственным источником всех макро- и микронутриентов для развивающегося плода. Недостаток микронутриентов во время внутриутробного развития может проявляться в широком диапазоне патологий: от легкой степени гипотрофии плода или нарушений иммунитета до формирования аномалий развития плода, несовместимых с жизнью.

Для обеспечения беременной и плода микронутриентами необходимо поступление в организм адекватного количества микронутриентов, их адекватные фармакокинетика (т.е. всасывание) и фармакодинамика (в т.ч. метаболизм

ферментными системами организма). Например, поступление витамина А в форме бета-каротина в существенной мере зависит от активности бетакаротинмонооксигеназы (ген *BCMO1*), перерабатывающей неактивный бета-каротин в биологически активные формы витамина А. При наличии в генетическом профиле беременной полиморфизмов гена *BCMO1*, снижающих активность фермента, фармакодинамика бета-каротина резко ухудшится [1], что приведет к функциональному дефициту витамина А. Поэтому женщинам с соответствующими полиморфизмами гена *BCMO1* категорически противопоказаны препараты для беременных, содержащие только бета-каротин.

Таблица 1
Ключевые слова, достоверно ассоциированные
с использованием пробиотиков для терапии расстройств ЖКТ

Ключевое слово (англ.)	Перевод	n_1	n_2	$D_{инф}$	α
Retinoic acid	Ретиноевая кислота	1095	6	1091,40	2
Administration dosage of vitamin A	Дозировка витамина А	815	10	808,98	3
Infant newborn	Новорожденный	675	10	668,94	5
Vitamin A deficiency	Дефицит витамина А	637	0	637	6
Pregnancy complications	Осложнения беременности	532	13	523,94	7
Gene expression	Экспрессия генов	428	1	427,41	14
Nutritional physiological	Питательный физиологический	362	0	362	22
Child, preschool	Детский, дошкольный	280	3	278,20	31
Maternal-fetal exchange	Система «мать — плацента — плод»	270	2	268,81	32
Receptors retinoic	Рецепторы ретиноидов	265	0	265	33
Embryo	Эмбрион	248	0	248	38
Cell differentiation	Клеточная дифференциация	213	0	213	46
Proteins metabolism	Метаболизм белков	185	0	185	60
Folic acid	Фолиевая кислота	174	0	174	70
Body weight	Масса тела	156	1	155,41	89
Ascorbic acid	Аскорбиновая кислота	148	0	148	96
Transcription factors	Транскрипционные факторы	141	0	141	101
Cleft palate	Расщелина неба	136	0	136	108
Growth factor	Фактор роста	135	0	135	111
Neural tube	Нервная трубка	137	10	130	118
Teratogenic effects	Тератогенные эффекты	80	7	74,92	307

Примечание. Список слов был получен в результате компьютеризованного анализа массива из 4385 публикаций. n_1 — число публикаций, в которых встречается ключевое слово в выборке абстрактов по исследуемой теме (витамин А во время беременности), n_2 — встречаемость слова в контрольной выборке абстрактов K_2 , $D_{инф}$ — оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 ; α — порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{инф}$. Порядок ключевых слов приведен по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.

Витамин А относится к жирорастворимым витаминам с гормоноподобным действием. Активные метаболиты витамина А (ретиноиды) регулируют сложные взаимодействия многочисленных генов, принимающих участие в процессах роста и дифференциации клеток во время морфогенеза. Ретинол участвует в формировании скелета, обеспечивает обновление клеток эпителия кожи и слизистых оболочек плода, сурфактанта легких, формировании органа зрения и иммунитета, наборе нормальной массы тела плода [2].

Как при дефиците, так и при избытке витамина А протекание описанных выше процессов нарушается. Несмотря на повсеместное преобладание недостаточности у женщин репродуктивного возраста [3–6], существует опасность формирования ятрогенных гипервитаминозов А. С 1950-х годов стало известно, что потребление витаминов в т.н. гипердозах (пилинг ретиноевой кислотой, ретиноидов и прием некоторых офтальмологических препаратов и др.) может иметь негативные последствия для беременности. Следует

подчеркнуть слово «гипердоза», подразумевающее превышение установленных норм в несколько раз (3–10 раз). Например, установленные в РФ нормы потребления витамина А для беременных и кормящих составляют 1000–1300 мкг в сутки т.н. ретиноловых эквивалентов (3333–4333 МЕ в сутки), так что гипердозы составят 3000–13000 мкг в сутки (10000–43333 МЕ в сутки).

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа литературы по эффектам витамина А во время беременности, рассмотрены биохимические, фармакологические и клинические особенности витамина А.

Результаты систематического анализа литературы по эффектам витамина А во время беременности

К настоящему времени накоплен существенный объем данных по данному вопросу. Например, только в базе данных PUBMED представлено 73513 публикаций по витамину А (запрос: vitamin A or retinol OR retinoic), из которых 4385 публикаций ассоциированы

Таблица 2
Диагнозы по МКБ-10, ассоциированные с недостатком или избытком витамина А во время беременности

v1	v2	ОШ	Код	Диагноз МКБ-10
0,6271	0,0033	177,65	E 64.1	Последствия недостаточности витамина А
0,3189	0,003	123,08	E 50.7	Другие глазные проявления недостаточности витамина А
0,0982	0,0136	8,2028	D 53	Другие анемии, связанные с питанием
0,0971	0,0138	5,2780	E 61.1	Недостаточность железа
0,0926	0,0256	3,8030	K 75.9	Воспалительная болезнь печени неуточненная
0,0926	0,0256	3,8030	R 94.5	Отклонения от нормы при исследовании функции печени
0,0743	0,0146	4,2564	D 50	Железодефицитная анемия
0,0737	0,0013	43,7120	E 56.0	Недостаточность витамина Е
0,0668	0,0118	5,3090	Q 72	Дефекты, укорачивающие нижнюю конечность
0,0668	0,0118	5,3090	Q 73.8	Другие дефекты, укорачивающие конечность (-и)
0,0653	0,0151	5,4804	Q 33	Врожденные аномалии (пороки развития) легкого
0,0632	0,0039	13,5260	E 83.2	Нарушения обмена цинка
0,0528	0,0105	4,2706	Q 15	Другие врожденные аномалии (пороки развития) глаза
0,0511	0,0145	6,2242	J 98.4	Другие поражения легкого
0,0497	0,0039	7,5739	E 53	Недостаточность других витаминов группы В
0,0481	0,0092	4,9211	Q 16.4	Другие врожденные аномалии среднего уха
0,0461	0,0112	4,3217	E 61.7	Недостаточность многих элементов питания
0,0450	0,0030	14,071	Q 35	Расщелина неба (волчья пасть)
0,0442	0,0064	6,5362	Q 18.2	Другие пороки развития жаберной щели
0,0415	0,0081	4,8140	Q 00	Анэнцефалия и подобные пороки развития
0,0403	0,0082	4,5325	Q 62.8	Другие врожденные аномалии мочеоточника
0,0372	0,0085	3,9585	E 80.3	Дефекты каталазы и пероксидазы
0,0305	0,006	4,3470	Q 77	Остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей
0,0278	0,0003	119,25	E 53.0	Недостаточность рибофлавина
0,0272	0,0053	4,7714	Q 10.6	Другие пороки развития слезного аппарата
0,0265	0,0026	7,5716	Q 36	Расщелина губы (заячья губа)
0,0263	0,0079	6,0208	A 15.0	Туберкулез легких, подтвержденный бактериоскопически
0,0242	0	367,84	E 67.0	Гипервитаминоз А
0,0223	0,0016	19,5320	E 50.5	Недостаточность витамина А с куриной слепотой
0,0188	0,0025	6,3098	E 43	Тяжелая белково-энергетическая недостаточность
0,0187	0,0033	5,5825	C 95	Лейкоз неуточненного клеточного типа
0,0176	0,0016	18,1760	L 70	Угри
0,0173	0,0043	4,0338	E 27	Другие нарушения надпочечников
0,0165	0,0031	5,0884	K 44	Диафрагмальная грыжа
0,0153	0,0033	5,4247	G 51	Поражения лицевого нерва
0,0139	0,0013	13,4660	Q 05	<i>Spina bifida</i> (неполное закрытие позвоночного канала)
0,0109	0,0032	4,7908	G 57.4	Поражение срединного подколенного нерва
0,0107	0,0025	5,2370	C 91	Лимфоидный лейкоз (лимфолейкоз)
0,0104	0,0028	4,4757	C 92	Миелоидный лейкоз (миелолейкоз)
0,0103	0,0025	4,7664	A 18.7	Туберкулез надпочечников (E 35.1*)
0,0072	0,0016	4,3957	H 35.5	Наследственные ретинальные дистрофии
0,0069	0,0032	3,8264	M 05.1	Ревматоидная болезнь легкого (J 99.0*)
0,0068	0,0033	3,8851	M 32.1	Системная красная волчанка с поражением других органов
0,0064	0,001	10,2590	B 05	Корь
0,0057	0,0003	29,3560	E 32	Болезни вилочковой железы
0,0038	0,0012	4,8915	K 00	Нарушения развития и прорезывания зубов

Примечание: v_1 , v_2 — частоты встречаемости диагноза в выборке абстрактов по исследуемой теме (эффекты витамина А при беременности) и в контрольной выборке абстрактов соответственно. Диагнозы упорядочены по убыванию частоты v_1 . Все перечисленные ассоциации с диагнозами МКБ-10 были статистически достоверны по сравнению с контрольной выборкой абстрактов ($P < 10^{-5}$ по критерию χ^2 -квадрат; в большинстве случаев $P < 10^{-10}$).

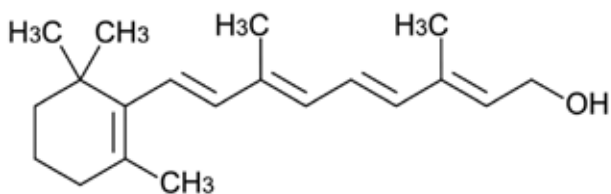


Рисунок 1. Химическая структура молекулы ретинола.

так или иначе с ролями витамина А во время беременности [запрос: (vitamin A or retinol OR retinoic) AND (gestation OR pregnancy OR pregnant)]. Мы провели рубрикацию массива и 4385 публикаций с использованием современных методов машинного обучения. В результате были получены наиболее информативные ключевые слова, описывающие роли витамина А во время беременности (табл. 1), и диагнозы по МКБ-10, ассоциированные с недостатком витамина А или гипервитаминозом А (табл. 2).

Анализ наиболее информативных ключевых слов (табл. 1) показал, что адекватная дозировка витамина А (в форме ретиноевой кислоты и др.) необходима для профилактики осложнений беременности. Рецепторами ретиноидов являются транскрипционные факторы, оказывающие широчайшее воздействие на экспрессию генов, клеточную дифференциацию в системе «мать — плацента — плод», так что витамин А является фактором роста, обеспечивающим формирование нервной трубки, поддержание метаболизма белков и др. Дефицит витамина А приведет к нарушениям развития эмбриона, снижению массы тела плода и новорожденного, формированию расщелин неба и других пороков развития, что окажет негативное влияние не только на новорожденного, но и скажется в последующие годы жизни (детский дошкольный возраст). Недостаток витамина А и гипердозирование витамина А во время беременности стимулирует развитие тератогенных эффектов. В табл. 1 приведены числа публикаций, которые подтверждают каждый из упоминаемых выше эффектов витамина А.

Рубрикация массива из 4385 публикаций по диагнозам МКБ-10 показала, что в большинстве публикаций изучаются именно эффекты недостатка витамина А, а не гипервитаминоза А (табл. 2). В самом деле, диагноз «Е 64.1 Последствия недостаточности витамина А» был ассоциирован с 62,7% всех публикаций, а диагноз «Е 67.0 Гипервитаминоз А» — всего лишь с 2,4% всех изученных публикаций. Дефицит витамина А часто сочетается с другими алиментарными дефицитами микронутриентов (D 50 Железодефицитная анемия, E 56.0 Недостаточность витамина Е, E 53 Недостаточность других витаминов группы В, E 61.7 Недостаточность многих элементов питания и др.).

Недостаточность витамина А во время беременности ассоциирована с широким кругом пороков развития (Q72 Дефекты, укорачивающие нижнюю конечность, Q33 Врожденные аномалии [пороки развития] легкого, E 83.2 Нарушения обмена цинка, Q00 Анэнцефалия

и подобные пороки развития, Q62.8 Другие врожденные аномалии мочеточника, Q36 Расщелина губы [заячья губа], K44 Диафрагмальная грыжа, Q05 *Spina bifida* [неполное закрытие позвоночного канала], Q16.4 Другие врожденные аномалии среднего уха, Q35 Расщелина неба [волчья пасть], K00 Нарушения развития и прорезывания зубов и др.).

Недостаточность витамина А также ассоциирована с повышенной восприимчивостью к тяжелым бактериальным инфекциям (A15.0 Туберкулез легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры, B05 Корь и др.) и с патологиями, ассоциированными с повышенным уровнем системного воспаления (K75.9 Воспалительная болезнь печени неуточненная, M05.1 Ревматоидная болезнь легкого, M32.1 Системная красная волчанка с поражением других органов или систем, L70 Угри и др.).

Ассоциации между недостаточной обеспеченностью витамином А во время беременности и перечисленными выше диагнозами обусловлены фундаментальными ролями витамина А в биохимии и молекулярной биологии человека.

Биохимические и молекулярные основы воздействия витамина А

Хотя витамином А чаще всего называется ретинол, существуют ряд разновидностей витамина А (витаминов А): ретинол (витамин А-спирт, витамин А₁), дегидроретинол (витамин А₂), ретиналь (ретинол, витамин А-альдегид) и ретиноевая кислота (витамин А-кислота). Эти витаминеры нестабильны, поэтому витамин А в составе ВМК используется в более устойчивых формах — сложных эфирах ретинола (ретинола ацетат или ретинола пальмитат). Ретинола ацетат и другие сложные эфиры ретинола являются как бы консервированными формами витамина А [7].

Основным витамином А является ретинол (рис. 1), содержащийся в продуктах животного происхождения (печень, яйцо, молочные продукты, рыбий жир). В растительных продуктах (морковь, помидоры, перец) содержатся предшественники витамина А — каротиноиды, из которых ретиноиды образуются при участии каротиндиоксигеназы и других ферментов в слизистой кишечника и в клетках печени. В организме ретинол окисляется до альдегида (ретинола) и затем до кислоты (ретиноевая кислота). Именно ретиналь и ретиноевая кислота оказывают большинство биологических эффектов витамина: ретиналь связывается в активном центре родопсина, а ретиноевая кислота активирует рецепторы ретинола (см. далее).

