

Серии научно-практических рецензируемых журналов

Медицинский АЛФАВИТ

25 (400) 2019

Современная ГИНЕКОЛОГИЯ

том № 3



Modern
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

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



Bionorica®

При нарушениях менструального цикла и ПМС

РАСТИТЕЛЬНЫЙ НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

Циклодинон®



Рег. уд.: П N013429/01 от 16.03.2018;
П N013429/02 от 25.01.2018



- Бережно и эффективно нормализует цикл и облегчает симптомы ПМС^{1,2}
- Улучшает эмоциональное состояние²
- Применяется один раз в день

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru



РЕКЛАМА

1. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. и соавт. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом. *Акушерство и гинекология*. 2015. №11. С. 70–77.
2. Прилепская В.Н., Ледина А.В., Тагиева А.В., Ревазова Ф.С. Лечение предменструального синдрома препаратом на основе сухого экстракта авраамова дерева. *Пробл. репрод.* 2007. № 2. С. 28–34.

Современная гинекология Том №3

Медицинский алфавит № 25 (400) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синицка

Почтовый адрес редакции: 1129515, г. Москва,
а/я 94, ООО «Альфмед»

Адрес редакции: 1129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, офисы 804 А, Б

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

Главный редактор тома №3 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 Нателла Ильинична, д. м. н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д. м. н., проф.,
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д. м. н., проф.
Кузнецов 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.
Плавун 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 Райса 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.
Шербо 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 статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 18 октября 2019 года.

Содержание

- 6 **Переходный период эстроген-гестагенной гормональной терапии**
И. В. Кузнецова
- 12 **Качество жизни женщин, больных эндометриозом, и стратегия коммуникации с ними**
Д. И. Бурчаков, М. Н. Бурчакова, И. В. Кузнецова
- 18 **Современные представления о терапии предменструального синдрома**
И. В. Кузнецова
- 24 **Альтернативный подход к оценке эффективности медикаментозного аборта в ранние сроки**
Г. Б. Дикке, М. К. Астапова, З. Х. Узденова, Е. Ю. Щербатых
- 29 **Диагностика и терапия смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций**
И. В. Кузнецова
- 37 **Профилактика плацентарной недостаточности и других осложнений гестации у женщин с заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия**
Г. Б. Дикке, О. А. Пустотина, В. В. Остроменский
- 43 **Плацентарная и сывороточная продукция цитокинов и релаксина у беременных с сахарным диабетом**
И. И. Крукиер, В. В. Авруцкая, А. А. Григорьянц, А. С. Дегтярева, А. А. Никашина, А. В. Рожков
- 46 **Особенности течения гестации и перинатальные исходы преждевременных родов у ВИЧ-положительных женщин**
Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина, О. А. Яковлева
- 49 **Одномоментное родоразрешение путем кесарева сечения и репротезирование митрального клапана у первородящей 36-летней пациентки (клинический случай)**
В. В. Базылев, М. Е. Евдокимов, М. А. Пантюхина
- 58 **Подписка**

Contents

- 6 **Transition period of estrogen-progestogen hormone therapy**
I. V. Kuznetsova
- 12 **Quality of life for women with endometriosis and communication strategy with them**
D. I. Burchakov, M. N. Burchakova, I. V. Kuznetsova
- 18 **Modern views on treatment of premenstrual syndrome**
I. V. Kuznetsova
- 24 **Alternative approach to evaluation of efficiency of medicament abortion in early stages**
G. B. Dikke, M. K. Astapova, Z. Kh. Uzdenova, E. Yu. Shcherbatykh
- 29 **Diagnosis and therapy of mixed and recurrent vulvovaginal infections**
I. V. Kuznetsova
- 37 **Prophylaxis of placental insufficiency and other complications of gestation in women with diseases associated with endothelial dysfunction**
G. B. Dikke, O. A. Pustotina, V. V. Ostromensky
- 43 **Placental and serum production of cytokines and relaxin in pregnant women with diabetes mellitus**
I. I. Krukier, V. V. Avrutskaya, A. A. Grigoryants, A. S. Degtyaryova, A. A. Nikashina, A. V. Rozhkov
- 46 **Features of pregnancy course and perinatal outcomes of premature labor in HIV-positive women**
E. N. Kravchenko, L. V. Kuklina, O. A. Yakovleva
- 49 **Momentary cesarean delivery and mitral valve reprotics in 36-year-old primiparous patient (clinical case)**
V. V. Bazylev, M. E. Evdokimov, M. A. Pantyukhina
- 58 **Подписка**

Редакционная коллегия

Главный редактор тома №3 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 ФГАУ 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 I. 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.lv@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 соображения. // 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].

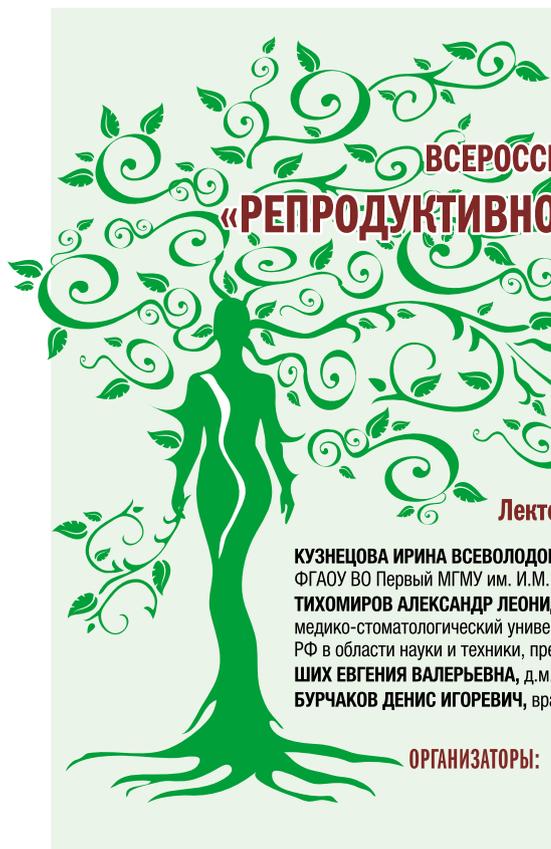
По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

Уважаемые коллеги и дорогие друзья!