Ретиналь непосредственно входит в состав родопсина — белков-сенсоров светового потока. Различные формы родопсина встречаются в колбочках (обеспечивают цветовое зрение) и палочках (обеспечивают высокочувствительное черно-белое зрение, в т. ч. сумеречное). Витамин А также способствует увлажнению глаз, предохраняя сетчатку и способствуя формированию органа зрения плода [8]. Ретинол и ретиноевая кислота

Таблица 3
Таргетные белки ретиноидов

Ген	Белок	Функция белка
ADH7	Алкоголь дегидрогеназа 4 μ/σ	Окисление ретинола в ретиновую кислоту, кофакторы: цинк, НАД
ALDH1A1	Ретиналь дегидрогеназа 1	Превращение ретиналя в ретиновую кислоту, кофактор: НАД
ALDH1A2 (RALDH2)	Ретиналь дегидрогеназа 2	Окисление ретиналя, кофактор: НАД
ALDH1A3 (ALDH6)	Альдегид дегидрогеназа A3	Окисление ретиналя, раннее развитие глаза, кофактор: НАД
BCMO1	Каротин монооксигеназа	Синтез ретиналя из бета-каротина, кофактор: Fe
CRABP2	Клеточный ретинол-связывающий белок 2	Транспорт ретинола внутрь ядра, доставка к ядерным рецепторам типа RAR, RXR
DHRS3	Короткоцепочечная редуктаза 3	Восстановление транс-ретиналя в транс-ретинол, кофактор: НАД
LRAT	Лецитин-ретинол ацилтрансфераза	Синтез зрительного пигмента из ретинола и фосфатидилхолина
RBP1 (CRBP1)	Ретинол-связывающий белок 1	Внутриклеточный транспорт ретинола
RBP2 (CRBP2)	Ретинол-связывающий белок 2	Внутриклеточный транспорт ретинола в тонком кишечнике
RBP3	Ретинол-связывающий белок 3	Транспорт ретиналя к родопсину
RBP4	Ретинол-связывающий белок 4	Транспорт ретинола из депо в печени, взаимодействие с транстиретином
RBP5 (CRBP3)	Ретинол-связывающий белок 5	Внутриклеточный транспорт в почках и печени
RBP7 (CRABP4)	Ретинол-связывающий белок 7	Внутриклеточный транспорт ретинола в толстом кишечнике и почках
RDH5	Ретинол дегидрогеназа 5	Синтез 11-цис ретиналя, кофактор: НАД
RLBP1	Ретинальдегид-связывающий белок 1	Транспорт ретиналя в ретине
RPE65	Ретинол изомераза	Регенерация зрительного пигмента 11-цис-ретиналя
STRA6	Клеточный рецептор ретинол-связывающего белка	Высвобождение ретинола из транспортного белка и перенос ретинола через клеточную мембрану
RARA, RARB, RARG	Ретиноид-рецепторы	Рецептор витаминов А, опосредует все эффекты витамина А, связанные с ростом и развитием тканей
RXRA, RXRB, RXRG	Ретиноид-Х-рецепторы	Рецептор витаминов А, опосредует все эффекты витамина А, связанные с ростом и развитием тканей
RORA, RORB, RORC	RAR-ассоциированные рецепторы ретиноидов	Рецептор витаминов А, опосредует все эффекты витамина А, связанные с ростом и развитием тканей

проявляют еще более широкий спектр эффектов, обусловленных существованием по меньшей мере 20 таргетных белков, участвующих в транспорте, метаболизме и осуществлении биологических ролей ретиноидов (табл. 3).

Данные, суммированные в табл. 3, показывают не только сложность гомеостаза ретинола, но и указывают на микронутриенты, без которых метаболизм ретинола и других форм витамина А становится невозможным. По крайней мере шесть ферментов метаболизма ретинола нуждаются в кофакторе НАД (никотинамиддинуклеотид, производное витамина РР, витамина группы В). Цинк необходим для окисления ретинола в ретиновую кислоту — один из основных витаминов А и прежде всего для активации рецепторов витамина А. Для работы фермента, синтезирующего ретиналь из бета-каротина (бета-каротин монооксигеназы), необходимы ионы двухвалентного железа. Дефициты этих микронутриентов также представлены и среди диагнозов, коморбидных дефициту витамина А (табл. 2). Очевидно, что при достаточных и даже избыточных дозах витамина А у беременной все же может возникать функциональный гиповитаминоз А вследствие дефицита того или иного из перечисленных выше микронутриентов.

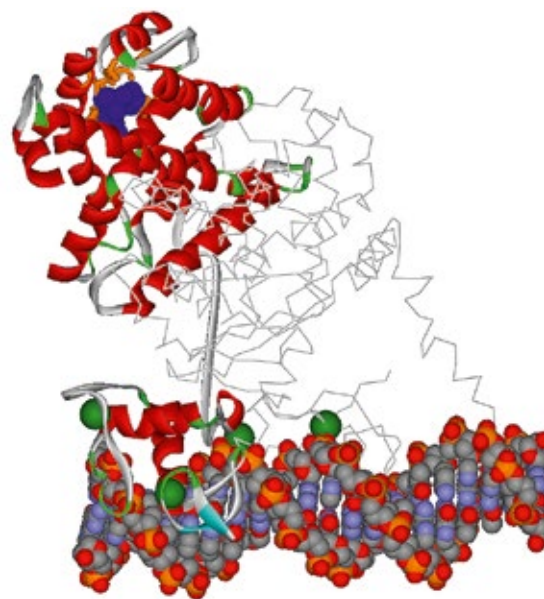


Рисунок 2. Пространственная структура RXR рецептора витамина А. Показаны молекулы рецептора (одна из молекул рецептора показана в виде проволочной модели), участок ДНК, ионы цинка, необходимые для взаимодействия рецептора с ДНК (зеленые сферы), ретиновая кислота (сферы синего цвета) и аминокислотные остатки в составе рецептора, обеспечивающие высокоспецифичное связывание ретиновой кислоты (оранжевая проволочная модель).

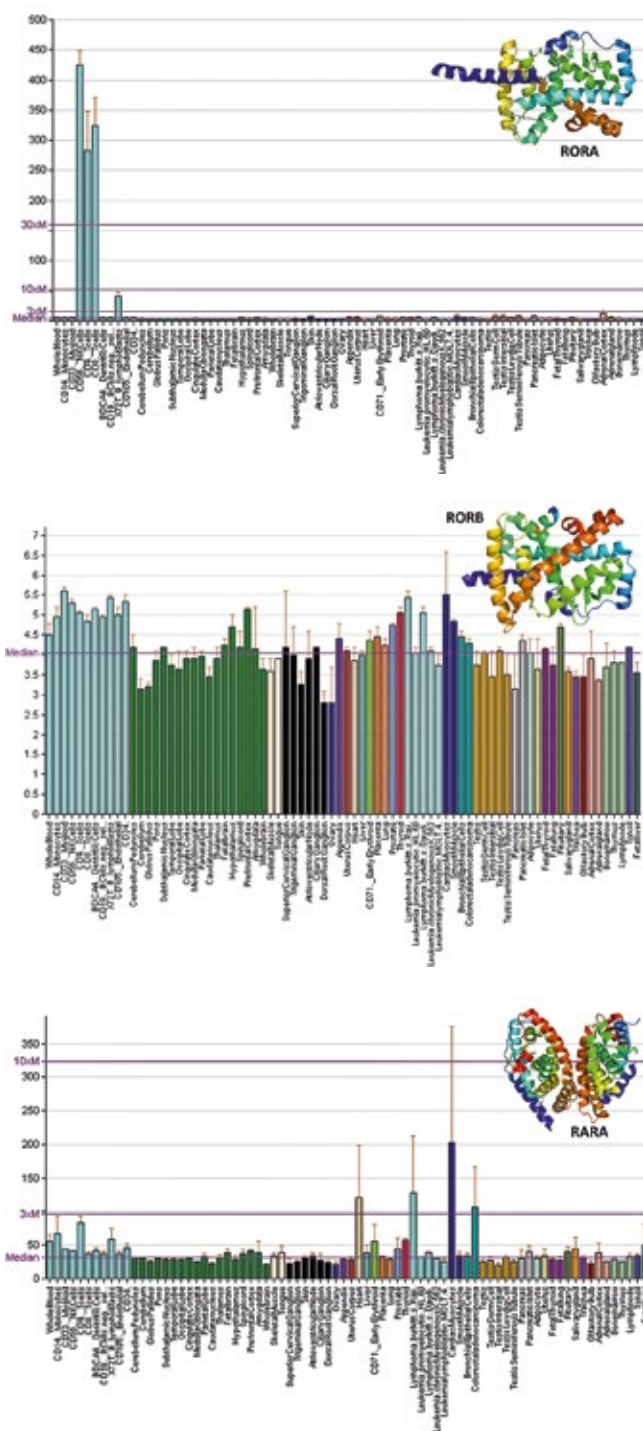


Рисунок 3. Примеры профилей экспрессии некоторых рецепторов витамина А в различных тканях (по данным проекта GeneAtlas, omictools.com/geneatlas-tool).

Среди таргетных белков ретиноидов особое значение имеют рецепторы ретиноидов: собственно ретиноид-рецепторы (гены *RARA*, *RARB*, *RARG*), ретиноид-Х-рецепторы (*RXRA*, *RXRB*, *RXRG*, рис. 2) и RAR-ассоциированные рецепторы ретиноидов (*RORA*, *RORB*, *RORC*). После связывания ретиноидов молекулы этих рецепторов образуют белок-белковые комплексы внутри клеточного ядра и модулируют экспрессию тысяч генов-мишеней, воздействуя на морфогенез эмбриона [9–11].

Рецепторы ретиноидов представлены в различных тканях человека, но существенно отличаются друг от друга по уровням экспрессии в различных тканях (рис. 3). Например, рецептор *RORA*, участвующий в синтезе цитокинов и регулировке циркадианного ритма, экспрессируется преимущественно в Т-клетках. Рецептор *RORB*, активность которого принципиально важна для роста кластеров нейронов в растущей коре головного мозга плода, экспрессируется практически во всех видах тканей. Рецептор *RARA*, нарушения экспрессии которого ассоциированы с миелолейкозом, экспрессируется преимущественно в клетках лимфомы и также в кардиомиоцитах (где активность этого рецептора важна для регенерации пула кардиомиоцитов).

Повсеместная экспрессия тех или иных видов ретиноидных рецепторов в различных тканях обуславливает важную роль витамина А во время эмбрионального развития, органогенеза, тканевого гомеостаза [12], развития ЦНС [13], формирования и развития глаз, дифференциации кардиомиоцитов, формирования почечных протоков, морфогенеза носовой полости, генерации альвеол [14], морфогенеза позвоночника и др. Экспериментальные исследования делеций генов, кодирующих рецепторы витамина А, показали влияние витамина на развитие заднего мозга, формирование внутреннего уха, небо-глочных дужек, зачатков конечностей и первичной кишки [15].

О фармакологии витамина А

Биологическую активность витамина А обычно выражают в т.н. международных единицах (МЕ): 1 МЕ витамина А соответствует активности 0,3 мкг ретинола или ретиналя, 0,344 мкг ретинилацетата, 0,55 мкг ретинилпальмитата, 1,8 мкг бета-каротина. Также используются ретиноловые эквиваленты (РЭ): 1 РЭ соответствует 1,00 мкг ретинола, 1,15 мкг ретинилацетата, 1,82 мкг ретинила пальмитата, 6,00 мкг бета-каротина [16].

Биоусвояемость ретинола при приеме ретинола пальмитата или ретинола ацетата из ВМК для беременных — не менее 80%. При назначении каротина биоусвояемость составляет не более 25–33%, а превращается в ретинол только 1/7 часть всосавшегося каротина [17].

В отличие от ВМК для беременных с витамином А в виде производных ретинола, из пищи усваивается не более 15–20% витамина А. Поэтому расчеты реально усвоенного организмом витамина А не могут основываться только на содержании витамина А в продуктах питания. Например, при суммарном содержании витамина А в продуктах идеального суточного рациона, равного 3000 МЕ, организм усвоит всего лишь 500–600 МЕ витамина, а на низкобелковом рационе и того меньше [18].

Рекомендуемая норма суточного потребления витамина А беременными составляет 1000 мкг в сутки РЭ (3333 МЕ в сутки), для кормящих — 1300 мкг в сутки РЭ (4333 МЕ в сутки). При заболеваниях, связанных с недостаточностью витамина А, дозировка может быть увеличена до верхнего допустимого уровня потребления — 3000 мкг в сутки (~10000 МЕ в сутки). Всасывание витами-

на А зависит от поступающей дозы: при увеличении дозы вводимого внутрь витамина А с 4000 до 100000 МЕ относительное количество всасываемого витамина снижается со 100 до 10%, что направлено на предохранение организма от А-витаминной интоксикации [19].

Концентрация витамина А в тканях человека последовательно уменьшается в ряду *печень > жировая ткань > надпочечники > яички > сердце > легкие > селезенка > почки > поджелудочная железа > щитовидная железа*. До 50% витамина А концентрируется в печени (печеночное депо витамина А составляет 75–750 мг). В печени витамин А накапливается в форме сложных эфиров на 95–99% и только 1–5% — в виде ретинола. Новорожденные имеют очень малые запасы витамина А в печени и начинают активно набирать его из грудного молока [17].

В организме беременной всасывание жирорастворимого витамина А происходит в тонкой кишке при участии желчи, обеспечивающей эмульгирование. Всасываясь микроворсинками тонкой кишки, ретинол образует сложные эфиры с пальмитиновой или стеариновой кислотами, которые поступают в печень в составе хиломикронов. Поэтому витамин А максимально усваивается во время еды, особенно при приеме белковой пищи, а нарушения желчеобразования резко снизят всасывание витамина А из пищи и ВМК. Усвояемость витамина А также резко снижается на фоне гипоксии, так что правильный режим прогулок и достаточное пребывание беременных и кормящих на свежем воздухе потенцирует усвоение витамина А.

К гиповитаминозу А может приводить не только недостаточное поступление витамина с пищей. Клинические проявления гиповитаминоза могут возникнуть и при достаточном потреблении витамина. Функциональный дефицит витамина А может быть обусловлен как упоминаемыми выше гипоксией и нарушениями образования желчи, но и недостаточной обеспеченностью другими микронутриентами (прежде всего цинком и витамином Е).

Гиповитаминоз А проявляется не только общеизвестными нарушениями сумеречного зрения (т.н. куриная слепота) и сухостью кожи, но и фолликулярным гиперкератозом (кожа приобретает вид терки или рыбьей чешуи), снижением секреции слюнных желез, сухостью роговицы (ксерофтальмия), гипохромной анемией, фурункулезом, желчекаменной болезнью, нефролитиазмом, формированием зубного камня. Ранними маркерами недостаточности витамина А являются скопление белой слизи (белого комочка) во внутренних уголках глаз, повышение чувствительности эмали зубов, снижение секреторной функции желудка. При дефиците витамина А возрастает возможность инфицирования плода и беременной, повышается риск мастита у кормящей. Уровни витамина А наряду с уровнями железа, ферритина и ретинола несколько понижены у беременных с анемией. Лечение анемии более эффективно при совместном использовании витамина А, препаратов железа и фолиевой кислоты [20, 21].

Витамин А и профилактика врожденных пороков развития плода

Витамин А необходим для роста и развития клеток, нормализации уровней витамина А в организме и способствует снижению риска врожденных пороков развития (ВПР) плода. Адекватная обеспеченность беременной витамином А имеет важное значение для формирования органов зрения, легких, конечностей, сердца, ЦНС, способствует формированию закладки зубов и поддержанию барьерного иммунитета [22].

Наблюдения за 535 случаями рождений с расщелинами верхнего неба и 693 здоровыми беременностями показало, что более высокие адекватные уровни витамина А в плазме крови матери соответствовали снижению риска ВПР (ОШ: 0,48; 95% ДИ: 0,20–1,1) [23].

Врожденные диафрагмальные грыжи встречались достоверно чаще у новорожденных, рожденных от матерей с нормальным весом и с недостаточным потреблением витамина А (менее 685 мкг в сутки в расчете на ретиноловые эквиваленты; $p = 0,04$). Потребление витамина А менее 800 мкг в сутки было ассоциировано со повышением риска грыж в семь раз (ОШ: 7,2; 95% ДИ: 1,5–3,4; $p = 0,01$) [24].

Многокомпонентные ВМК, включающие витамин А в сочетании с микронутриентами–синергистами, способствуют эффективной профилактике ВПР. Например, в исследовании 5000 беременных риск различных ВПР снижался в два раза при приеме ВМК Элевит Пронаталь в течение всей беременности. Встречаемость всех исследованных разновидностей ВПР в группе принимавших Элевит Пронаталь составила 20,6 на тысячу беременностей, а в контрольной группе — 40,6 на тысячу беременностей [25]. Результаты исследования свидетельствуют, в частности, о значительном снижении частоты первых случаев дефектов нервной трубки, витамин-А-зависимого гипертрофического стеноза привратника и других витамин-А-зависимых ВПР (ОШ: 0,53; 95% ДИ: 0,35–0,70).

Витамин А и здоровье новорожденных

Исследование 607 новорожденных с очень низким весом при рождении и 300 родившихся в срок новорожденных с нормальным весом показало, что распространенность недостатка витаминов А, Е и D была достоверно выше у новорожденных с малым весом при рождении и была тем чаще, чем короче было вынашивание и ниже вес при рождении [26].

Ретиноиды необходимы для нормальной экспрессии генов, кодирующих белков сурфактанта легких [27]. Сниженные уровни белков сурфактанта на фоне недостаточности витамина А приводят к формированию бронхопульмонарной дисплазии в раннем возрасте [28]. Витамин А в физиологических дозах профилактирует развитие хронических заболеваний легких (бронхиолит, бронхит, бронхиальная астма, пневмония) у новорожденных с низким весом при рождении [29]. Достаточные дозы витамина А также ассоциированы с 20–30-процентным снижением риска паротита [30].