Объединяющая нас специальность «акушерство и гинекология» ежедневно требует столько физических и душевных затрат, что порой не хватает ни времени, ни сил на себя и близких. Я не перестаю поражаться энтузиазму врачей, которые спасают здоровье и жизни пациентов, принося в семьи счастье деторождения, не получают при этом должного материального вознаграждения, а зачастую и элементарной благодарности, но продолжают искреннее служение медицине.

Упреки в адрес врачей в недостаточном уровне знаний бывают обоснованны, но как трудно найти в своем графике время для повышения квалификации, чтения специализированной литературы, поездок на конференции и семинары!

Наш журнал, освещающий практические и теоретические вопросы акушерства и гинекологии, призван помочь практикующему врачу получить с минимальными усилиями недостающую информацию о быстро меняющихся методах диагностики и терапии, а врачу-исследователю — быть в курсе новых технологий и тенденций развития науки. Авторы выпуска рады поделиться данными своих исследований, обзорами литературных источников и просто клиническим опытом. Мы надеемся, что представленная информация поможет лучше ориентироваться в сложных вопросах диагностики и терапии акушерских и гинекологических заболеваний.



ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ» 2019

***Предварительные даты:**
ТЮМЕНЬ – 23 октября, **СУРГУТ** – 25 октября,
САМАРА – 29 октября, **КАЗАНЬ** – 31 октября,
НОВОСИБИРСК – 12 ноября, **ОМСК** – 13 ноября,
КРАСНОДАР – 18 декабря

* Возможны изменения.

Лекторы проекта:
КУЗНЕЦОВА ИРИНА ВСЕВОЛОДОВНА, д.м.н., профессор. Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАУ 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 «ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА»

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

Переходный период эстроген-гестагенной гормональной терапии

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

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

Transition period of estrogen-progestogen hormone therapy

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Комбинированная гормональная контрацепция является эффективным методом предохранения от беременности и вместе с тем обладает рядом терапевтических эффектов. Потребность в контрацепции сохраняется вплоть до окончательного прекращения менструальной функции, но в старшем фертильном возрасте подбор гормонального средства становится непростой задачей. За предшествовавшие годы у женщины накапливаются факторы, которые могут осложнить применение гормональных препаратов, и, с другой стороны, в переходном периоде жизни возникают новые проблемы, разрешить которые способны комбинированные противозачаточные средства. Не менее актуальной темой становится вопрос о прекращении приема комбинированных гормональных контрацептивов и инициации менопаузальной гормональной терапии. Все перечисленные аспекты использования гормональных препаратов требуют глубокого осмысления для адекватного ведения женщин, вступающих в завершающую фазу репродуктивной жизни.

Ключевые слова: контрацепция, перименопауза, аномальные маточные кровотечения, гиперплазия эндометрия, контроль менструального цикла, тромботический риск, оральные контрацептивы, комбинированные гормональные контрацептивы, прогестины, прогестагенные контрацептивы.

Summary

Combined hormonal contraception is an effective method of preventing pregnancy and at the same time has a number of therapeutic effects. The need for contraception persists until the final cessation of menstrual function, but at an older fertile age, the selection of a hormonal agent becomes a daunting task. Over the past years, a woman has accumulated factors that can complicate the use of hormonal drugs, and, on the other hand, new problems arise in the transitional period of life, which combined contraceptives can solve. An equally relevant topic is the question of stopping the use of combined hormonal contraceptives and initiating menopausal hormone therapy. All of the above aspects of the use of hormonal drugs require deep understanding for the adequate management of women entering the final phase of reproductive life.

Key words: contraception, perimenopause, abnormal uterine bleeding, endometrial hyperplasia, control of the menstrual cycle, thrombotic risk, oral contraceptives, combined hormonal contraceptives, progestins, progestogen contraceptives.

Женская фертильность имеет явно очерченные возрастные рамки. По мере течения лет способность к деторождению снижается, и начинается этот необратимый процесс, примерно с 36–37 лет. Однако снижение фертильности не эквивалентно отсутствию возможности забеременеть, поэтому вплоть до менопаузы женщины, не ставящие перед собой цели рождения ребенка, но живущие половой жизнью, должны использовать противозачаточные средства. Контрацептивный выбор женщин старше 40 лет отличается в разных странах. Например, в США распространена стерилизация [1], а в Европе — метод внутриматочной контрацепции [2]. Оральные контрацептивы и презервативы одинаково популярны в Европе и на Американском континенте [3]. Эпидемиологические данные о применении различных видов контрацепции женщинами стар-

шей фертильной группы в России, к сожалению, отсутствуют. В целом комбинированную контрацепцию используют 13% российских женщин [4].

Преимущества использования превышают риски для большинства контрацептивных методов у женщин старше 40 лет. Бесспорно, с возрастом растет вероятность осложнений применения ряда противозачаточных средств, но и медицинские риски беременности в старшей фертильной группе значительно выше таковых у молодых женщин. Поэтому польза и потенциальный вред контрацепции взвешиваются прежде всего с позиций надежности противозачаточного действия, которое позволяет предотвратить гораздо более серьезные негативные последствия незапланированной беременности [3]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в качестве топ-методов для женщин

старше 40 лет предлагает рассматривать медьсодержащие внутриматочные средства (медь-ВМС), прогестин-ВМС, прогестиновые имплантаты и стерилизацию [5]. Перечисленные методы связаны с высокой степенью надежности — неудачи контрацепции составляют менее 1% в течение первого года при типичном использовании. Но недостатки предлагаемых методов, риски их применения и побочные эффекты тоже хорошо известны. В результате, хотя топ-предложение ВОЗ и сохраняет силу, пользователи чаще склоняются к менее инвазивным средствам предохранения от беременности. Следует учитывать и то обстоятельство, что число контрацептивных неудач с возрастом снижается, поэтому теоретически менее эффективные короткодействующие методы, такие как оральные контрацептивы, или методы, связанные с половым актом (презерватив,

диафрагма и другие виды барьерной контрацепции, экстренная контрацепция), в реальной жизни применяются с не меньшим успехом, чем долговременная контрацепция [6].

В отношении безопасности противозачаточных средств, учитывая возрастное повышение сердечно-сосудистой заболеваемости, на повестку дня первым делом выходит вопрос риска венозных и артериальных тромбозов. В большом проспективном когортном исследовании, продолжавшемся 15 лет, не было выявлено повышения частоты артериальных событий среди пользователей чисто прогестиновых методов контрацепции (ВМС, имплантаты и таблетки) по сравнению с женщинами, не употреблявшими контрацепцию [7]. Аналогичные результаты продемонстрировали два мета-анализа [8, 9]. Напротив, использование комбинированной гормональной контрацепции (КГК) повышает риск венозных и артериальных тромботических событий [7]. Но при расчете индивидуального кардиоваскулярного риска следует учитывать и другие факторы: ожирение, курение, диабет, гипертензию, мигрень, тромбогенные мутации. Значимость перечисленных факторов в реализации сердечно-сосудистого риска отличается, поэтому некоторые из них (тромбогенные мутации, мигрень, курение) являются независимым противопоказанием к использованию КГК женщинами в возрасте старше 35 лет, тогда как другие (ожирение, диабет, гипертензия) принимаются во внимание в зависимости от особенностей своей клинической характеристики.

Риск тромботических событий среди женщин репродуктивного возраста, использующих КГК, зависит также от состава отдельных препаратов. Это более наглядно продемонстрировано относительно венозной тромбоэмболии (ВТЭ), что неудивительно, если учесть редкость артериального тромбоза у женщин репродуктивного возраста. Риск ВТЭ в целом для группы КГК составляет 8–10 по сравнению с 4–5 на 10 тысяч женщин/лет в отсутствии применения эстрогенсодержащих препаратов [10] и наиболее велик

в течение первых 3 месяцев применения препарата (относительный риск [ОР] = 12; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 7,1–22,4), а в дальнейшем снижается [11].

Для отдельных комбинаций риск повышается в прямой зависимости от дозы эстрогенного компонента [12, 13] и вида прогестина [14]. Наибольший риск венозного тромбоза наблюдается при использовании КГК, содержащих 50 мкг этинилэстрадиола, повышенный риск зафиксирован для препаратов, содержащих 20–35 мкг этинилэстрадиола в сочетании с ципротерона ацетатом, дезогестрелом или его активным метаболитом этоноргестрелом, гестоденом, дроспиреноном и диеногестом. Меньшее повышение риска демонстрируют комбинации 30 мкг этинилэстрадиола с левоноргестрелом и хлормадинона ацетатом. Дополнительная редукция риска достигается уменьшением дозы эстрогена [15].

Лучший профиль безопасности определяет установку ВОЗ в отношении первичного назначения КОК женщинам старшего репродуктивного возраста микродозированных препаратов, эстрадиолсодержащих КГК или чисто прогестагенной контрацепции. Для женщин с тяжелыми менструальными кровотечениями преимущества имеют комбинация диеногеста с эстрадиола валератом [16] и левоноргестрелсодержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) [17], аннотированные для контроля менструальной кровопотери. Но контроль менструальной кровопотери и менструального цикла не одно и то же. Стабильный ритм менструаций без аменореи и межменструального кровомазанья (контроль) лучше достигается при использовании КОК с этинилэстрадиолом. Следует, однако, отметить, что микродозированные КОК контролируют цикл хуже, чем низкодозированные комбинации. Преодолеть этот недостаток возможно с помощью выбора прогестина, обладающего сильным прогестагенным действием.

Прогестагены характеризуются, помимо антигонадотропной активности, важной с точки зрения контра-

цептивного действия, разнообразными эффектами, составляющими их индивидуальный портрет. Именно эти свойства позволяют расширять использование КГК за пределами предохранения от беременности, в разных сферах медицины [17, 18]. Терапевтические эффекты КГК могут быть направлены на регуляцию ритма менструаций и редукцию менструальной кровопотери, купирование симптомов дисменореи и предменструального синдрома, профилактику менструальной мигрени, снижение риска рака эндометрия, яичников и колоректального рака, лечение акне и гирсутизма, сохранение минеральной плотности костной ткани [16, 19, 20]. Среди перечисленных показаний для позднего репродуктивного возраста особенно актуальны регуляция ритма менструаций и менструальной кровопотери, снижение риска онкологических заболеваний и профилактика остеопороза.

С точки зрения женщин наиболее актуален контроль менструального цикла: 46% респондентов Центральной и Восточной Европы (Россия в их числе) сообщили, что предпочитают использовать КГК для стабилизации менструального цикла и устранения связанных с ним проблем [21]. Это предпочтение превалировало среди других ожиданий от приема гормональной контрацепции, опережая причину выбора КГК в связи с низким содержанием гормонов (22%), желанием сохранить исходную массу тела (17%) или улучшить состояние кожи и волос (14%) [21]. Таким образом, для женщин старшей фертильной группы существует очевидная потребность выбора КГК, содержащих сильные прогестины.