Систематический анализ рандомизированных исследований показал, что вакцинацию новорожденных и детей раннего возраста против кори целесообразно сопровождать адекватными дотациями витамина А. Мета-анализ показал, что эффективность вакцинации в предотвращении заболевания корью составила в среднем 85 % (95 % ДИ: 83–87). Адекватные дозировки витамина А, сопровождающие вакцинацию, способствуют снижению смертности от кори на 62 % (95 % ДИ: 19–82) [31].

В исследовании пар «мать и младенец» (n = 99) определялись концентрации различных витаминов А в крови матерей и у новорожденных. Более высокие уровни витаминов В были ассоциированы с лучшими показателями роста новорожденных и большим баллом по шкале Апгар [32].

Недостаточность витамина А повышает восприимчивость организма и беременной, новорожденного к аллергическим заболеваниям, а достаточное количество витамина А во время беременности предотвращает развитие аллергии у детей. В целом ретиноиды играют ключевую роль в регуляции иммунного гомеостаза на поверхностях слизистой оболочки, предотвращая избыточное воспаление слизистых бронхов и верхних дыхательных путей (в частности, регулируя отклик Th2-лимфоцитов) [22].

Лечение анемии и дефицита железа у беременных намного более эффективно при совместном использовании витамина А, рибофлавина, препаратов железа и фолиевой кислоты, чем при использовании только железа и фолиевой кислоты [6]. Также достаточные уровни витаминов А и Е у новорожденных положительно влияют на когнитивное и поведенческое развитие детей раннего возраста [33].

Как было отмечено выше, недостаточность витамина А практически всегда сопровождается недостаточностью многих других микронутриентов. Например, анализ данных по 5738 родам, собранных в ходе проведения Национального исследования по профилактике врожденных дефектов (США), показал, что среди беременных, разрешившихся в срок ранее 32 недель, недостаточное потребление витамина А сопровождалось самым низким потреблением белка, витаминов В₁, В₂, Е, холина, бета-каротина, железа, меди и цинка [34]. Поэтому компенсация недостаточности витамина А должна осуществляться посредством ВМК, содержащих микронутриенты — синергисты витамина А.

В настоящее время наиболее проверенным является витаминно-минеральный комплекс Элевит. Элевит представлен линейкой из 3 ВМК: Элевит 1-й триместр, Элевит Пронаталь и Элевит Кормление. Следует подчеркнуть, что Элевит® 1-й триместр и Элевит® Пронаталь содержат оптимальные дозы витамина А для поддержки правильного формирования и развития плода (Элевит 1 триместр — 770 МЕ, Элевит Пронаталь — 3600 МЕ). Эффективность Элевит® Пронаталь в отношении профилактики врожденных пороков развития подтверждена плацебо-контролируемым исследованием Цейцеля. Комплексы применяются внутрь по одной таблетке 1 раз в сутки.

Именно такая доза витамина А в составе комплекса Элевит доказала свою эффективность в профилактике пороков развития. Положительные эффекты витамина А потенцируются входящими в состав препарата витамином Е, цинком, железом, никотиномидом (витамин РР), которые важны для метаболизма витамина А. Дозировка витамина А в препарате адекватна для применения в течение всей беременности.

Заключение

В системе «мать — плацента — плод» функционирует единая метаболическая сеть микронутриентов, в рамках которой превращение поступающих с пищей витаминов в метаболически активные формы происходит при участии ферментов, уровни и активность которых зависит от обеспеченности другими микронутриентами. Поэтому функциональный дефицит витамина А будет усугубляться недостатком цинка, фолатов, витамина Е и других микронутриентов. Поскольку у россиянок репродуктивного возраста широко распространен сочетанный дефицит многих эссенциальных микронутриентов, эффективная компенсация полигиповитаминоза должна проводиться не путем повышения доз отдельных микронутриентов, а посредством приема максимально полного комплекса микронутриентов в физиологических дозах.

Представленные в настоящей работе молекулярные и клинические данные показывают, что витамин А необходим для роста и развития клеток, формирования глаз, легких, конечностей, сердца, ЦНС и поддержания барьерного иммунитета. Достижение нормальной обеспеченности организма беременной витамином А и его синергистами важно для снижения риска расщелин верхнего неба, диафрагмальных грыж и других ВПР плода, нормализации веса при рождении, экспрессии генов белков сурфактанта легких, профилактики хронических заболеваний легких, смертности от кори, развития аллергии у детей, анемии и др.

Соответственно в нормативных документах Министерства здравоохранения России («Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности», приказ МЗ РФ № 662 от 14.09.06, приказ № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» от 21.06.2013, в ГОСТе 58040–2017 «Комплексы витаминно-минеральные», приказ № 2094-ст от 26 декабря 2017 года и др.) закреплено именно сочетанное применение микронутриентов. Содержание активных компонентов, включенных в ВМК для беременных, должно обеспечивать от 50 до 100 % суточной потребности в витаминах и минеральных веществах [35], должны иметься соответствующие сертификаты качества, допускающие применение этого ВМК у беременных.

Список литературы

1. Lobo GP, Amengual J, Baus D, Shivdasani RA, Taylor D, von Lintig J. Genetics and diet regulate vitamin A production via the homeobox transcription factor ISX. *J Biol Chem*. 2013 Mar 29; 288 (13): 9017–27. doi: 10.1074/jbc.M112.444240. PubMed PMID: 23393141.



НОВИНКА

ЭЛЕВИТ®



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



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



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

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

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

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

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

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Элевит®



Индивидуальный подход к каждой женщине и забота о рождении здорового ребенка

Для женщин без осложненного анамнеза

Планирование и 1 триместр	2-3 триместры беременности	Кормление
 Элевит® планирование и первый триместр: • правильное формирование плода; • полная¹ формула с 400³ мкг метафолина, йодом и железом.	 Элевит® Пронаталь^{**}: • правильное развитие ребенка; • оптимальная формула с фолиевой кислотой, витамином Д и железом.	 Элевит® Кормление^{***}: • единственный² ВМК для кормления, усилен йодом, железом и омега-3.

Для женщин с осложненным анамнезом

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

Планирование и 1, 2, 3 триместры беременности	Кормление
 Элевит® Пронаталь^{**}: • с первых дней и на протяжении всей беременности поддерживает правильное развитие ребенка, т.к. это полная формула с 800 мкг фолиевой кислоты, витамином Д и железом.	 Элевит® Кормление^{***}: • единственный ВМК² для кормления, усилен йодом, железом и омега-3.

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

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

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

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

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

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

L.RU.MKT.CC.12.2017.2064

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

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

2. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 May; 103 (3): F285-F291. doi: 10.1136/archdischild-2017-314264.
3. Лиманова О. А., Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Калачева А. Г., Hababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Белинская А. Ю., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Федотова Л. Э., Рудаков К. В., Громова О. А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 2. С. 5–15.
4. Громова О. А., Торшин И. Ю., Захарова И. Н., Малявская С. И., Егорова Е. Ю., Лиманова О. А., Семенов В. А., Grishina T.R. Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных. Качественная клиническая практика. 2017. № 4. С. 58–67.
5. И. Ю. Торшин, О. А. Лиманова, О. А. Громова, Н. К. Тетруашвили, В. М. Коденцова, С. И. Малявская, Т. Р. Гришина, А. Г. Калачева, Е. В. Мозговая, И. Н. Захарова, А. Н. Галустьян, В. А. Семенов, А. Н. Громов, А. В. Лебедев, Н. В. Керимкулова, Н. П. Лапочкина, Н. В. Никифорова, О. А. Назаренко, Т. Е. Богачева, Л. Э. Федотова, И. В. Гоголева, Н. Ю. Жидоморов, Д. Е. Фролова, А. Н. Рубашкина, В. Н. Серов. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет. Медицинский алфавит № 21/2018, том № 2, с. 10–20.
6. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Gromov A. N., Grishina T. R., Kalachyova A. G., Kerimkulova N. V., Limanova O. A., Malyavskaya S. I., Tetruashvili N. K., Serov V. N., Kodentsova V. M., Mozgovaya E. A., Grachyova O. N. Data mining in course and outcome of pregnancy: role of vitamin and mineral complexes. *Med. Alfvit*, 2018, Vol. 1, № (343): 10–23.
7. Северин, Е. С. Биохимия // Е. С. Северин. — М.: ГэотарМед, 2011. — 825 с.
8. Smith JN, Walker HM, Thompson H, Collinson JM, Vargesson N, Erskine L. Lens-regulated retinoic acid signalling controls expansion of the developing eye. *Development*. 2018 Oct 10;145(19). pii: dev167171. doi: 10.1242/dev.167171.
9. Lee LM, Leung MB, Kwok RC, Leung YC, Wang CC, McCaffery PJ, Copp AJ, Shum AS. Perturbation of Retinoid Homeostasis Increases Malformation Risk in Embryos Exposed to Pregestational Diabetes. *Diabetes*. 2017 Apr; 66 (4): 1041–1051. doi: 10.2337/db15-1570.
10. Combs, Gerald F. The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health (3rd ed.). Burlington: Elsevier Academic Press. 2008, ISBN 9780121834937.
11. Xing X, Tao F. Advance of study on vitamin A deficiency and excess associated with congenital heart disease. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2008; 37(6): 754–756.
12. Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006; 46: 451–480.
13. Vitalis T, Mariani J. Retinoid receptor-related orphan receptor alpha: a key gene setting brain circuits. *Neural Regen Res*. 2018 May; 13 (5): 791–794. doi: 10.4103/1673-5374.232462.
14. Ma L, Zhou P, Neu J, Lin HC. Potential Nutrients for Preventing or Treating Bronchopulmonary Dysplasia. *Paediatr Respir Rev*. 2017 Mar; 22: 83–88. doi: 10.1016/j.prrv.2016.08.013.
15. Szwarc MM, Hai L, Gibbons WE, White LD, Mo Q, Kommagani R, Lanz RB, DeMayo FJ, O'Malley BW, Lydon JP. Retinoid signaling controlled by SRC-2 in decidualization revealed by transcriptomics. *Reproduction*. 2018 Oct 16; 156 (5): 387–395. doi: 10.1530/REP-18-0282.
16. Спиричев В. Б., Шатнюк А. Н., Позняковский В. М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Сибирское медицинское издательство, Новосибирск, 2004, 547 с.
17. Островский ЮМ (ред). Экспериментальная витаминология. Наука и техника, Белорусская ССР, 1979, 549 с.
18. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
19. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой. М.: МЦНМО; 2013. 764 с.
20. Chai C, Wang X, Hou C. Clinical study of Vitamin A combined with Vitamin B in prevention and treatment of anemia in premature infants. *Minerva Pediatr*. 2017 Sep 15. doi: 10.23736/S0026-4946.17.05049-6. [Epub ahead of print]
21. Ma AG, Schouten EG, Zhang FZ, Kok FJ, Yang F, Jiang DC, Sun YY, Han XX. Retinol and riboflavin supplementation decreases the prevalence of anemia in Chinese pregnant women taking iron and folic Acid supplements. *J Nutr*. 2008 Oct; 138 (10): 1946–50.
22. Hufnagl K, Jensen-Jarolim E. Does a carrot a day keep the allergy away? *Immunol Lett*. 2018 Oct 16. pii: S0165-2478(18)30392-4. doi: 10.1016/j.imlet.2018.10.009. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 30339818.
23. Johansen AM, Lie RT, Wilcox AJ, Andersen LF, Drevon CA. Maternal dietary intake of vitamin A and risk of orofacial clefts: a population-based case-control study in Norway. *Am J Epidemiol*. 2008; 167 (10): 1164–70 Epub 2008 M.
24. Beurskens LW, Schrijver LH, Tibboel D, Wildhagen MF, Knapen MF, Lindemans J, de Vries J, Steegers-Theunissen RP. Dietary vitamin A intake below the recommended daily intake during pregnancy and the risk of congenital diaphragmatic hernia in the offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013 Jan; 97 (1): 60–6. doi: 10.1002/bdra.23093. Epub 2013 Jan 2. PubMed PMID: 23283831.
25. Czeizel A. E. *Europ. J. Obstetr. Gynecol. Reproductive Biology*, 1998, 151–161.
26. Fares S, Sethom MM, Khouaja-Mokrani C, Jabnoun S, Feki M, Kaabachi N. Vitamin A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr Neonatol*. 2014 Jun; 55 (3): 196–201. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.09.006. Epub 2013 Nov 26. PubMed PMID: 24289974.
27. 9128293 George TN, Snyder JM. Regulation of surfactant protein gene expression by retinoic acid metabolites. *Pediatr Res*. 1997 May; 41 (5): 692–701.
28. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2018 Feb 20; 16 (1): 36. doi: 10.1186/s12967-018-1417-7. Review. PubMed PMID: 29463286.
29. Askin DF, Diehl-Jones W. Pathogenesis and prevention of chronic lung disease in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2009 Mar; 21 (1): 11–25.
30. Oliveira JM, Rondo PH. Evidence of the impact of vitamin A supplementation on maternal and child health. *Cad Saude Publica*. 2007; 23 (11): 2565–2575.
31. Sudfeld CR, Navar AM, Halsey NA. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *Int J Epidemiol*. 2010 Apr; 39 Suppl 1: i48–55. doi: 10.1093/ije/dyq021. PMID: 20348126.
32. Hanson C, Lyden E, Anderson-Berry A, Kocmich N, Rezac A, Delair S, Furtado J, Van Ormer M, Izevbijie NI, Olateju ED, Adaba GA, Anigilaje EA, Tahiru T, Obaro S. Status of Retinoids and Carotenoids and Associations with Clinical Outcomes in Maternal-Infant Pairs in Nigeria. *Nutrients*. 2018 Sep 12; 10 (9). pii: E1286. doi: 10.3390/nu10091286. PubMed PMID: 30213044; PubMed Central PMCID: PMC6165164.
33. Chen K, Zhang X, Wei XP, Qu P, Liu YX, Li TY. Antioxidant vitamin status during pregnancy in relation to cognitive development in the first two years of life. *Early Hum Dev*. 2009 Jul; 85 (7): 421–7.
34. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM; National Birth Defects Prevention Study. Maternal dietary nutrient intake and risk of preterm delivery. *Am J Perinatol*. 2013 Aug; 30 (7): 579–88. doi: 10.1055/s-0032-1329686. Epub 2012 Dec 3. PubMed PMID: 23208764; PubMed Central PMCID: PMC4041277.
35. Хотимченко С. А., Погожева А. В., Коденцова В. М., Кочеткова А. А., Е. А. Пырьева. О применении витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в лечебном питании. Методические рекомендации ФГБУН «Федеральный центр питания и биотехнологий», Москва, 2017.

Для цитирования. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетруашвили Н. К., Коденцова В. М., Рудаков К. В. Витамин А в акушерстве: фундаментальные и клинические исследования // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. — 1 (376). — С. 59–69.

Применение дезоксирибонуклеата натрия в комплексной терапии хронического эндометрита у женщин со сниженной фертильностью

А. Н. Григорян, к.м.н., врач акушер-гинеколог Университетской детской клинической больницы¹
И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета¹
Н. С. Землина, врач акушер-гинеколог кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета¹
Н. М. Сизова, врач-ординатор²

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

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

Use of sodium deoxyribonucleate in complex therapy of chronic endometritis in women with reduced fertility

A. N. Grigoryan, I. V. Kuznetsova, N. S. Zemlina, N. M. Sizova

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

Резюме

Актуальность проблемы хронического эндометрита (ХЭ) обусловлена высокой распространенностью бесплодия, невынашивания беременности и неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток с данной патологией при отсутствии достаточного эффекта от стандартной терапии. Успешное восстановление морфофункциональных характеристик эндометрия требует снижения интенсивности воспалительной реакции с сохранением репаративного потенциала ткани, чего можно достичь с помощью иммуномодуляции. Целью данного исследования стало изучение эффектов применения дезоксирибонуклеата натрия (Деринат®) в комплексной терапии ХЭ у женщин со сниженной фертильностью. В исследовании приняли участие 136 женщин с верифицированным диагнозом ХЭ, рандомизированные в группу исследования (n = 70) и группу контроля (n = 66). Все пациентки получали стандартную терапию ХЭ, женщины группы лечения дополнительно получали Деринат® (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл) по схеме: 5 мл (75 мг) раз в сутки через 24–48 часов, 10 инъекций на курс. Эффекты терапии оценивались по динамике клинических симптомов ХЭ, результатам микробиологического и ультразвукового исследований (УЗИ). Результаты. В группе лечения наблюдалось достоверное уменьшение распространенности клинических симптомов после завершения терапии и трехмесячного периода последующего наблюдения по сравнению с группой контроля (p < 0,05). Частота выявления условно патогенных микроорганизмов после окончания лечебного курса снижалась в группе исследования до 26% и в группе контроля до 51,5% (p < 0,05). Сравнение эхографических параметров конечных характеристик показало, что в группе получавших Деринат® в существенно меньшем проценте наблюдений сохранялись гиперэхогенность эндометрия и субэндометриального слоя, неоднородность структуры, истончение эндометрия и расширение аркуатных вен (p < 0,05). Заключение. Применение препарата Деринат® повышает эффективность терапии ХЭ и может быть полезным в восстановлении фертильности у данной категории больных.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, невынашивание беременности, инфекция, иммуномодуляция, дезоксирибонуклеат натрия.

Summary

The urgency of the problem of chronic endometritis (CE) is due to the high prevalence of infertility, miscarriage and in vitro fertilization failure (IVF) in patients with this pathology in the absence of a sufficient effect of standard therapy. Successful restoration of the endometrial morphofunctional characteristics requires a decrease in the intensity of the inflammatory response while preserving the reparative potential of the tissue, which can be achieved with the help of immunomodulation. The purpose of this study was to study the effects of the use of sodium deoxyribonucleate (Derinat®) in the complex therapy of CE in women with reduced fertility. The study involved 136 women with verified diagnosis of CE, randomized to the group of research (n = 70) and control group (n = 66). All patients received standard therapy for CE, women in the treatment group additionally received Derinat® (solution for intramuscular administration of 15 mg/ml) according to the scheme: 5 ml (75 mg) once a day after 24–48 hours, 10 injections per course. The effects of therapy were evaluated by the dynamics of clinical symptoms of CE, the results of microbiological and ultrasound studies (US). Results. In the treatment group, there was a significant decrease in the prevalence of clinical symptoms after completion of therapy and a three-month follow-up period compared with the control group (p < 0.05). The frequency of detection of conditionally pathogenic microorganisms after the end of the treatment course decreased in the study group to 26% and in the control group to 51.5% (p < 0.05). Comparison of the echographic parameters of the final characteristics showed that in the group treated with Derinat®, the significantly lower percentage of observations preserved the hyperechogenicity of the endometrium and subendometrial layer, the heterogeneity of the structure, the thinning of the endometrium and the dilation of arcuate veins (p < 0.05). Conclusion. The use of Derinat® increases the effectiveness of CE therapy and may be helpful in restoring fertility in these patients.

Key words: chronic endometritis, infertility, miscarriage, infection, immunomodulation, sodium deoxyribonucleate.

Хронический эндометрит (ХЭ) — один из представителей воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), распространенность которого в популяции женского насе-

ления колеблется от 0,8 до 19,0% [1–3]. Подобно другим ВЗОМТ, в большинстве случаев ХЭ является исходом инфекционного воспалительного процесса, причем значение первичного возбу-

дителя при хроническом воспалении обычно утрачивается, и главную роль начинает играть вторичное инфицирование на фоне дисбиотических состояний слизистых оболочек половых

путей [4–6]. Отличительной особенностью ХЭ являются его формирование под действием дополнительных факторов, травмирующих эндометрий, таких как аборт, самопроизвольные выкидыши, повторные внутриматочные вмешательства, использование внутриматочных контрацептивов [7–9].

Симптоматика ХЭ часто скудна, тем не менее у многих женщин наблюдаются тазовые боли, расстройства менструального цикла, сексуальная дисфункция и другие жалобы, негативно влияющие на качество жизни. В то же время нарушение рецептивности эндометрия пациенток с ХЭ становится причиной бесплодия и невынашивания беременности [10–12]. Таким образом, актуальность проблемы ХЭ обусловлена не только ухудшением качества жизни, но и снижением женской фертильности.

Несмотря на существующие рекомендации по диагностике и адекватной эмпирической терапии ВЗОМТ [13], их субклинические формы ускользают от внимания врачей, а частота развития хронического воспаления и его негативных исходов не имеет тенденции к снижению. Диагностика хронических ВЗОМТ, в том числе ХЭ, не проста, терапия эффективна лишь у половины больных, и частота рецидивов держится на уровне 15–25 % [8, 9, 12]. Хроническое воспаление ухудшает общее состояние здоровья женщины, снижает вероятность зачатия, нарушает физиологическое течение беременности и внутриутробного развития, способствует росту акушерских и перинатальных осложнений и даже высокому уровню заболеваемости детей в постнатальный период жизни [12].

Элиминация микробного агента признана главной целью терапии ВЗОМТ. Но лечение хронического воспалительного процесса невозможно без лекарственных средств, мишенью которых является собственно персистирующая аномальная воспалительная реакция. Лечение ХЭ имеет свои особенности. Для успешного восстановления морфофункциональных характеристик эндометрия необходимо снизить интенсивность воспалительной реакции без ущерба для пролиферации, сохранив репаративный потенциал ткани. Следовательно,

подбор терапевтических средств должен проводиться в ряду иммуномодуляторов с репаративным эффектом. В этом аспекте интересно отечественное лекарственное средство Деринат®, 15 мг/мл, представляющее собой раствор натриевой соли нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты в 0,9-процентном растворе хлорида натрия (ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия). Препарат успешно применяется в клинической практике [14–17], в основе его действия лежит стимуляция регенерации и репаративных процессов, а также модуляция системного и местного иммунитета и снижение выраженности воспалительной реакции. Иммуномодулирующий эффект дезоксирибонуклеата натрия обеспечивается взаимодействием активного вещества с патоген-распознающими рецепторами (Toll-like receptor 9, TLR 9) на иммунокомпетентных клетках и инициацией целого ряда иммунных механизмов, приводящих к стимулированию процессинга и активации В- и Т-клеточного иммунитета, экспрессии NK-клеток и фагоцитов [18, 19]. Одновременно дезоксирибонуклеат натрия повышает синтез трансформирующих факторов роста α и β (TGF- α и TGF- β) эпидермального фактора роста (EGF) макрофагами, что создает условия для заживления повреждения не путем фиброплазии, а с помощью регенерации и пролиферации специализированной ткани.

Препарат Деринат® в форме раствора для внутримышечного введения 15 мг/мл может быть использован в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний на основании данных о его способностях регулировать местные и системные иммунные реакции в организме. Цель настоящего исследования состояла в изучении эффектов применения дезоксирибонуклеата натрия в комплексной терапии хронического эндометрита у женщин со сниженной фертильностью.

Характеристика участниц и методов исследования

В исследование были включены 136 сексуально активных женщин репродуктивного возраста с ХЭ и субфертильностью.

Критериями включения в исследование служили:

- возраст от 20 до 40 лет;
- верифицированный диагноз хронического эндометрита;
- снижение фертильности, а именно
 - бесплодие (отсутствие беременности в течение года регулярной половой жизни без применения контрацепции) или
 - привычный выкидыш (два или более последовательных самопроизвольных выкидыша), или
 - неудачи ЭКО, предположительно обусловленные эндометриальным фактором (отсутствие биохимической беременности после переноса эмбриона хорошего качества);
- информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациентки с острым эпизодом ВЗОМТ на момент обращения, а также женщины, планирующие беременность в течение периода исследования.

Диагноз хронического эндометрита основывался на данных гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата эндометрия [2, 20, 21]. Биопсию эндометрия выполняли в первую фазу менструального цикла (на 6–9-й день) при помощи атравматичной кюретки Pipelle de Cornier (Франция).

На этапе скрининга и в процессе проведения исследования выполнялся сбор анамнестических данных с акцентом на клинические симптомы ХЭ (нарушения менструального цикла, тазовая боль, расстройства мочеиспускания, сексуальные расстройства), общий и гинекологический осмотр. Лабораторная микробиологическая диагностика включала микроскопию влагалищного отделяемого с окрашиванием по Граму, культуральное исследование с целью определения условно патогенной микрофлоры, количественное генодиагностическое исследование, основанное на проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Всем женщинам проводили трансагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза

с помощью аппарата SonoScape SSI-6000 в первую фазу менструального цикла с прицельной оценкой толщины и структуры эндометрия. Выполняли цветное доплеровское картирование с целью определения характеристик сосудов и скорости кровотока в них.

После первичного клинико-лабораторного обследования пациентки были распределены в две группы методом случайной выборки:

- **группа исследования** — 70 женщин с ХЭ, получавших, помимо стандартной терапии, Деринат® — раствор для внутримышечного введения, 15 мг/мл;
- **группа контроля** — 66 пациенток, получавших лечение согласно стандарту терапии.

Стандартная терапия включала использование антибиотиков, выбор которых осуществлялся в зависимости от результатов микробиологического исследования [13, 22]. Использовалась комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой 875/125 мг два раза в сутки в течение семи дней; при выделении *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* или значимого количества *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* рекомендовался джозамицин по 500 мг три раза в сутки перорально в течение 10 дней; при наличии значимых количеств анаэробных микроорганизмов применялся метронидазол по 500 мг три раза в сутки семь дней. Пациентки с повторными эпизодами вульвовагинального кандидоза в анамнезе или с бессимптомным носительством грибов рода *Candida* получали профилактическую дозу флуконазола 150 мг однократно. Пациенткам с бактериальным вагинозом, аэробным, кандидозным или смешанным вагинитом проводилась топическая или системная терапия в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. В группе исследования пациентки дополнительно к стандартной терапии получали Деринат® — раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл по схеме: 5 мл (75 мг) раз в сутки через 24–48 часов, 10 инъекций на курс.

Оценка эффективности терапии в обеих группах основывалась

на данных динамики клинических симптомов и результатов лабораторно-инструментальной диагностики после завершения применения препарата Деринат® пациентками группы исследования. Динамика клинических симптомов оценивалась дополнительно через три месяца после окончания лечения. В течение всего периода проведения исследования участницам предлагалась контрацепция с использованием мужского презерватива. На протяжении трех месяцев наблюдения после завершения терапии разрешалось применение витаминно-минеральных комплексов с целью прегравидарной подготовки.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Office Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 10 для Windows (StatSoft, США). Для описания полученных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения в каждой группе для всех количественных показателей. Статистическую достоверность различий между частотными показателями групп с ожидаемыми частотами 5 и более оценивали с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса. При отсутствии нормального распределения значений признака статистическую значимость различий между независимыми группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, а между зависимыми группами — с помощью критерия Вилкоксона. Критическое значение уровня статистической достоверности нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании приняли участие женщины от 25 до 39 лет, средний возраст составил $32,0 \pm 3,3$ года. В структуре нарушений фертильности привычный выкидыш встречался у 75 (55,1 %), бесплодие — у 61 (44,9 %) пациенток, у 18 (13,2 %) женщин отмечались неудачи имплантации в программах ЭКО. Продолжительность нарушений фертильности варьировала в пределах 2–5 лет.

Оценка жалоб больных ХЭ (табл. 1) показала преобладание в клинической картине аномальных маточных кровотечений (АМК), проявлявшихся в виде чрезмерных по продолжительности и (или) кровопотере менструальных кровотечений (тяжелые менструальные кровотечения) или длительного (общая продолжительность менструации выходит за рамки восьми дней) пред- и постменструального кровомазанья, или межменструальных кровяных выделений. Скудные менструации встречались значительно реже. О патологических выделениях из половых путей сообщили более чем три четверти участниц исследования. Подавляющее большинство пациенток отмечали тазовые боли разной степени выраженности, среди которых чаще всего встречалась дисменорея. Более трети пациенток всех групп сообщили о диспареунии. В меньшем проценте наблюдений отмечались жалобы на нарушение сексуальной функции и расстройства мочеиспускания. Значимых межгрупповых отличий по частоте жалоб перед началом терапии отмечено не было (табл. 1). Результаты оценки клинической картины ХЭ в целом совпадают с данными других исследователей [14], демонстрирующих высокую распространенность болевых симптомов, патологических белей и нарушений менструального цикла у больных ХЭ.

Для планирования лечения принципиально важным является определение состава ассоциантов и их количества. Оценка результатов микробиологических исследований показала, что у больных ХЭ был нарушен биоценоз цервика-вагинальной среды. Наиболее частыми представителями условно патогенной микрофлоры оказались члены семейства *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli* (микроорганизм выявлен у 60,3 % пациенток) и *Enterobacter faecalis* (40,4 %). Обнаруживалось также усиление роста *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и снижение роста *Lactobacillus spp.* С меньшей распространенностью по результатам микробиологической диагностики отмечалось присутствие *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*. Условно патогенные микоплазмы, преимущественно *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, выявлялись

Таблица 1
Структура жалоб у пациенток с хроническим эндометритом

Симптомы	До лечения		После лечения		Через 3 мес. после лечения	
	Группа исследования, n (%)	Группа контроля, n (%)	Группа исследования, n (%)	Группа контроля, n (%)	Группа исследования, n (%)	Группа контроля, n (%)
АМК	56 (80,0%)	54 (81,8%)	22 (31,4%)*	39 (59,1%)	13 (18,6%)*	32 (48,5%)
Гипоменорея	12 (17,1%)	11 (16,7%)	3 (4,3%)	7 (10,6%)	2 (2,9%)	5 (7,6%)
Патологические бели	53 (75,7%)	53 (80,3%)	13 (18,6%)*	32 (48,5%)	9 (13,6%)*	29 (43,9%)
Дисменорея	56 (80,0%)	54 (81,8%)	5 (7,1%)	9 (13,6%)	2 (2,9%)*	11 (16,7%)
Нециклическая тазовая боль	43 (61,4%)	41 (62,1%)	9 (12,9%)*	17 (25,8%)	5 (7,1%)*	10 (15,2%)
Диспареуния	33 (47,1%)	24 (36,4%)	7 (10,0%)*	18 (27,3%)	3 (4,3%)*	9 (13,6%)
Сексуальные расстройства	33 (47,1%)	30 (45,5%)	14 (20,0%)*	24 (36,3%)	8 (12,1%)*	25 (37,9%)
Расстройства мочеиспускания	19 (27,1%)	17 (25,8%)	5 (7,1%)	8 (12,1%)	2 (2,9%)*	12 (18,2%)

Примечание: * — различия достоверны при $p < 0,05$ относительно соответствующих показателей группы контроля (критерий χ^2).

Таблица 2
Результаты УЗИ у пациенток с хроническим эндометритом

Показатели	Группа исследования (n = 70)		Группа контроля (n = 66)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гиперэхогенность эндометрия и субэндометриального слоя	70 (100%)	29 (41,4%)*	58 (87,8%)	44 (66,70%)
Неоднородная структура эндометрия	58 (82,9%)	13 (18,6%)*	54 (81,8%)	46 (69,60%)
Истончение эндометрия	36 (51,4%)	11 (15,7%)*	32 (48,5%)	24 (36,40%)
Внутриматочные синехии	27 (38,6%)	4 (5,7%)	22 (33,3%)	3 (4,60%)
Расширение полости матки с появлением в ней жидкости	7 (10,0%)	1 (1,4%)	6 (9,1%)	2 (3,03%)
Расширение вен малого таза	4 (5,7%)	6 (8,6%)	5 (7,6%)	10 (15,20%)
Расширение аркуатных вен	27 (38,6%)	4 (5,7%)*	27 (40,9%)	17 (25,80%)

Примечание: * — межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$ (критерию χ^2).

у 36,8% женщин, облигатные патогены (*C. trachomatis* и *M. genitalium*) были обнаружены в 3 (2,2%) и 1 (0,7%) случаях соответственно. Значимых межгрупповых отличий по частоте выявления различных возбудителей выявлено не было.

Формирование ХЭ связано со смесью ведущего микробного агента и повышением этиологической роли условных патогенов, населяющих нижний отдел полового тракта [1, 6, 8]. Наши результаты, показавшие существенное преобладание в цервик-вагинальном биотопе пациенток с ХЭ семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и условно патогенных микоплазм, подтверждают эту концепцию. Следует отметить, что аналогичные характеристики микробиоценоза были получены при проведении исследований эндометриального биотопа у женщин с ХЭ и неудачами ЭКО [23].