Индивидуальные различия эффектов прогестагенов определяются их способностью связываться с рецепторами стероидов, реализуя агонистическое или антагонистическое действие. Наибольшей аффинностью к прогестероновым рецепторам обладают левоноргестрел, гестоден, дезогестрел, медроксипрогестерона ацетат, хлормадинона ацетат и не представленный в России

прогестерон. Именно сила прогестагенного эффекта лежит в основе регулирующего менструальный цикл действия. Среди перечисленных прогестинов *левоноргестрел, гестоден и дезогестрел входят в состав микродозированных препаратов, рекомендованных ВОЗ для старшего репродуктивного возраста.*

Гестоден и дезогестрел относятся к прогестинам III поколения, и различия между ними порой кажутся несущественными. Тем не менее они существуют. С точки зрения фармакокинетики гестоден со своей близкой к 100% биодоступностью выглядит привлекательнее, чем дезогестрел, который должен метаболизироваться в организме до активного 3-кетодезогестрела, и, следовательно, его биодоступность вариабельна и не всегда предсказуема. Это сказывается на силе прогестагенного эффекта дезогестрела. Второе отличие состоит в разнице по риску ВТЭ между комбинациями с гестоденом и дезогестрелом, который составляет 5,6 для состава 30 мкг этинилэстрадиола + 75 мкг гестодена (Линдинет) и 7,3 для состава 30 мкг этинилэстрадиола + 150 мкг дезогестрела [15], а снижение дозы этинилэстрадиола в комбинации с гестоденом до 20 мкг снижает риск ВТЭ еще на 18% [11].

Биодоступность гестодена и левоноргестрела эквивалентна, соответственно их способность контролировать эндометрий в составе КГК сравнима. Несомненным преимуществом левоноргестрела является его относительно низкий тромбогенный риск [15]. Хлормадинона ацетат в составе КГК также демонстрирует низкий тромбогенный риск. Однако риск ВТЭ — далеко не главное обстоятельство, определяющее выбор КГК, поскольку при наличии существенного риска эстрогенсодержащие препараты просто не могут быть назначены, а для коррекции исключительно возрастного риска достаточно рекомендовать КГК с микродозой этинилэстрадиола или эстрадиолом, не ставя во главу угла тромбогенные свойства прогестина.

Уступая левоноргестрелу по риску ВТЭ [15], гестоден выигры-

вает у него по другим показателям. В частности, афинность гестодена к рецепторам минералокортикоидов сравнима с таковой у дроспиренона, и, хотя клинически антиминералокортикоидное действие гестодена выражено не столь значительно, его антагонистический эффект определяет меньшее число отрицательных реакций, связанных с избыточной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и, следовательно, лучшую переносимость в составе КГК.

Антиминералокортикоидная активность может обеспечить более привлекательный профиль сердечно-сосудистого риска контрацептивам, содержащим гестоден. Известно, что у женщин, использующих КГК, наблюдаются изменения углеводного, жирового обмена [22], окислительный стресс, повышенное окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [23] и хроническое субклиническое воспаление [24, 25], идентифицируется повышенное артериальное давление [26]. Перечисленные особенности не столь существенны, чтобы оказать сколько-нибудь значимое влияние на сердечно-сосудистый риск, и в подавляющем большинстве случаев ими можно пренебречь. Однако немалое число женщин, принимающих КГК, имеют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [27], и в случаях, когда эти факторы не являются противопоказанием к назначению КГК, выбор наиболее безопасной комбинации становится актуальным. Причем, невзирая на разницу антиминералокортикоидного эффекта в пользу дроспиренона, применение микродозированных КГК с гестоденом у женщин старшего репродуктивного возраста выглядит предпочтительнее, поскольку, во-первых, гестоденсодержащие КГК лучше контролируют цикл и, во-вторых, сопряжены с меньшим тромбогенным риском [12, 14].

Еще одно отличие гестодена от левоноргестрела состоит в отсутствии нежелательных влияний на молочную железу. Недавнее исследование [28] обнаружило, что ле-

воноргестрел повышает риск рака молочной железы. Незначительное, но достоверное увеличение риска наблюдалось не только при приеме КГК, содержащих левоноргестрел (ОР = 1,93; 95% ДИ: 1,18–3,16), но и у пользователей ЛНГ-ВМС (ОР = 1,21; 95% ДИ: 1,11–1,33).

В отношении остальных онкологических рисков КОК показывают сравнимую палитру эффектов. Их способность контролировать рост эндометрия полезна не только с позиций профилактики аномальных маточных кровотечений и гиперплазии, но также для снижения риска рака тела матки [29]. Защитный эффект прямо зависит от продолжительности применения препаратов и сохраняется более 20 лет после окончания использования КГК. Аналогичное протективное действие КГК оказывают на яичники, в том числе у женщин с генетической предрасположенностью к раку за счет подавления овуляции и блокады ежемесячной активизации воспалительного каскада с микротравмой покровного эпителия [30, 31]. Риск развития рака яичника снижается в прямой зависимости от длительности использования КГК и сохраняется до 20 лет после прекращения приема контрацептивов [31]. У пациенток, принимавших контрацептивы 1–5 лет, ОР рака яичников составил 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 [30].

Свойства КГК редуцировать онкозаболеваемость не ограничиваются раком тела матки и яичников. Комбинированные контрацептивы снижают ОР колоректального рака (0,57; 95% ДИ: 0,43–0,77) и редуцируют его абсолютный риск на 1,77% [32]. Не влияя на риски других злокачественных заболеваний [30, 33], КГК устраняют многие факторы онкологического риска [34] и уменьшают вероятность рака в целом (ОР = 0,88) [35]. Онкопротекция в большинстве ситуаций обеспечи-

вается снижением интенсивности пролиферативных и воспалительных процессов и часто зависит от степени прогестагенной активности прогестинов. Результирующее конечное влияние разных КГК по редукции риска развития злокачественных новообразований отличается по крайней мере для рака тела матки [29]: прием препаратов, в состав которых входят производные нортестостерона, уменьшает ОР аденокарциномы эндометрия в два раза больше, чем применение КГК, в состав которых входят прогестины, имеющие умеренную прогестагенную активность.

Применение КГК в периоде менопаузального перехода сохраняет минеральную плотность кости, снижает интенсивность костного ремоделирования и улучшает физический мышечный статус, что определяет профилактические возможности данной группы препаратов в отношении остеопороза [36]. Важно заметить, что этот эффект свойственен и низкодозированным, и микродозированным КГК.