Морфофункциональное состояние органов малого таза оценивали

с помощью УЗИ. У включенных в исследование пациенток наблюдались эхографические признаки, косвенно свидетельствующие о хроническом воспалительном процессе в матке (табл. 2). Примерно у половины пациенток переднезадний размер М-эхо на восьмой день менструального цикла не достигал 7 мм, что соответствует понятию «тонкий эндометрий». Подозрение на внутриматочные синехии, по данным УЗИ, возникло в 36% наблюдений, при последующей гистероскопии диагноз был подтвержден, и синехии инструментально удалены. Из других ультразвуковых находок следует отметить расширение аркуатных вен в 38% наблюдений; на связь этого признака с ХЭ указывают ряд авторов [24].

Динамическое наблюдение позволило установить значительное уменьшение жалоб пациенток в обеих группах, но у женщин, применявших Деринат®, достоверно ($p < 0,05$) чаще достигалась редукция следующих симптомов (табл. 1): АМК, патологи-

ческие бели, нециклическая тазовая боль, диспареуния, сексуальные расстройства. Дисменорея и расстройства мочеиспускания были сопоставимы по распространенности сразу после завершения терапии, но через три месяца эффект в группе исследования сохранялся, а в группе контроля снижался, что делало достоверными межгрупповые отличия в конечной точке наблюдения. Полученные данные сопоставимы с результатами сравнительного исследования эффективности монотерапии антибиотиками и комплексной терапии с использованием внутримышечного раствора Деринат®, 15 мг/мл, по 5 мл через 24–48 часов курсом 10 инъекций у пациенток с микст-инфекцией генитального тракта [15]. Мы не оценивали скорость редукции жалоб, но, судя по результатам других авторов [14, 16], использование препарата Деринат® сокращает время до выздоровления и сопровождается более быстрым уменьшением симптомов по сравнению с монотерапией антибиотиками.

Вместе с тем наши данные позволяют говорить о длительном сохранении эффекта комплексной терапии и лучшем контроле воспалительного процесса в случае применения в ее составе препарата Деринат®.

После окончания лечения сохранение условно патогенных микроорганизмов в титрах, равных или близких к количеству *Lactobacillus spp.*, наблюдалось у 18 (25,7%) больных группы исследования и у 34 (51,5%) в группе контроля ($p < 0,05$). Повышение эффективности антибиотикотерапии при использовании дезоксирибонуклеата натрия отмечено и в других работах [16]. Эти данные отражают улучшение локального иммунного ответа слизистых оболочек нижних половых путей и снижение риска рецидива ВЗОМТ у женщин, получавших комплексную терапию с препаратом Деринат®.

После окончания терапии в обеих группах были выявлены положительные изменения эхографических параметров, но сравнение конечных характеристик показало, что в группе женщин, получавших дезоксирибонуклеат натрия, в существенно ($p < 0,05$) меньшем проценте наблюдений сохранялись гиперэхогенность эндометрия и субэндометриального слоя, неоднородность структуры, истончение эндометрия и расширение аркуатных вен. В работах сходного дизайна было продемонстрировано улучшение кровоснабжения матки при использовании препарата Деринат® [14], что наряду с иммуномодуляцией [17, 18] объясняет его положительный эффект на эндометрий.

Известно, что функциональные нарушения эндометрия играют одну из ведущих ролей в снижении фертильности при воспалительных заболеваниях [3], и это обосновывает применение иммуномодуляторов у пациенток с ХЭ. Результаты проведенных клинического и лабораторно-инструментального обследований продемонстрировали позитивное влияние иммуномодуляции с помощью препарата Деринат® на течение ХЭ, что может послужить основанием для включения этого лекарственного

средства в комплекс прегравидарной подготовки у женщин со сниженной фертильностью.

Всеми больными режим приема препарата соблюдался. Пациенток, у которых их состояние здоровья и эффект лечения не подлежал бы оценке, не было. Закончили лечение 136 больных. Переносимость препаратов хорошая. Нежелательные явления и побочные эффекты действия препаратов не зафиксированы ни в одной из двух групп.

Дальнейшие исследования необходимы для уточнения иммуногистохимических параметров состояния эндометрия с целью уточнения механизмов действия препарата, а также оценки клинически значимых исходов по восстановлению фертильности у пациенток с ХЭ, получающих Деринат®.

Список литературы

1. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018; 110 (3): 344–350.
2. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218 (6): 602.e1–602.e16.
3. Cicinelli E, Trojano G, Mastroiuro M, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril*. 2017; 108 (2): 289–295.
4. Cicinelli E, Ballini A, Marinaccio M, et al. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 285 (5): 1325–1329.
5. Hillier SL, Rabe LK, Meyn L, et al. Endometrial Gardnerella vaginalis and Atopobium Vaginae are associated with histologic endometritis among women with clinically diagnosed pelvic inflammatory disease (PID). *Sex Trans Infect*. 2013; 89 (1): A36.
6. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, et al. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75 (6): 672–677.
7. Roongsitthichai A, Srisuwanasagul S, Koonjaenak S, Tummaruk P. Expression of cyclooxygenase-2 in the endometrium of gilts with different stages of endometritis. *J Vet Med Sci*. 2011; 73 (11): 1425–1431.
8. Манухин И. Б., Гогсадзе И. Г., Гогсадзе Л. Г., Пономарева Ю. Н. Перспективы использования комплексной оценки клинико-морфологических данных в диагностике и прегравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2014; 9: 98–102.
9. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One*. 2014; 9 (2): 88354.
10. Бурлев В. А., Кузмичев Л. Н., Онищенко А. С., Ильасова Н. А., Шетинина Н. С. Функциональная активность эндометрия влияет на результа-

ты ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности. *Пробл. Репродукции*. 2010; 2: 41–52.

11. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril*. 2014; 101 (4): 1026–1030.
12. Sun ZC, Cui Y, Yang L, Han H. Study on the prevalence of reproductive tract infections and influencing factors on women in rural areas of the Middle and Western regions in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2010; 31 (9): 961–964.
13. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018; 29 (2): 108–114.
14. Антропова Е. Ю., Мазитова М. И. Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016; 11 (4): 25–29.
15. Макаров К. Ю. Патогенетическое обоснование применения иммунокоррекции препаратом Деринат в комплексной программе лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. Сборн. тезис. и докл. XVI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Российские лекарственные препараты на основе ДНК — медицина завтрашнего дня. М. — Тверь: ООО «Издательство Триада», 2009; 38–43.
16. Перламутров Ю. Н., Чернова Н. И. Возможности повышения эффективности терапии неспецифического вагинита и цервицита. *Лечащий врач*. 2014; 12: 79–83.
17. Серов В. Н., Тютюнник В. А., Твердилова М. А., Павлович С. В. Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний гениталий у женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2010; 9 (2): 57–63.
18. Филатов О. Ю., Кашаева О. В., Бугримов Д. Ю., Климович А. А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 7 (16): 385–390.
19. Klimovich AA. The probable mechanism of reparative effect of eukaryotic DNA oligonucleotides as agonists Toll-like receptors 9 on the model of drug Derinat® // URL: researchgate.net/publication/278405737.
20. Гомбоевская Н. А., Марченко Л. А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита. *Проблемы репродукции*. 2012; 2: 42–46.
21. Пальцев М. А., Кветной И. М., Полякова В. О., Пальцева Е. М., Мурсалов С. У. Молекулярная морфология. Методологические и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии. М.: Изд-во «ШИКО», 2015; 264 с.
22. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.
23. Цыгурдаева Н. Д., Коган И. Ю., Савичева А. М., Толибова Г. Х. Особенности микробиоты эндометрия у пациенток с неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе и хроническим эндометритом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65: 27–28.
24. Мальцева Л. И., Смолина Г. Р., Юпатов Е. Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 6: 26–30.



Деринат®

Улучшает результаты
прегравидарной подготовки
при **ВЗОМТ (эндометритах)**,
нарушении **рецептивности**,
"тонком" эндометрии

Восстановление
репродуктивной функции
после аборта, гистероскопии
и др. оперативных
вмешательств



Фитопрофилактика инфекционных осложнений гестации у женщин с хроническим пиелонефритом

А. Б. Хурасева, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии¹
С. В. Петров, к.м.н.²

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

²ООО «Авиценна» (Медицинский центр «Авиценна»), г. Курск

Phytoprophylaxis of infectious complications of gestation in women with chronic pyelonephritis

A. B. Khuraseva, S. V. Petrov

Kursk State Medical University, Medical Center 'Avicenna'; Kursk, Russia

Резюме

В акушерской практике актуальным является поиск резервов повышения эффективности профилактики гестационных осложнений, ассоциированных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы. Целью настоящего исследования стала оценка результатов использования фитопрепарата Канефрон® Н у беременных женщин с хроническим пиелонефритом. В исследование были включены 100 женщин, случайным образом распределенные в четыре группы, в трех из которых проводилось профилактическое применение препарата Канефрон® Н, в четвертой фитопрофилактика не назначалась. Установлено, что монотерапия препаратом Канефрон® Н снижает риск обострений хронического пиелонефрита, улучшает функциональное состояние мочевыводящих путей, уменьшает частоту бактериурии. Оптимальные результаты достигаются при использовании профилактических курсов препарата Канефрон® Н на сроках гестации 10–12, 22–24 и 34–36 недель.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, хронический пиелонефрит, пиелонефрит беременных, бактериурия, фитотерапия.

Summary

In obstetric practice, the search for reserves to increase the effectiveness of prevention of gestational complications associated with infectious and inflammatory diseases of the urinary system is relevant. The purpose of this study was to assess the results of using the Canephron® N herbal medicine in pregnant women with chronic pyelonephritis. The study included 100 women, randomly divided into four groups, three of which were carried out for prophylactic use of the drug Canephron® N, and were not prescribed phytoprophylaxis in the fourth. It has been established that monotherapy with Canephron® N reduces the risk of exacerbations of chronic pyelonephritis, improves the functional state of the urinary tract, reduces the incidence of bacteriuria. Optimal results are achieved with the use of prophylactic courses of Canephron® N at the gestational period of 10–12, 22–24, and 34–36 weeks.

Key words: urinary tract infections, chronic pyelonephritis, pyelonephritis in pregnant, bacteriuria, phytotherapy.

В последние годы все большую актуальность приобретает проблема пиелонефрита беременных. Это обусловлено, с одной стороны, увеличением распространенности данного заболевания, которая достигает 17,4–23,2%, и, с другой стороны, повышением риска различных осложнений, связанных с материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью у беременных с хроническим пиелонефритом [1–3].

Предпосылками для обострения и прогрессирования хронического пиелонефрита во время беременности являются анатомо-функциональные особенности, свойственные гестационному процессу [4]. При этом неосложненные формы пиелонефрита во время беременности протекают со скудной или атипичной симптоматикой, что обуславливает сложности диагностики и несвоевременное начало терапии. Воспалительные заболевания мочевых путей отягощают течение беременности и родов, являются одним из пусковых механизмов развития внутриутробного инфицирования,

увеличивают риск невынашивания беременности, перинатальной заболеваемости и смертности [5–7].

Сокращение числа рецидивов хронического пиелонефрита во время беременности ассоциировано со снижением количества акушерских осложнений. Однако назначение антибиотиков с целью профилактики гестационного пиелонефрита даже при наличии показаний (например, бессимптомной бактериурии) ограничивается ввиду возможного негативного влияния на плод и организм матери, а также из-за отсутствия убедительных данных о положительном соотношении пользы и риска [8–10].

В то же время для профилактики гестационного пиелонефрита возможно использование фитопрепаратов, которые применяются в комплексном лечении острого инфекционно-воспалительного заболевания почек, в том числе у беременных женщин. К таким препаратам относится Канефрон® Н, продемонстрировавший эффективность в терапии пиелонефрита беременных [11]. В клинических наблюдениях не было установлено фетотоксического действия

Канефрона Н, а частота врожденных дефектов у новорожденных была даже ниже популяционных значений [12]. В связи с этим использование данного растительного препарата с целью профилактики обострения хронического пиелонефрита во время беременности представляется логичным и обоснованным.

Цель исследования: оценить эффективность растительного препарата Канефрон® Н для профилактики обострений хронического пиелонефрита у беременных женщин.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 100 женщин репродуктивного возраста от 20 до 36 лет, принимавших в различные сроки беременности препарат Канефрон® Н. Критерии включения: наличие в анамнезе хронического пиелонефрита, отсутствие клинических и лабораторных признаков обострения заболевания, одноплодная беременность, наблюдение с I триместра беременности и согласие пациентки



Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н

Рег. уд. П № 014244/02



- ✓ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- ✓ Уменьшает количество повторных обострений
- ✓ Способствует отхождению конкрементов и препятствует их образованию

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru



Любисток



Золототысячник



Розмарин

РЕКЛАМА

Таблица 1
Результаты эффективности терапии в сравниваемых группах

Параметры	1-я группа, n = 26		2-я группа, n = 24		3-я группа, n = 22		4-я группа, n = 28		p
	Абс.	M ± m, %	Абс.	M ± m, %	Абс.	M ± m, %	Абс.	M ± m, %	
Обострение хронического пиелонефрита во время беременности	2	7,7 ± 5,2	4	16,7 ± 7,6	6	27,3 ± 9,5	16	57,1 ± 9,4	p1-4 < 0,01 p2-4 < 0,01 p3-4 < 0,05
УЗ-признаки пиелозастоя и гидрокаликоза	3	11,5 ± 6,3	6	25,0 ± 8,8	9	40,9 ± 10,5	18	64,3 ± 9,1	p1-3 < 0,05 p1-4 < 0,001

Таблица 2
Частота бессимптомной бактериурии до и после лечения в сравниваемых группах (M ± m, %)

Параметры	1-я группа, n = 26		2-я группа, n = 24		3-я группа, n = 22		4-я группа, n = 28		P
	До лечения, I триместр	Перед родами, III триместр	До лечения, I триместр	Перед родами, III триместр	До лечения, I триместр	Перед родами, III триместр	До лечения, I триместр	Перед родами, III триместр	
Бессимптомная бактериурия	n = 7 26,9 ± 8,7	n = 4 15,4 ± 7,1	n = 8 33,3 ± 9,6	n = 6 25,0 ± 8,8	n = 6 27,3 ± 9,5	n = 9 40,9 ± 10,5	n = 6 21,4 ± 7,8	n = 12 42,9 ± 9,4	p1-4 < 0,05 p1-3 < 0,05

на исследование и лечение. Критерии исключения: отсутствие хронического пиелонефрита в анамнезе, многоплодная беременность, наличие конкрементов и аномалий строения органов мочевыделительной системы.

Канефрон® Н назначали по 50 капель или по два драже три раза в сутки, продолжительность курса составляла три недели. В зависимости от сроков и кратности проводимых курсов профилактической терапии пациентки были рандомизированы в четыре группы. В первую группу вошли женщины (n = 26), получавшие три профилактических курса на 10–12-й, 22–24-й и 34–36-й неделях беременности; интервалы между проводимыми курсами составляли 10 недель. Следует отметить, что данные сроки проведения профилактической терапии были выбраны не случайно, а с учетом анатомо-физиологических особенностей, то есть изменений гормонального гомеостаза на ранних сроках гестации и нарастающей компрессии мочевых путей растущей маткой во второй половине беременности.

Вторую группу составили пациентки (n = 24), которым было проведено только два курса профилактической терапии в 10–12-ю и 22–24-ю недели беременности. Пациентки третьей группы (n = 22) получили терапию только в I триместре беременности. Женщины четвертой группы (контрольная группа) не получали профилактической терапии во время беременности.

Проведено комплексное обследование, включающее клинические, лабораторные и эхографические методы.

Статистическая обработка результатов исследования включала: вы-

числение абсолютных, относительных и средних величин, их ошибок; коэффициент корреляции и их ошибок, оценку достоверности различий по критерию Стьюдента на персональном компьютере с использованием программ Statgrafics и Microsoft Excel. За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Включенные в исследование пациентки были сравнимы по демографическим показателям, возрасту, преморбидному фону, особенностям течения хронического пиелонефрита до беременности и гинекологическому анамнезу. Оценка различных режимов профилактического назначения препарата Канефрон® Н выявила существенную разницу по характеристикам течения хронического пиелонефрита во время беременности у женщин, получающих и не получающих фитопрофилактику.