Текущая польза приема КГК женщинами позднего репродуктивного возраста состоит не только в улучшении характеристик теряющего предсказуемость менструального цикла, но и в возможном купировании легких и умеренных климактерических симптомов. Однако потенциал КГК в отношении вазомоторных симптомов не надо переоценивать. И дело не в том, какой именно эстроген — этинилэстрадиол или эстрадиол — входит в состав КГК. По своей сути комбинированные контрацептивы являются прогестагенными препаратами, направленными на подавление овуляции и снижающими секрецию эндогенного эстрадиола. Вплоть до окончания менопаузального перехода овариальная продукция эстрогенов сохраняется, и подавление фолликулогенеза с закономерным уменьшением уровня эстрогенных влияний может привести к разворачиванию картины эстрогенного дефицита, который не компенсируется небольшими дозами эстрогенного компонента в КГК. Поэтому клинически значи-

мые приливы жара, нарушающие качество жизни, не должны быть поводом для назначения КГК, даже если женщина нуждается в предохранении от беременности. Другими словами, при обращении пациентки с жалобами на климактерические симптомы не следует подменять МГТ препаратами для контрацепции.

В целом, несмотря на возможные осложнения при использовании КГК, их профиль отличается положительным влиянием на здоровье. Женщины, принимающие комбинированные контрацептивы, получают преимущество по снижению на 12 % смертности от всех причин [37]. Этот подтвержденный научными исследованиями факт служит достаточным основанием для назначения КГК, в том числе женщинам позднего репродуктивного возраста.

Женщины в перименопаузе, нуждающиеся в контрацепции, но имеющие противопоказания к приему КГК, могут получить совет по использованию чисто прогестагенных контрацептивов, обладающих высокой степенью тромботической безопасности [7–9, 38], например орального дезогестрела (Лактинет Рихтер).

Потребность в контрацепции исчезает при завершении менопаузального перехода [5], и вопрос о времени окончания приема КГК и способе перехода на МГТ при сохранении регулярных кровотечений отмены и отсутствия явных признаков климактерического синдрома остается актуальным [6]. Алгоритм действий в сомнительных случаях предполагает уточнение статуса репродуктивной системы с помощью определения уровней фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) в конце безгормонального интервала. Повторная оценка уровней ФСГ с интервалом 4–6 недель после отмены КГК неприемлема, поскольку перемены в приеме комбинированных гормональных препаратов чреваты не только возникновением нежеланной беременности, но и развитием тромбозов.

Безопасное определение ФСГ в конце безгормонального интервала

да на самом деле тоже не вполне оправданно [39]. В периоде менопаузального перехода секреция ФСГ переменна, малопредсказуема и отражает исключительно текущий статус, не позволяя отвергать возможность возобновления менструаций и даже овуляции в будущем. Поэтому Северо-Американское общество по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) рекомендует продолжать прием КГК до 55 лет, если в этом есть необходимость, обосновывая свою позицию тем, что к 55 годам более 90 % женщин достигают менопаузы. К этому времени пациентку следует проконсультировать по поводу преимуществ и рисков МГТ. Если женщина, у которой польза применения гормонов перевешивает потенциальный вред, выскажет готовность к их приему, переход с КГК на МГТ может быть осуществлен без дополнительного обследования и каких-либо перерывов между двумя методами гормонального лечения [39].

Подобно консультированию по вопросам МГТ, информация о возможностях контрацепции в периоде менопаузального перехода, о пользе и рисках использования КГК, о разнице в индивидуальных характеристиках отдельных комбинаций также должна быть доведена до пациентки для того, чтобы она могла сделать осознанный выбор [2–4, 40, 41]. Не следует брать на себя ответственность за рекомендацию того метода, который представляется наиболее подходящим врачу.

Контрацептивный выбор женщины определяется многими обстоятельствами, включая социальный и культурный контекст, а также текущее финансовое положение, семейный статус и другие факторы, о которых пациентка не обязана сообщать [1, 6, 21, 42, 43]. Учитывая эти обстоятельства и принимая во внимание совет врача по медицинским преимуществам того или иного средства [18–20], женщина может принять осознанное решение об использовании средства предохранения от нежеланной беременности с максимальной выгодой для своего здоровья.

Список литературы

- Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982–2008. *Vital Health Stat*. 2010; 23: 1–44.
- Lader D. *Contraception and sexual health, 2008–9*. London (UK): Office for National Statistics; 2009. Available: www.ons.gov.uk/ons/rel/lifestyles/contraception-and-sexual-health/2008-09/index.html.
- Black A, Yang Q, Wu Wen S, et al. Contraceptive use among Canadian women of reproductive age: results of a national survey. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009; 31: 627–640.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). *Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015 (ST/ESA/SER.A/349)*. Available at www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/trendscontraceptiveuse2015report.pdf.
- Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs and World Health Organization. *Family planning: a global handbook for providers*. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2011.
- Trussell J, Guthrie K. Choosing a contraceptive: efficacy, safety, and personal considerations. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al. editors. *Contraceptive technology*. 20th ed. Valley Stream (NY): Ardent Media Inc.; 2011: 45–74.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257–2266.
- Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1169–1174.
- Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009; 40: 1059–1062.
- 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.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, Doggen C, Rosendaal F. 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.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
- Dinger J, Assmann A, Mohner S, et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 123–129.
- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FN, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5298.
- Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 141(3): 287–294.
- Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machliff A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011; 117: 777–787.
- Kaunitz AM, Meredith S, Inki P, Kubba A, Sanchez-Ramos L. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009; 113: 1104–1116.
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013; 11: 41–47.
- ACOG practice bulletin № 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol* 2010; 115 (1): 206–218.
- Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5: 201–13.
- Fait T, Buryak D, Cirstoiu M–M, Luczai E, Janczura R. Needs and preferences of women users of oral contraceptives in selected countries in Central and Eastern Europe. *Drugs in Context*. 2018; 7: 21510.
- Petto J, Vasques LM, Pinheiro RL, et al. Comparison of postprandial lipemia between women who are on oral contraceptive methods and those who are not. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103 (3): 245–250.
- Dos Santos CAN, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, de Souza LH, Ladeia AM. Elevation of oxidized lipoprotein of low density in users of combined oral contraceptives. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111 (6): 764–770.
- Sørensen CJ, Pedersen OB, Petersen MS, et al. Combined oral contraception and obesity are strong predictors of low-grade inflammation in healthy individuals: results from the Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS One*. 2014; 9 (2): e88196.
- Petto J, Pereira LS, Santos AC, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AM. Inflamação subclínica em mulheres que utilizam contraceptivo oral. *Rev Bras Cardiol*. 2013; 26 (6): 465–471.
- Harvey RE, Hart EC, Charkoudian N, Curry TB, Carter JR, Fu Q. Oral contraceptive use, muscle sympathetic nerve activity, and systemic hemodynamics in young women. *Hypertension*. 2015; 66 (3): 590–597.
- Corrêa DA. Uso de contraceptivos orais entre mulheres de 18 a 49 anos: inquérito populacional telefônico. [Dissertação]. Belo Horizonte. Escola de Enfermagem da UFMG; 2012.
- Nachtigall L, Naffolin F, Keefe DL. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1265.
- 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.
- Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 4188–4198.
- Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2013; 212: 514.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hannafoord PC, Iversen L, Mactariane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal college of general practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010; 340: 927.
- Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 14: e4944.
- Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause* 2016; 23 (1): 183–191.
- Madden T, Secura GM, Nease RF, Politi MC, Peipert JF. The role of contraceptive attributes in women's contraceptive decision making. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213 (1): 46.e1–46.e6.
- Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Investig*. 2010; 30 (11): 749–763.
- d'Arcangues CM, Ba-Thike K, Say L. Expanding contraceptive choice in the developing world: lessons from the Lao People's Republic and the Republic of Zambia. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013; 18: 421–34.
- Blanc A, Tsui AO, Croft TN, Trevitt JL. Patterns and trends in adolescents' contraceptive use and discontinuation in developing countries and comparisons with adult women. *Int Perspect Sex Reprod Health*. 2009; 35 (2): 63–71.

Для цитирования. Кузнецова И. В. Переходный период эстроген-гестагенной гормональной терапии // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 3. — 25 (400). — С. 6–10.





20 мкг этинилэстрадиол + 75 мкг гестоден

- Микродозированный комбинированный оральные контрацептив с гестоденом
- Содержит минимальную дозу гормонов
- Микродозированный КОК подходит для контрацепции после 35 лет вплоть до менопаузы¹

30 мкг этинилэстрадиол + 75 мкг гестоден

- Низкодозированный комбинированный оральные контрацептив с гестоденом
- Надежный контроль менструального цикла²



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
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

1. Овсянникова Т.В. Гормональная контрацепция в перименопаузе. Status Praesens 2015 г., №27.
2. Кузнецова И.В. Руководство «Гиперпластические процессы эндометрия», 2009 г.

Качество жизни женщин, больных эндометриозом, и стратегия коммуникации с ними

Д. И. Бурчаков, доцент кафедры эндокринологии¹

М. Н. Бурчакова, аспирант кафедры психологии развития и акмеологии²

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии³

¹НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», г. Москва

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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Quality of life for women with endometriosis and communication strategy with them

D. I. Burchakov, M. N. Burchakova, I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Эндометриоз — хроническое заболевание с выраженным психосоматическим компонентом. У женщин с эндометриозом есть свой характерный портрет. В статье обсуждаются современные представления об эндометриозе как о факторе, влияющем на личность женщины, ее отношения в семье, качество ее сна и наконец на общение с врачом. Подробно рассматриваются подходы к построению продуктивного диалога с больными эндометриозом, методы повышения приверженности к терапии, преимущества оральной контрацепции с диеногестом в лечении эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, тазовая боль, качество жизни, расстройства сна, коммуникация, комбинированная оральная контрацепция, диеногест.

Summary

Endometriosis is a chronic disease with a pronounced psychosomatic component. Women with endometriosis have their own characteristic portrait. The article discusses modern ideas about endometriosis as a factor affecting a woman's personality, her family relationships, the quality of her sleep, and, finally, communication with a doctor. The approaches to building a productive dialogue with patients with endometriosis, methods of increasing adherence to therapy, the advantages of oral contraception with dienogest in the treatment of endometriosis are examined in detail.

Key words: endometriosis, pelvic pain, quality of life, sleep disorders, communication, combined oral contraception, dienogest.

Эндометриоз известен как хроническое воспалительное эстрогензависимое заболевание, связанное с разрастанием ткани, подобной эндометрию, вне полости матки [1]. Но за пределами этой дефиниции остается сильнейший психосоматический компонент эндометриоза, обуславливающий значительную, если не большую часть его симптомов.

Портрет женщины, больной эндометриозом, хорошо знаком практикующим врачам. Это успешная, амбициозная молодая женщина. Она ставит карьеру выше семьи, откладывает деторождение, объясняя это необходимостью достичь определенного материального и социального статуса для создания комфортных условий ребенку. Она умеет планировать свою жизнь и четко понимает, что хочет от нее получить. Но есть и противоположные примеры пациенток с эндометриозом — малообеспеченные, неуверенные в себе

женщины, замкнувшиеся на внутренних тревогах и страхах. Есть ли у стоящих на разных социальных ступенях и столь отличных по внешним признакам женщин что-то общее? Наша задача — найти ответ на данный вопрос, обрисовав некоторые психологические особенности больных эндометриозом, а также описать подходы к общению с этим далеко не простым в коммуникации контингентом пациенток.

Физические и психологические особенности женщин с эндометриозом

Известно, что эндометриоз снижает качество жизни — этому вопросу посвящены ряд количественных исследований [2]. Однако не меньший интерес представляют так называемые качественные (qualitative) исследования эндометриоза. По дизайну они чаще всего представляют серии структурированных интер-

вью, позволяющих осветить различные ключевые темы. В частности, Kundu *et al.* [3] изучали отношение женщин с эндометриозом к различным факторам, влияющим на течение их заболевания. Оказалось, что главную поддержку женщины получают от членов своего социального окружения и назначенной терапии. Напротив, к негативным факторам, мешающим получить адекватную помощь, женщины отнесли специалистов системы здравоохранения и то, как они выполняют свои обязанности [3].