У каждой второй женщины в четвертой группе, где не проводилось профилактической фитотерапии, имело место обострение хронического пиелонефрита, что было достоверно чаще по сравнению с другими группами (табл. 1). Частота рецидивов была сопоставима с указанными в литературе данными о частоте рецидивов заболевания среди беременных женщин [12].

У пациенток, которые получали Канефрон® Н только на сроке 10–12 недель, рецидив пиелонефрита во время беременности наблюдался в два раза реже ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами группы контроля. Оптимальный результат был достигнут

у пациенток первой группы, принимавших Канефрон® Н трижды за беременность, — случаи пиелонефрита были зафиксированы только у двух женщин, что в восемь раз реже по сравнению с группой контроля.

Ультразвуковые признаки пиелозастоя (10–15 мм при норме до 10 мм) и гидрокаликоза (7–12 мм при норме до 5 мм) в III триместре беременности диагностировались в четвертой группе достоверно чаще по сравнению с группами, получавшими Канефрон® Н (табл. 1), однако одного курса терапии в I триместре оказалось недостаточно для предотвращения эхографических симптомов прогрессии заболевания. Наибольшая разница по частоте обнаружения данных маркеров была получена между группой трехкратного приема и группой контроля ($p < 0,001$). Хотя достоверная разница была отмечена уже при сравнении первой и третьей групп ($p < 0,05$).

Были также проанализированы данные о частоте бессимптомной бактериурии у пациенток до начала терапии в I триместре беременности и перед родами (табл. 2). Исходно доля пациенток с бессимптомной бактериурией в группах статистически не отличалась. На фоне применения препарата Канефрон® Н у пациенток, получивших три профилактических курса, частота бессимптомной бактериурии снизилась в 1,7 раза. В противоположность этому в четвертой группе, где профилактическая терапия не использовалась, доля бессимптомной бактериурии возросла в два раза. Перед родами частота бессимптомной бактериурии была достоверно меньше в первой группе

в сравнении с третьей и четвертой группами: $15,4 \pm 7,1\%$ против $40,9 \pm 10,5\%$ и $42,9 \pm 9,4\%$ соответственно ($p < 0,05$).

Вопрос о необходимости назначения антибиотикотерапии при бессимптомной бактериурии дискутируется [10]. В настоящее время признано, что вне беременности этот вариант инфекции мочевых путей не нуждается в терапии. Отношение к бессимптомной бактериурии во время беременности до сих пор не сформировано: разница во мнениях обусловлена рисками инфекционного заболевания почек и его негативных последствий, с одной стороны и, с другой стороны, рисками повторной антибиотикотерапии для беременной и плода. В этой связи применение препарата Канефрон® Н представляет разумное решение проблемы, поскольку позволяет эффективно уменьшить частоту бактериурии и, таким образом, обеспечить двойную безопасность как с позиций снижения риска острого пиелонефрита и его гестационных осложнений, так и в отношении отсутствия побочных реакций со стороны организма беременной женщины и плода.

Важно отметить, что в нашем исследовании не было выявлено отрицательных побочных эффектов при использовании препарата Канефрон® Н. Аналогичный профиль безопасности применения препарата демонстрируют другие авторы [11].

Таким образом, использование фитопрепарата Канефрон® Н во время беременности значительно снижает частоту рецидивов хронического пиелонефрита и случаев бессимптомной бактериурии, а также улучшает функциональное состояние мочевыводящих путей, способствуя уменьшению размеров чашечно-лоханочной системы. Наиболее эффективным является профилактический прием на сроках 10–12, 22–24 и 34–36 недель, наиболее уязвимых для функционирования мочевыделительной системы во время беременности.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Еникеев Д.В. Современные аспекты диагностики и лечения гестационного пиелонефрита. Урология. 2008; (1): 3–6.
2. Власюк М.Е. и др. Клиническая эффективность консервативной и эндоурологической тактики

лечения беременных с острым пиелонефритом при ретенционно-обструктивных осложнениях. РМЖ 2010; 2: 1–9.

3. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105 (1): 18–23.
4. Шехтман ММ. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Трида Х, 2005.
5. Иремашвили ВВ. Инфекции мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему. *Русский медицинский журнал.* 2007; 15 (29): 2231–2236.
6. Капительный ВА. Современные подходы к диагностике и лечению инфекции мочевыводящих путей во время беременности. *Врач.* 2007; (11): 74–75.
7. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Aust. NZ J. Obstet. Gynec.* 2007; 47 (4): 313–5.
8. Pazos Otero N, Fuentes Rico Y, Ferrandez PB et al. Pyelonephritis and pregnancy. Our experience in a general hospital. *An. Med. Interna.* 2007; 24 (12): 585–587.
9. Shea K, Hilburger E, Baroco A., Oldfield E. Successful treatment of vancomycin-resistant enterococcus faecium pyelonephritis with daptomycin during pregnancy. *Ann. Pharmacother.* 2008; (18): 211–218.
10. Kang CI, Kim J, Park DW, et al. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Infect. Chemother.* 2018; 50(1): 67–100.
11. Мотин П.И., Пульбере С.Д., Локтев А.В., Абуд М., Атаманова Е.А. Применение препарата Канефрон Н в комплексном лечении больных с острым гестационным пиелонефритом. *Клиническая нефрология.* 2014; 4: 38–42.
12. Медведь ВИ, Исламова ЕВ. К вопросу о безопасности препарата Канефрон® Н в акушерской практике. *Здоровье женщины.* 2009; 4 (40): 94–96.

Для цитирования. Хурасева А.Б., Петров С.В. Фитопрофилактика инфекционных осложнений гестации у женщин с хроническим пиелонефритом // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. — 1 (376). — С. 76–79.



XIX

ПЛАТИНОВАЯ
УНЦИЯ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ОТКРЫТЫЙ КОНКУРС
ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

ВСЕ ПОДРОБНОСТИ НА САЙТЕ
WWW.UNCIA.RU

18 АПРЕЛЯ

ПЛАТИНОВАЯ УНЦИЯ 2018

ГОЛОСОВАНИЕ ВТОРОГО ЭТАПА ПРОЙДЕТ В ПЕРИОД С 25 ФЕВРАЛЯ 2019 ПО 29 МАРТА 2019 ГОДА

КОНТРОЛЬ СООТВЕТСТВИЯ ПРОЦЕДУРЫ
ПРОВЕДЕНИЯ ГОЛОСОВАНИЯ РЕГЛАМЕНТУ
КОНКУРСА ОСУЩЕСТВЛЯЕТ:

ЕУ

Специализированный бизнес,
управляющий партнер

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПАРТНЕР

bionika media

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ

Медицинский алфавит

АПТЕКАРЬ

МБ МЕДВЕСТИК

ВЕСТИ. МЕДИЦИНА

Да Сигна

ФАРМВЕСТНИК

Аптека

PRO vita

ИВРАС-СМ

NEO ФАРМАЦИЯ

ОУЗНЕС

АЛГОРИТМЫ ВЫБОРА
АПТЕЧНЫХ ТОВАРОВ

первостольник

Здоровье

Аптечный союз

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Исполнительная
дирекция
конкурса

АЛЛ

Исpos Healthcare
The Healthcare Research Specialists

IQVIA

Организатор
церемонии
награждения

RX CODE

125317, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ 6/2 БАШНЯ «ИМПЕРИЯ»
+7(495) 775-73-65 ДОБ. 33645 +7(495) 786-25-43 ДОБ. 667
ФАКС: +7(495) 334-22-35 E-MAIL: INFO@UNCIA.RU

Современные методы оценки функции и силы мышц тазового дна у женщин

Г. Б. Дикке, д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины¹
Ю. Г. Кучерявая, врач — акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины¹

А. А. Суханов, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики института непрерывного профессионального развития², зав. отделением планирования семьи и репродукции³

И. И. Кукарская, д.м.н., проф. кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики института непрерывного профессионального развития², гл. врач³

Е. Ю. Щербатых, к.м.н., врач акушер-гинеколог⁴, директор по развитию⁵

¹ЧОУ ВПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

³ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень

⁴Медицинский центр ООО «Умная Медицина», Московская область

⁵ЗАО «Пенткрофт Фарма», г. Москва, Россия

Modern methods of assessing function and strength of pelvic muscles in women

G. B. Dikke, Yu. G. Kucheryavaya, A. A. Sukhanov, I. I. Kukarskaya, E. Yu. Scherbatykh

Academy of Medical Education n.a. F. I. Inozemtsev, Saint Petersburg; Tyumen State Medical University, Tyumen; Perinatal Centre, Tyumen; 'Smart Medicine' Medical centre, Moscow Region; Pentcroft Pharma, Moscow; Russia

Резюме

Цель: дать обзор современным методам оценки функции и силы мышц тазового дна у женщин, доступных для клинической практики. **Основные положения.** Были проанализированы зарубежные и отечественные источники, найденные в интернет-базах свободного доступа. Визуальное наблюдение, пальпация, перинеометрия, электромиография, ультразвуковое исследование и магнито-резонансная томография измеряют различные аспекты функции и силы мышц тазового дна. Перинеометрия позволяет точно измерять силу сокращений мышц тазового дна и является простым и доступным способом. Технологии вагинальной пальпации по шкале Оксфорда, приборы с биологической обратной связью, УЗИ могут стать важными клиническими инструментами в практике врача для количественного измерения нарушений функции тазового дна. **Заключение.** Полученные данные о методах оценки функции и силы мышц тазового дна свидетельствуют о необходимости проведения перинеометрии в клинической практике для своевременной диагностики недостаточности тазового дна, что позволит правильно подобрать метод реабилитации для женщин разных возрастных групп.

Ключевые слова: дисфункция тазового дна, пролапс тазовых органов, недержание мочи, анальная инконтиненция, беременность, роды.

Summary

Objective: to provide an overview of modern methods for assessing the function and strength of the pelvic floor muscles in women available for clinical practice. **The main provisions.** Foreign and domestic sources found in free access Internet databases were analyzed. Visual observation, palpation, perineometry, electromyography, ultrasound and magnetic resonance imaging measure various aspects of the function and strength of the pelvic floor muscles. Perineometry allows you to accurately measure the force of contractions of the pelvic floor muscles and is an easy and affordable way. Oxford vaginal palpation technologies, bio-feedback devices, and ultrasound can be important clinical tools in the practice of a physician to quantify dysfunction of the pelvic floor. **Conclusion.** The obtained data on methods for assessing the function and strength of the pelvic floor muscles indicate the need for perineometry in clinical practice for the timely diagnosis of pelvic floor insufficiency, which will allow choosing the right rehabilitation method for women of different age groups.

Key words: pelvic dysfunction, pelvic organ prolapse, urinary incontinence, anal incontinence, pregnancy, childbirth.

Актуальность

Дисфункция тазового дна (ДТД) начинается в репродуктивном возрасте, чаще сразу после родов, но на ранних стадиях протекает бессимптомно, что в отсутствие своевременной коррекции приводит к прогрессированию нарушений [1].

Мышцы тазового дна (МТД) у женщин играют важную роль в поддержании внутренних органов таза, управлении мочеиспусканием, дефекацией и в процессе родов [2]. МТД могут подвергаться измене-

ниям на разных этапах жизни женщины, таких как беременность, послеродовой период и физиологическое старение. Слабые промежностные мышцы способствуют возникновению изменений положения и функции тазовых органов, включая пролапс, недержание мочи, анальную инконтиненцию, сексуальную дисфункцию, диспареунию. Оценка тонуса и силы сокращений МТД важна для своевременной профилактики этих нарушений и выбора метода лечения ДТД.

Мышцы тазового дна

В анатомические структуры, фиксирующие половые органы, входят промежность, тазовое дно, фасции, фиксирующий и подвешивающий аппарат и тазовая клетчатка.

Промежность имеет форму ромба и состоит из мочеполовой и тазовой диафрагмы, разделенной условной *Linea bischiadica*. Мочеполовая диафрагма включает в себя поверхностные и глубокие мышцы. Тазовая диафрагма и фасции образуют дно тазовой полости и являются третьим

(глубоким) слоем мышц промежности, который играет ведущую роль в удержании органов малого таза.

Наибольшее значение имеет мышца, поднимающая задний проход (*m. levator ani*), которая подразделяется на лобково-копчиковую (при ее сокращении прямая кишка, влагалище и уретра смещаются вперед и сжимаются, способствуя удержанию мочи и кала), подвздошно-копчиковую (поднимает дно таза), лобково-прямокишечную мышцу (поднимает задний проход и участвует в удержании газов и кала) [25].

Кроме постоянного тонического сокращения *m. levator ani* рефлекторно напрягается при любом повышении внутрибрюшного давления, противодействуя силе, смещающей органы малого таза.

Мышцы дна таза оказываются лежащими между верхней и нижней тазовой фасцией, вместе с которыми и составляют тазовую диафрагму — общую для урогенитальной и анальной областей. Нарушение структуры и химического состава соединительной ткани приводит к ослаблению фасций и связок тазового дна [3].

Методы измерения функции и силы мышц тазового дна

Функция МТД определяется как способность индивидуума выполнять правильное сокращение мышц, что означает сжатие вокруг тазовых отверстий (уретры, влагалища, ануса) с одновременным подъемом тазового дна; сила МТД — как максимальное волевое сокращение мышц [4].

Способов измерения сократительной функции МТД много. Среди них указываются функциональные методы, оценивающие способность к сокращению мышц (визуальное наблюдение, вагинальная пальпация, ультразвуковое исследование, динамическая МРТ, электромиография), и методы количественного измерения силы МТД (вагинальная пальпация с оценкой по шкале Оксфорда, перинеометрия и некоторые другие) [4].

Функциональные методы

Визуальное наблюдение. В 1948 году Арнольд Кегель (1894–1981) описал сокращения МТД как сжатие вокруг уретральных, вагинальных

и анальных отверстий и подъема промежности, которые можно было наблюдать визуально [5]. Однако этот метод следует расценивать лишь как весьма приблизительный.

Вагинальная пальпация. Метод впервые также использовал А. Кегель [5], и после него было разработано более 25 модификаций [4]. Однако не было проведено систематических исследований для определения наилучшей методики вагинальной пальпации для оценки способности мышц к сокращению, поэтому он может использоваться только для качественной оценки. Для выполнения вагинальной пальпации пациентке вначале вводят один палец в нижнюю треть влагалища и просят сжать мышцы тазового дна вокруг пальца исследующего. Если осязаемых сокращений нет, вводят второй палец. Пациентку просят повторно сжать мышцы тазового дна. Сокращения нужно повторить трижды по 10 с с интервалом 30 с. Метод является субъективным. Для его объективизации и количественной оценки силы сокращений применяется шкала Оксфорда (см. ниже).

Ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ является относительно простым и неинвазивным методом диагностики сокращений МТД. Можно располагать датчик над лобком или на промежности, а также использовать вагинальный датчик.

Наружное расположение датчиков используют для визуализации смещения тазового дна. Влагалищный датчик, расположенный в преддверии влагалища, выявляет цистоцеле в покое и при натуживании. Также с его помощью измеряют величины углов между условной продольной осью тела и прямой, проведенной через центр уретры (угол α), а также между осью уретры и задней стенкой мочевого пузыря на уровне его шейки (угол β). В покое угол β не превышает 125 градусов, а при натуживании — 130. При стрессовом недержании мочи он увеличивается до 140 градусов в покое, а при напряжении до 150–170. Ротация угла α — более 20 градусов при проведении пробы Вальсальвы свидетельствует о наличии гипермобильности уретры [6, 7, 8].

Магнито-резонансная томография (МРТ). Динамическая МРТ малого таза является одним из перспективных диагностических методов в оценке функции тазового дна, однако требует изучения. В настоящее время с помощью данного исследования проводят более четкий и точный подбор кандидатов для хирургического лечения и выбор подходящей методики для снижения числа рецидивов заболевания. Это становится возможным благодаря точным и объективным измерениям пролапса и топографической оценке структур малого таза в покое и при натуживании.

За счет хорошей визуализации мягких тканей по данным МРТ возможно регистрировать движение тазовых органов и производить измерения их положения относительно неподвижных ориентиров, а также их смещения, тем самым осуществляя количественную оценку структурных взаимосвязей.