Это не означает, что женщины с эндометриозом не ценят участие врачей в их жизни. Просто врачам, не знакомому с особенностями эндометриоза, бывает трудно понять, как именно чувствует себя женщина, и поэтому сложнее проявить эмпатию. Объективные проблемы, связанные с эндометриозом, — невозможность установления диагноза

без морфологической верификации, эмпирический и часто запоздалый подбор метода терапии — все это не только ухудшает прогноз заболевания, но и подрывает доверие пациентки к врачу. А ведь именно общение с врачом — ключевой и недооцененный фактор, который способен существенно улучшить исходы лечения эндометриоза.

Нет сомнений, что из двух клинически значимых проявлений эндометриоза (боль и бесплодие) ведущую роль в формировании фенотипа эндометриоза играет боль. Подтверждением тому служат приведенные ниже цитаты реальных женщин [4].

«Помню как первый раз со мной это произошло. Словно кто-то раскалывал нож и вспорол мне живот. Вот так это было».

«Я забеспокоилась, когда начала встречаться со своим бывшим, и боль во время секса стала такой, что после я часами могла только лежать в позе эмбриона. Потом я просто рыдала от боли во время секса и после».

«И хирургию пробовала, и стероидные, и контрацепцию. У меня аллергия на контрацепцию теперь. Тринадцать раз меняли мне контрацептивы».

«Мне было больно, и я уговорила врача сделать гистерэктомию. Боли сильно меньше не стало, и внутри теперь пустота».

Иногда у врача создается впечатление, что женщина аггравирована болью. Это не так. Боль при эндометриозе и при других заболеваниях — далеко не одно и то же. В формирование болевого синдрома при эндометриозе с самого начала включены как центральные, так и периферические отделы нервной системы. Вероятно, это обусловлено сильной привязкой боли к менструальному циклу и самому процессу репродукции. Признаки изменений в центральной нервной системе (ЦНС) наблюдаются уже при наличии дисменореи [5], и они становятся еще более значимыми в случае эндометриоза.

Нервы, проводящие болевые сигналы в центральные отделы нервной системы, могут усиливать

афферентные нейропатические стимулы и снижать ноцицептивные сигналы, поскольку находятся вблизи от очага хронического воспаления [6, 7]. Этот процесс провоцируется хирургическим удалением эндометриоидных имплантов, что демонстрирует потенциальный вред повторных операций и выступает аргументом в пользу концепции однократного хирургического лечения. У пациенток с эндометриозом повышаются уровни возбуждающих нейротрансмиттеров, что способствует проведению импульсов по путям, модулирующим болевые ощущения [8]. Повторные эпизоды боли, местоположение нервных волокон в очагах хронического воспаления, психологический дистресс, нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и сопутствующие состояния, сопровождающиеся болью, — все эти факторы увеличивают объем болевых ощущений. Доктор Vincent, гинеколог-исследователь, в выступлении на Всемирном конгрессе по абдоминальной и тазовой боли (2017) сказала: «Количество связей в этой модулирующей системе растет пропорционально длительности времени, когда женщина испытывает боль. Нам необходимо излечивать боль прежде, чем начинать искать ее причину». Практикующим гинекологам следует прислушаться к этому совету.

Субъективное несоответствие симптомов эндометриоз-ассоциированной боли объективному гинекологическому осмотру, непредсказуемость течения заболевания и неизвестность его причин вызывают у женщины сильную тревогу и беспокойство. В результате у многих женщин с эндометриозом возникают психологические изменения, и эти сопутствующие нарушения также увеличивают болевые ощущения [9]. В частности, тревога усиливает восприятие боли, а депрессия модулирует деятельность центров головного мозга, регулирующих эмоциональный ответ на боль [10].

Поскольку эндометриоз — хроническое заболевание, он начинает исподволь влиять на личность женщины, меняя ее характеристики.

Zarbo *et al.* [11] указывают, что у женщин с эндометриозом повышена потребность в контроле, у них чаще возникают навязчивые беспокойные мысли. Эти женщины нередко обвиняют себя в своем состоянии, могут катастрофизировать происходящее (например, автоматически предполагать худший исход из возможных) [11]. Авторы подчеркивают, что эти особенности имеют вторичный характер, то есть развиваются уже на фоне заболевания.

Боль и трудности психологического плана сказываются на качестве сна у больных эндометриозом. Показано, что при эндометриозе чаще встречаются симптомы инсомнии. Однако связь эндометриоза и расстройств сна двусторонняя. Когда у женщины нарушен сон, симптомы эндометриоза становятся более ощутимыми. Это не всегда очевидно, но Maggiore *et al.* [12] заметили следующее. Если сравнить распространенность дисменореи у женщин с хорошим и плохим качеством сна, то различия окажутся несущественными: 90,2 против 87,2 % ($p = 0,796$). Однако интенсивность дисменореи при хорошем качестве сна составила $5,7 \pm 1,2$ против $7,2 \pm 1,2$ балла при плохом качестве сна ($p < 0,001$). Иными словами, проблемы со сном дополнительно обостряют болевые симптомы эндометриоза, замыкая порочный круг [12].

Постоянная жизнь с болью или ожиданием боли трудновыносима. Чтобы адаптироваться к ней, человек прибегает к механизмам психологической защиты. Врачу полезно понимать принципы работы этих механизмов, чтобы более эффективно выстраивать общение с пациентками. Разберем их подробнее.

Механизмы адаптации и защиты

У живых существ есть три вида реакции на стресс: «бей!», «беги!» и «замри!» Эти реакции защитные, то есть существуют для адаптации к среде обитания. В психологии их также называют копинговыми (англ. *coping* — совладание). Механизмы психологической защиты человека в целом также сводятся к этим трем видам. Проблемы начинаются, когда

человек прибегает к защите, реагируя не на реальную угрозу, а на высокий уровень внутренней тревоги.