Для выполнения исследования в день проведения процедуры выполняется очистительная клизма, за 1 час пациентка не должна мочиться (мочевой пузырь наполнен до комфортного состояния). Непосредственно перед процедурой в прямую кишку вводят 200,0 мл, во влагалище — 20,0 мл УЗ-геля. Пациентка находится на МРТ-столе в положении лежа с согнутыми в коленях ногами под углом 45 градусов. Проводят динамическое МРТ-исследование, выполняя ряд срезов в сагитальной, аксиальной и коронарной плоскостях в покое, при натуживании и в момент дефекации.

Преимуществами МРТ являются возможность неинвазивной диагностики, отсутствие ионизирующего излучения, возможность получения высококачественных изображений мягких тканей малого таза, многоплановость изображений. К недостаткам исследования относят высокую стоимость и технические особенности метода (исследование выполняют в положении лежа, что может повлиять на диагностическую точность в оценке степени тяжести пролапса гениталий). Наиболее важным является то, что до сих пор не разработано единых стандартов выполнения и интерпретации результатов данного исследования [3, 9].

Таблица 1
Шкала Оксфорда

Оценка, баллы	Характеристика
0	Нет различимых сокращений
1	Едва ощутимые сокращения, невидимые при осмотре промежности
2	Слабые сокращения, ощущаемые как небольшое давление на палец
3	Умеренной силы сокращения и ощутимое движение вверх и вперед
4	Хорошей силы сокращения, движение вверх, круговое давление ощущается по всему исследуемому пальцу
5	Очень сильное сокращение, возможно против энергичного сопротивления

Электромиография (ЭМГ). Это метод исследования нервно-мышечной системы посредством регистрации ответов мышц, вызванных стимуляцией иннервирующего ее нерва, или потенциалов двигательных единиц, генерируемых при произвольном напряжении мышц.

Обследование дает информацию о причине дисфункции скелетной мускулатуры и повышенной нервной чувствительности. Диагностика основана на считывании электрических импульсов мышц с помощью контактных электродов и выведении их на монитор компьютера. Обнаруженные отклонения от нормы говорят о характере поражения мышц.

Наиболее доступными для изучения являются мышцы тазового дна, находящиеся в непосредственной близости к коже, — поверхностный анальный и уретральный сфинктеры. ЭМГ также нашла применение в диагностике неврологической и мышечной патологии, лежащей в основе нарушений мочеиспускания и дефекации.

Используют различные виды электродов: анальные, влагалищные, встроенные в уретральные катетеры, самоклеющиеся поверхностные и игольчатые. Наиболее сложны в использовании игольчатые электроды, так как процедура относится к инвазивной. Однако с их помощью можно получить наиболее достоверные данные о состоянии исследуемой мышцы, нервного волокна, спинного мозга.

ЭМГ тазового дна проводят в течение 30–60 минут. Игла вводится в мышцу. Первые показания записываются в расслабленном состоянии. Затем врач просит пациентку напрячь мышцу. Во время процедуры электрод

может перемещаться на различные участки в пределах исследуемой области [10].

Показаниями к выполнению ЭМГ являются подозрение на периферическую нейропатию, заболевания или повреждения спинного мозга, функциональные расстройства мочеиспускания, терапия обратной связью.

Интерпретация ЭМГ сложна и не всегда однозначна. Также техническая невозможность исследования глубоких мышц тазового дна ограничивает рутинное применение данного метода [3, 4, 11].

Количественные методы

Вагинальная пальпация с оценкой по шкале Оксфорда. Зарубежными авторами согласно модифицированной шкале Оксфорда была разработана классификация силы сокращений мышц тазового дна (табл. 1) [цит. по: 12].

Данный вид исследования позволяет определить силу сокращений МТД [13]. Методика выполнения исследования описана выше. Затем полученные исследователем ощущения оцениваются по табл. 1 в баллах.

Данный метод широко используется в клинической практике. Преимущество вагинальной пальпации с оценкой по шкале Оксфорда заключается в том, что она является гибким, информативным и экономически эффективным методом [14].

Перинеометрия. Впервые измерить силу сокращений МТД в середине XX века удалось А. Кегелю с помощью изобретенного им перинеометра [15]. Перинеометр Кегеля можно было использовать не только для определения силы сокращений, но и одновременно использовать его для контроля за правильностью

выполнения упражнений Кегеля. В неконтролируемых нерандомизированных исследованиях А. Кегель утверждал, что излечения пациентов с разными типами недержания мочи можно добиться у 84 % из них. После этого неоднократно рандомизированные исследования подтверждали результаты его клинического наблюдения, демонстрируя эффективность упражнений Кегеля.

Современные модели перинеометров, используемые за рубежом, такие как Vaginal Tactile Imager 2S (США), Peritron (Австралия), Карла Штифтера EXTT-101 (Корея), InTone (США) и другие, позволяют регистрировать давление внутри влагалища. Следует иметь в виду, что внутривлагалищное давление повышается при сокращении не только мышц тазового дна, но и передней брюшной стенки, ягодиц, приводящих мышц бедра.

Р. Н. Angelo *et al.*, измеряя давление с помощью перинеометра, отмечали регистрируемое датчиком давление в указанном ниже диапазоне и интерпретировали их следующим образом: 0 — отсутствие сокращения; 5,0–14,5 см вод. ст. — очень слабое сокращение мышц; 14,6–26,5 см вод. ст. — слабое; 26,6–41,5 см вод. ст. — умеренное; 41,6–60,5 см вод. ст. — хорошее и более 60,6 см вод. ст. — сильное сокращение МТД. Манометрия показала среднее значение для обследованных женщин 35,1 (±22,7; ДИ: 32,1–38,0) см вод. ст, что соответствовало третьему классу по шкале Оксфорда [13].

Данный вид исследования отличается доступностью, простотой и отсутствием каких-либо противопоказаний к проведению. Также несомненным плюсом методики является мобильность необходимого

Таблица 2
Интерпретация результатов тестирования с помощью перинеометра iEASE XFT-0010

Оценка по шкале Оксфорда, баллы	Среднее давление, регистрируемое датчиком перинеометра, мм рт. ст. / баллы	Характеристика силы сокращений мышц
0	55 (исходное) / 0	Отсутствие
1	56–60 / 1–2	Очень слабое
2	61–65 / 3–4	Слабое
3	66–75 / 5–6	Умеренное
4	76–85 / 7–8	Хорошее
5	86–100 / 9–10	Сильное

инструмента, не требуется стационарной установки и дорогостоящих расходных материалов.

В России доступной моделью является пневматический цифровой перинеометр iEASE XFT-0010 (Shenzhen XFT Electronics, Китай) последнего поколения — аналог тренажера Кегеля — компактное устройство, размеры которого 13 × 8 см, а толщина всего 3,5 см. Вес прибора составляет 141 г.

Состоит перинеометр из двух частей: вагинальный (пневматический) датчик, присоединяемый с помощью гибкого провода к аппарату (воздух накачивается в датчик с помощью помпы, расположенной в самом приборе, до давления 55 мм рт. ст.), и собственно прибор, на мониторе которого отражаются данные о силе сокращения мышц [16].

Выполняется тестирование следующим образом: необходимо сжать мышцы тазового дна как можно сильнее (не напрягая других мышц!) и выдерживать сокращение в течение 10 с. Затем расслабиться на 10 с (следовать голосовым подсказкам прибора). Повторить сжатия и расслабления пять раз. После этого на дисплее аппарата отобразится уровень тренированности мышц таза по шкале от 1 до 9 баллов (вычисляется автоматически), а голосовая подсказка сообщит об этом. Для оценки силы сокращения мышц тазового дна можно соотнести данные перинеометра с оценкой по шкале Оксфорда (в баллах от 0 до 5) (табл. 2) [17].

Перинеометр iEASE XFT-0010 обладает функцией биологической обратной связи (БОС), что позволяет использовать его с целью тре-

нировок мышц тазового дна в качестве тренажера для домашнего использования.

С помощью данного прибора пациентка может контролировать правильность выполнения упражнений Кегеля и проводить оценку силы сокращений мышц в динамике. Применение перинеометра iEASE XFT-0010 рекомендуется с профилактической целью всем женщинам, с реабилитационной — женщинам в послеродовом периоде (через 6 недель после родов) и с лечебной целью — при пролапсе (на ранних стадиях), стрессовом недержании мочи и сексуальной дисфункции.

Влагалищные конусы. Современные наборы включают линейку конусов весом от 20 до 100 г, которые могут быть изготовлены из силикона, металла и других материалов. В России доступным видом являются влагалищные конусы Yolana / Elanee Phase I (Германия), выполненные из гипоаллергенного медицинского полипропилена (со стальным сердечником внутри) в форме капли в количестве четырех (20–71 г). Каждый конус оснащен прочной нитью для комфортного извлечения устройства из влагалища.

Влагалищные конусы для тестирования силы тазовых мышц используются следующим образом: вначале конус наименьшего веса, смазанный лубрикантом, вводится во влагалище на глубину 3–4 см и удерживается там путем сокращения мышц тазового дна. Если конус удерживается во влагалище в положении стоя при движениях, кашле, чихании в течение 10 минут, то необходимо ввести конус большего веса. Максимальный вес, удерживаемый женщиной, характеризует силу сокращений тазовых мышц.

Однако влагалище не является строго вертикальным цилиндром, а имеет естественное смещение, что может способствовать удержанию конуса. Рентгенологически было подтверждено, что у женщин со слабыми мышцами тазового дна конус мог удерживаться во влагалище за счет поперечного положения, а не за счет удержания силой МТД. Этот факт несколько ограничивает использование конусов для диагностики состояния МТД. Использование конусов также может быть физически ограничено у женщин с рубцовыми изменениями стенок влагалища либо при анатомическом несоответствии самого влагалища и размера конуса. Также использование вагинальных конусов не показано пациенткам, у которых есть пролапс тазовых органов даже минимальной степени [14, 18].

Сравнительная характеристика методов оценки функции и силы мышц тазового дна

Вагинальная пальпация с оценкой по шкале Оксфорда и перинеометрия. В исследовании A. V. Mehta et al., которое проводилось среди молодых здоровых женщин, выявлена статистически значимая сильная положительная корреляция между пальцевым обследованием и перинеометрией (коэффициент корреляции Спирмана $r = 0,887$; $p < 0,0001$) [19]. Аналогичные данные были получены L. C. Macêdo et al. Результаты трех точек оценки показали, что, когда вагинальная пальпация находилась между 0 и 2 баллами, перинеометрия указывала на незначительное сжатие, и при оценках от 3 по 5 — сокращение оценивалось как умеренное или хорошее по перинеометрии [20].

Вагинальная пальпация с оценкой по шкале Оксфорда и УЗИ промежности. В 2016 году S. Albrich была показана значительная корреляция между субъективным методом оценки силы мышц с помощью Оксфордской шкалы с параметрами 2D- и 3D-ультразвука в качестве объективного диагностического инструмента [21]. Аналогичное исследование проводилось в 2015 году. Исследования показали корреляцию между сократимостью МТД, измеренной с помощью пальцевой и ультразвуковой оценки, и что эти две методики являются сопоставимыми [22].

Электромиография и перинеометрия. L. Macêdo *et al.* проводилась клиническая оценка состояния мышц тазового дна с последующей электромиографией, перинеометрия проводилась через 72 часа. До начала электромиографии и перинеометрии женщины проходили стандартизированную подготовку с использованием электромиографической методики БОС, чтобы научиться сокращать только мышцы тазового дна. В результате установлена положительная, статистически значимая корреляция ($r = 0,968$; $p < 0,001$) между электромиографическими и перинеометрическими данными [20].

Однако в другом исследовании, проведенном U. Peschers, было показано, что и перинеометрия, и электромиография неизбирательно регистрируют сокращения мышц тазового дна (регистрируются также сокращения мышц передней брюшной стенки, ягодичных и приводящих бедренных мышц, а также при пробе Вальсальвы), поэтому данные методы не отражают в полной мере активность самих мышц тазового дна [20].

Влияние особенностей клинического статуса пациентов на функцию и силу сокращений МТД

Возраст. Недостаток эстрогенов приводит к нарушению кровообращения и микроциркуляции тканей тазового дна, а также к снижению эластичности тканей, тем самым усугубляя развитие пролапса тазовых

органов. Проводимые исследования оценки состояния МТД у женщин в постменопаузе показывают, что у значительного числа исследуемых наблюдался пролапс тазовых органов в сочетании со стрессовым недержанием мочи. Сила мышц у большинства из них была оценена как недостаточная [24].

Паритет. Существует значительная разница в мышечной силе таза у рожавших и нерожавших женщин. Это также подтверждается исследованиями, которые показали, что любая беременность, длящаяся более 20 недель, влияет на мышечную силу тазового дна [19]. У повторнорожавших женщин сила сокращений МТД не зависела от возраста (оценка проводилась по шкале Оксфорда). Разные исследователи получали несколько различные результаты, но в целом были сопоставимы (от умеренной до хорошей) [25].

Положение тела во время исследования. M. O. Gameiro *et al.* проводили исследование с использованием методов вагинальной пальпации и перинеометрии для исследования силы МТД в разных положениях тела у нерожавших здоровых женщин и их корреляцию с сексуальной активностью [26]. Исходная активность мышц тазового дна в некоторых исследованиях зависела от положения тела и была самой высокой в положении стоя. Активность мышц тазового дна во время волевых сокращений не отличалась в зависимости от положения тела женщины. Статистически значимые различия между положениями сидя и лежа отмечались только во время удержания 60-секундного сокращения мышц [27].

Обучение правильному сокращению мышц. Без надлежащего обучения многие женщины не могут сокращать МТД, потому что они редко используются сознательно. Несколько исследований показали, что более 30 % женщин сокращают мышцы неправильно во время тестирования [4]. Самая распространенная ошибка — сокращение ягодичных, тазобедренных или мышц живота. Некоторые женщины также задерживают дыхание. Для правильного

сокращения МТД обязательно, чтобы женщины получали необходимую подготовку с соответствующим мониторингом и обратной связью. В обзоре отмечается, что из 43 РКИ, которые были рассмотрены, только в 15 из них авторы заявили, что обучение правильному сокращению мышц было проверено до начала тестирования [28]. Отмечается, что обучение является независимой переменной, предназначенной для измерения зависимой переменной силы сокращения. Таким образом, обучение пациенток методике правильного сокращения МТД до проведения тестирования является важным и для определения силы, и для дальнейшего проведения тренировок, и для оценки динамики в процессе тренировок.

Рекомендации для клинической практики

В настоящее время не существует золотого стандарта для количественной оценки силы МТД у женщин. Наиболее распространенными методами являются вагинальная пальпация с оценкой по шкале Оксфорда и перинеометрия.

Необходимо ввести перинеометрию, как наиболее точный и объективный, доступный и дешевый метод оценки состояния мышц тазового дна у женщин, в рутинную практику акушера-гинеколога.

Оценка силы тазового дна во время гинекологического обследования поможет выявить женщин из группы риска по пролапсу половых органов или недержания мочи. Тем самым возможно обеспечить максимально раннюю диагностику заболевания и начать профилактические мероприятия [29].

Необходимо использовать в клинической практике специализированные опросники: PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory — 20, опросник дисфункции тазового дна — 20), FSFI (Female Sexual Function Index, индекс сексуальной функции женщин) или иные [17]. Рекомендуется скачать приложение «Проплапсы. Тесты» на смартфон и использовать в повседневной практике (приложение доступно для скачивания на мобиль-

ный телефон и планшет в Google Play или AppStore, а также на сайте www.grepro21.ru.

Оптимально предложить пациентке пройти тестирование до начала терапии, чтобы была возможность адекватного выбора режима тренировок и контролирующего прибора, а также оценки эффективности проводимой терапии в динамике.

Рекомендуется использовать контролирующий прибор во время тренировок мышц тазового дна. Электромиостимуляция должна использоваться у определенных групп женщин, которые не могут самостоятельно активно сокращать мышцы тазового дна, а приборы для БОС-терапии — чтобы контролировать правильность тренировок и динамику результатов, помочь в мотивации и приверженности терапии [17].

Заключение

Проблема ДТД в современной медицине остается двуликой. С одной стороны, совершенствование хирургических методик коррекции с использованием синтетических сетчатых имплантатов приводит к удорожанию лечения и повышению риска послеоперационных осложнений. С другой стороны, остается практически неиспользованным арсенал профилактических и лечебных средств консервативной терапии пролапса тазовых органов на ранних стадиях заболевания.

Своевременная коррекция ДТД необходима с момента его выявления до появления жалоб. Консервативное лечение начальных форм ДТД должно стать первой линией в терапии данной патологии.

Устройством первого выбора для диагностики функции и оценки силы сокращений мышц тазового дна для каждого врача должен стать перинеометр iEASE XFT-0010.

Разработка, внедрение рекомендаций и клинических протоколов по профилактике, ранней диагностике и поэтапному лечению могут улучшить исходы заболевания, сохранить качество жизни пациенток и снизить затраты на лечение ДТД.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и гарантируют, что статья является оригинальной работой авторов.

Список литературы

1. Кочев Д. М., Дикке Г. Б. Дисфункция тазового дна до и после родов и превентивные стратегии в акушерской практике. *Акушерство и гинекология*. 2017; 5: 9–15. DOI: [org/10.18565/aig.2017.5.9-15](https://doi.org/10.18565/aig.2017.5.9-15).
2. Нехирургический дизайн промежности / под ред. В. Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 252 с.
3. Беженарь В. Ф., Богатырева Е. В., Павлова Н. Г. и др.; ред. Э. К. Айламазян. Пролапс тазовых органов у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики: пособие для врачей. СПб.: Изд-во Н-А; 2010. 48 с.
4. Bø K., Sherburn M. Evaluation of female pelvic-floor muscle function and strength. *Physical Therapy*. 2005; 85 (3): 269–82. DOI: [10.1093/ptj/85.3.269](https://doi.org/10.1093/ptj/85.3.269).
5. Kegel A. H. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol*. 1948; 56: 238–249.
6. Макрушина Н. В., Фастыковская Е. Д. Ультразвуковая диагностика недостаточности мышц тазового дна у женщин. *Сибирский медицинский журнал*, 2012; 3 (27): 91–96.
7. Чечнева М. А., Буянова С. Н., Шукина Н. А., Лысенко С. Н., Барто П. А. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и его осложнений у женщин. *SonoAce Ultrasound. Эхография в гинекологии*. 2012; 23: 25–33.
8. Volløysaug I., Mørkved S., Salvesen Ø., Salvesen K. Å. Assessment of pelvic floor muscle contraction with palpation, perineometry and transperineal ultrasound: a cross-sectional study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 47 (6): 768–73. DOI: [10.1002/uog.15731](https://doi.org/10.1002/uog.15731).
9. Баринаева М. Н., Солопова А. Е., Тупикина Н. В., Касян Г. Р., Пушкарёв Д. Ю. Магнитно-резонансная томография (МРТ) при пролапсе тазовых органов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 1: 37–46.
10. Podnar S., Vodusek D. Protocol for clinical neurophysiologic examination of the pelvic floor. *NeuroUrol Urodyn*. 2001; 20: 669–682.
11. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Маркосян Т. Г., Никитин С. С., Григорян В. А. Диагностика и медикаментозная терапия нейрогенных расстройств мочеиспускания. *Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология*. 2011; 1: 12–17.
12. Дикке Г. Б. Ранняя диагностика и консервативное лечение пролапса гениталий. *Главный врач Юга России*. 2017; 1 (53): 21–25.
13. Angelo P., Varella L., de Oliveira M. C. E., Matias M. G. L., de Azevedo M. A. R., de Almeida L. M. et al. A manometry classification to assess pelvic floor muscle function in women. *PLoS One*. 2017; 12: (10). DOI: [org/10.1371/journal.pone.0187045](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187045).
14. Deegan E. G., Stothers L., Kavanagh A., Macnab A. J. Quantification of pelvic floor muscle strength in female urinary incontinence: A systematic review and comparison of contemporary methodologies. *Neurology and Urodynamics*. 2018; 37 (1): 33–45. DOI: [org/10.1002/nau.23285](https://doi.org/10.1002/nau.23285).
15. Kegel A. H. The nonsurgical treatment of genital relaxation; use of the perineometer as an aid in restoring anatomic and functional structure. *Ann West Med Surg*. 1948; 2 (5): 213–6.
16. Пневматический (цифровой) перинеометр — тренажер мышц тазового дна. Инструкция по применению.
17. Дикке Г. Б. Алгоритм ранней диагностики и консервативного лечения дисфункции тазового дна: 5 STEPS. М., 2018. 24 с.
18. Петухов В. С. Вагинальные конусы и реабилитация тазового дна (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2016; 2 (6): 12–29.
19. Mehta A. V., Shah ZR, Rathod P, Vyas N. Correlation of digital examination vs perineometry in measuring the pelvic floor muscles strength of young continent females. *IJHSR*. 2014; 4 (5): 185–192.
20. Macêdo LC, Lemos AA Vasconcelos D, Katz L, Amorim MMR. Correlation between electromyography and perineometry in evaluating pelvic floor muscle function in nulligravidae: A cross-sectional study. *NeuroUrol Urodyn*. 2018; 37 (5): 1658–66. DOI: [10.1002/nau.23402](https://doi.org/10.1002/nau.23402).
21. Albrich S, Steetskamp J, Knoechel SL, Porta S, Hoffmann G, Skala C. Assessment of pelvic floor muscle contractility: digital palpation versus 2D and 3D perineal ultrasound. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293 (4): 839–43. DOI: [10.1007/s00404-015-3897-5](https://doi.org/10.1007/s00404-015-3897-5).
22. Van Delft K, Thakar R, Sultan AH. Pelvic floor muscle contractility: digital assessment vs transperineal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45 (2): 217–22. DOI: [10.1002/uog.13456](https://doi.org/10.1002/uog.13456).
23. Peschers UM, Gingelmaier A, Jundt K, Leib B, Dimpfl T. Evaluation of pelvic floor muscle strength using four different techniques. *Int Urogynecol J*. 2001; 12: 27.
24. Frola IPR, Rocha ABO, Neto JAV, Vasconcelos CTM, De Magalhães TF, Karbage SAL et al. Pelvic floor muscle function and quality of life in postmenopausal women with and without pelvic floor dysfunction. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018; 97 (5): 552–559. DOI: [10.1111/aogs.13305](https://doi.org/10.1111/aogs.13305).
25. Sartori DV, Gameiro MO, Yamamoto HA, Kawano PR, Guerra R, Padovani CR, Amaro JL. Reliability of pelvic floor muscle strength assessment in healthy continent women. *BMC Urol*. 2015; 15: 29. DOI: [10.1186/s12894-015-0017-6](https://doi.org/10.1186/s12894-015-0017-6).
26. Gameiro MO, Miraglia L, Gameiro LF, Padovani CR, Amaro JL. Pelvic floor muscle strength evaluation in different body positions in nulliparous healthy women and its correlation with sexual activity. *Int Braz J Urol*. 2013; 39(6): 847–52. DOI: [10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.06.11](https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.06.11).
27. Chmielewska D, Stania M, Sobota G, Kwaśna K, Błaszczak E, Taradaj J, Juras G. Impact of Different Body Positions on Bioelectrical Activity of the Pelvic Floor Muscles in Nulliparous Continent Women. *BioMed Research International*. 2015; Article ID 905897, 9 p. DOI: [10.1155/2015/905897](https://doi.org/10.1155/2015/905897).
28. Hay-Smith E, Bø K, Berghmans L, Hendriks HJ, de Bie RA, van Waalwijk van Doorn ES. Pelvic Floor Muscle Training for Urinary Incontinence in Women. Oxford, United Kingdom: The Cochrane Library, The Cochrane Collaboration; 2001; 3. DOI: [10.1002/14651858.CD001407](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001407).
29. Дикке Г. Б. Патогенетические подходы к выбору метода лечения дисфункции тазового дна. *Фарматека*. 2017; 12: 30–36.



Москва, Международный Выставочный
Центр «Крокус Экспо»

28–30 Мая, 2019

Регистрация и подробная информация

www.mediexpo.ru

**XI ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

«МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА – 2019»

В РАМКАХ ФОРУМА



XIII Всероссийский национальный конгресс
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2019»



isuog



РАСУДМ

8-й Московский международный курс
под эгидой ISUOG и РАСУДМ

**«Актуальные вопросы ультразвуковой
диагностики в медицине матери и плода»**



XII Научно-практическая конференция
интервенционных онкорadiологов



XI Всероссийская
научно-практическая конференция
«Функциональная диагностика – 2019»



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Студенческая научно-практическая
конференция по лучевой диагностике

М+Э МЕДИ Экспо

XI Международная
специализированная выставка
«МедФармДиагностика – 2019»

ОРГАНИЗАТОРЫ ФОРУМА

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
- Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена
- ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России
- ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
- Общество специалистов по лучевой диагностике
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

КОНТАКТЫ

Организационный комитет национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019» (по вопросам участия в научной программе)
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии

radiolog@inbox.ru

+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Общество специалистов по лучевой диагностике (ОСЛД)

Отдел томографии

radiolog.inbox@yandex.ru

+7 (495) 248-77-91, +7 (495) 414-63-34

По вопросам научной программы, тезисов и докладов конференции
«Функциональная диагностика – 2019»

rasfd@yandex.ru

По вопросам спонсорского участия и участия в выставке:

Светлана Ранская

svetlana@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)

+7 (926) 610-23-74

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 КОНТРАВЕРСИИ.
ВЕСЕННИЕ ЧТЕНИЯ»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

Белгород, Омск, Красноярск,
Уфа, Пермь, Воронеж,
Краснодар

Цикл научно-практических
конференций

«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ —
ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ»*

StatusPraesens
profmedia

ФЕВРАЛЬ				
Пн	4	11	18	25
Вт	5	12	19	26
Ср	6	13	20	27
Чт	7	14	21	28
Пт	1	8	15	22
Сб	2	9	16	23
Вс	3	10	17	24

МАРТ				
Пн	4	11	18	25
Вт	5	12	19	26
Ср	6	13	20	27
Чт	7	14	21	28
Пт	1	8	15	22
Сб	2	9	16	23
Вс	3	10	17	24

АПРЕЛЬ					
Пн	1	8	15	22	29
Вт	2	9	16	23	30
Ср	3	10	17	24	
Чт	4	11	18	25	
Пт	5	12	19	26	
Сб	6	13	20	27	
Вс	7	14	21	28	

МАЙ				
Пн	6	13	20	27
Вт	7	14	21	28
Ср	1	8	15	22
Чт	2	9	16	23
Пт	3	10	17	24
Сб	4	11	18	25
Вс	5	12	19	26

СЕНТЯБРЬ						ОКТАБРЬ					
Пн	2	9	16	23	30	Пн	7	14	21	28	
Вт	3	10	17	24		Вт	1	8	15	22	
Ср	4	11	18	25		Ср	2	9	16	23	
Чт	5	12	19	26		Чт	3	10	17	24	
Пт	6	13	20	27		Пт	4	11	18	25	
Сб	7	14	21	28		Сб	5	12	19	26	
Вс	1	8	15	22	29	Вс	6	13	20	27	

НОЯБРЬ				
Пн	4	11	18	25
Вт	5	12	19	26
Ср	6	13	20	27
Чт	7	14	21	28
Пт	1	8	15	22
Сб	2	9	16	23
Вс	3	10	17	24



25–27 апреля
Екатеринбург

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

Центр международной торговли

7–10 сентября
Сочи

XII Общероссийский
научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»

X Всероссийская научно-
практическая конференция
и выставка «ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»

Зимний театр
и гранд-отель «Жемчужина»

16–18 мая
Москва

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

Отель «AZIMUT Олимпик»

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



* Даты и место проведения уточняйте на сайте praesens.ru.



Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ

Г.Т. Сухих



Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ

В.Н. Прилепская

**Москва
2–4 апреля
2019 года**



XXV ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы



Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

при участии

- Европейского общества гинекологов (ESG)
- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской Ассоциации по цервикальному раку (ECCA)

Контакты:

Руководитель научной программы

Прилепская
Вера Николаевна
v.prilepская@inbox.ru
тел.: +7 (495) 438-69-34

Регистрация участников и получение тезисов

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

Бронирование гостиниц, заказ авиа- и ж/д билетов

Лазарева Елена
hotel@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
моб.: +7 (926) 095-29-02

Участие в выставке

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

Аккредитация СМИ

Хубларов Дмитрий
pr@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (968) 599-41-74



Место проведения:

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



Стоимость и условия участия

Подробная информация на сайте
www.mediexpo.ru



МЭ МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор:
ООО «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66

Основные научные и клинические направления Конгресса:

- Амбулаторно-поликлиническая служба в охране здоровья населения, новые направления, достижения и перспективы
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Аборт: правовые, социальные, медицинские аспекты, профилактика абортов и их осложнений
- Репродуктивное здоровье женщин различного возраста: от менархе до менопаузы
- Патология репродуктивной системы у подростков
- Аменорея, олигоменорея
- Синдром поликистозных яичников: от диагностики к современной эффективной терапии
- Синдром гиперпролактинемии
- Современные возможности патогенетической терапии маточных кровотечений
- Проблема пре- и постменопаузы. Взгляд экспертов
- Климатерический синдром. Современное состояние проблемы
- Постменопаузальный остеопороз
- Жировой обмен, метаболический синдром и репродуктивное здоровье
- Проблемы углеводного обмена в акушерско-гинекологической практике и их решение
- Патология щитовидной железы в практике акушера-гинеколога
- Эндокринные аспекты заболеваний молочных желез
- Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия
- Актуальные проблемы гинекологии
- Гормонотерапия и гормонопрофилактика – современные достижения
- Новое в контрацепции
- Мужская контрацепция
- Современные достижения и перспективы в развитии контрацепции
- Генитальные инфекции с позиций клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Генитуринарный синдром – междисциплинарная проблема
- Папилломавирусная инфекция – с позиций гинеколога, иммунолога, вирусолога, онколога
- Заболевания шейки матки у женщин различного возраста: диагностика, лечение, профилактика
- Новые стратегии цервикального скрининга
- Новое в диагностике и лечении заболеваний шейки матки
- Актуальные и спорные проблемы акушерства
- Болезни эндокринной системы и беременность (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы)
- Беременность и роды у женщин групп высокого риска
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Невынашивание беременности: современные тенденции, стандарты, протоколы
- Преэклампсия: прогнозирование, ранняя диагностика, тактика ведения
- Вопросы андрологии, урогинекологии, сексологии – рекомендации специалистов на стыке дисциплин
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение, достижения и перспективы
- Физиотерапия. Современные методы
- Современные направления ультразвуковой и функциональной диагностики в акушерско-гинекологической практике
- Эстетическая гинекология
- Амбулаторная хирургия



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

XX ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

Организаторы:

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



М+Э МЕДИ Экспо

Контактная информация

Участие в научной программе

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

Участие в выставке

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

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов

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

Регистрация участников

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

Аккредитация СМИ

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

Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

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

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

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Медицинский алфавит

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 2019 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 2019 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.



24 + 4
ДИМИА®

20 мкг этинилэстрадиола
3 мг дроспиренона

*Сгладить
гормональные
колебания*



ЛП-00179

ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

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



ГЕДЕОН РИХТЕР

Инструкция по применению препарата Димиа®

Реклама

РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ

- **ОКАЗЫВАЕТ**
эндотелиопротективное
действие^{1,2}
- **ПРЕПЯТСТВУЕТ**
развитию микротромбозов
плаценты³
- **УЛУЧШАЕТ**
исходы беременности^{4,5}



Показания к применению

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

Противопоказания

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

Применение при беременности и кормлении грудью

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

1. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular disease, implications for treatment. Drug Design Development Ther 2013; 8: 49–65. 2. Masola V. et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. Int Angiol. 2014 Jun;33 (3): 243–54. 3. Путилова Н. В. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Патогенетические основы прогнозирования и профилактики неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с врожденной и приобретенной тромбофилией», 2011 г. 4. Dola L.L., Henyk N. I. Optimization of management tactics of women with fetal loss syndrome against the background of thrombophilia // The Pharma Innovation Journal 2017; 6 (2): 172–173. 5. Баркаган З. С. и др. Сулодексид и его применение в акушерской практике. Тромбоз, гемостаз и реология, №1 (33), февраль 2008 г.