Приведем отвлеченный пример. Молодая женщина учится в институте. Она получает домашнее задание и знает, что вечером должна его сделать, чтобы подготовиться к следующему занятию. Однако, сев за учебник, девушка решает ненадолго отвлечься и проверить личные сообщения в социальных сетях. Проверив их, она также проверяет почту, а затем переходит по заинтересовавшей ее ссылке. В результате проходит более часа, а она так и не начала заниматься.

Стороннему наблюдателю легко поддаться ошибочной идее о том, что девушка ленива и недисциплинирована. Но на самом деле ситуация обычно имеет другую подоплеку. Сев заниматься, она сталкивается с высоким уровнем тревоги, поскольку сомневается в своих силах, или чувствует усталость и не умеет отдыхать, или по какой-либо другой причине. Эта тревога запускает реакцию избегания, которая и проявляется в том, что человек несколько часов сидит в интернете вместо того, чтобы учиться.

Механизмы защиты по типу нападения («бей!»), избегания («беги!») и подчинения («замри!») изучаются в рамках современного подхода, который называется схема-терапией, представляющей собой ответвление когнитивно-поведенческой терапии. Зная о механизмах защиты, врач может эффективнее выстраивать диалог с пациентами, избегать конфликтов, повышать приверженность терапии. Далее мы рассмотрим, как различные механизмы защиты могут проявляться у женщин с эндометриозом.

Механизмы защиты на приеме у врача

Визит к врачу для большинства людей — стрессовое событие. Помимо тревоги за собственное здоровье, человек обычно испытывает дискомфорт еще до приема, в том числе от длительного ожидания. В результате в кабинете врача пациент оказывается уже в состоянии

стресса с активированными механизмами защиты. Это сказывается на том, как выстраивается диалог между пациентом и врачом.

Защита по типу нападения — реакция «бей!»

В повседневной работе врач может столкнуться с прямой агрессией со стороны пациента. Однако чаще такой механизм защиты проявляется как попытка контролировать поведение врача. Следует понимать, что женщина с эндометриозом испытывает высокий уровень тревоги и любой контроль (над собой и над другими людьми) приносит ей облегчение и иллюзию спокойствия. Этот контроль обычно принимает одну из двух форм.

В первом случае женщина пытается контролировать врача напрямую. Она задает много вопросов, ведет себя требовательно и настойчиво, требует самого полного обследования, порой грозит написать жалобу. Практикующие врачи часто описывают таких женщин следующим образом: «у нее корона на голове», «руки в боки», «будто ей все должны». Если врач принимает защитное по своей сути поведение женщины за чистую монету, это может вызвать ответное раздражение.

Во втором случае женщина на приеме ведет себя послушно, конформно. Однако, получив рекомендации врача, она внимательно изучает вопрос и самостоятельно принимает решение о выборочном исполнении назначений либо отказе от них. На вопрос о том, почему она так поступает, женщина обычно отвечает: «Я почитала в интернете и решила, что мне это лекарство не нужно», «Моя подруга принимала, ей не понравилось» и так далее. Такое поведение кажется иррациональным — ведь если женщина доверяет подруге больше, чем врачу, то зачем она вообще обратилась за помощью? Однако на самом деле это просто скрытая попытка контроля: отменяя терапию, женщина питает иллюзию, что ей подвластно течение ее заболевания. Это снижает ее уровень тревоги и временно облегчает самочувствие, пусть и высокой ценой.

Приведенные типы совладания весьма характерны для женщин с эндометриозом. Высокая требовательность к другим и себе помогает справиться с ощущением собственной слабости и уязвимости, которое возникает в периоды интенсивной боли.

Как строить диалог с «нападающими» пациентами? Стратегия общения с ними состоит из трех ключевых элементов: демонстрации уважения, качественного контакта, контроля и планирования. Для того чтобы осуществить это на практике, врачу полезно помнить и делать следующее.

- Помнить, что попытки контроля, нападки и даже агрессия женщины направлены не на личность врача, а на ситуацию, в которой пациентка находится в связи с ее самочувствием и другими факторами. Врач, как личность, может испытывать в подобных ситуациях любые чувства, но реагировать при этом должен как профессионал — спокойно, последовательно, адекватно.
- В начале приема дать женщине высказать ее первую жалобу или запрос, если у нее есть такая потребность. В практическом смысле это означает, что женщину не нужно перебивать хотя бы первые 30–40 секунд. Это создает у нее ощущение, что врач действительно пытается вникнуть в происходящее с ней.
- Составлять вместе с женщиной подробный и последовательный план обследования. Это позволяет ей успокоиться, почувствовать, что врач контролирует ситуацию и поэтому ему можно доверять.
- Стараться объяснять свои назначения простым и доступным для женщин языком. Опрашивая пациентов, мы часто слышим их недовольство тем, что врачи используют много терминов, которые непонятны людям без медицинского образования. Часто именно за толкованием терминов женщины обращаются в интернет. Иногда пациенты воспринимают нежелание врача говорить

на понятном для них языке как признак того, что врач «не может толком объяснить»; это сразу же снижает доверие к нему и повышает уровень тревоги.

Защита по типу избегания — реакция «беги!»

Этот способ реагировать на тревогу подразумевает, что пациент игнорирует источник тревоги, старается о нем не думать и отвлекаться доступными и привычными способами. Женщины с избегающим типом совладания могут просто не прийти на прием или, оказавшись на приеме, всеми силами стараются показать, что у них все хорошо (или терпимо), и поскорее уйти. Они часто не включаются в диалог, односложно отвечают на вопросы. Врач с развитым чувством эмпатии ощущает, что женщина не находится с ним в контакте во время беседы.

Такая отстраненность может быть воспринята врачом как холодность, неблагодарность или даже враждебность со стороны пациентки. Однако важно понимать, что, сохраняя психологическую дистанцию с людьми, эти женщины оберегают себя от избыточной тревоги. В работе с ними врачу полезно помнить и делать следующее:

- оставаться в контакте с женщиной, не уходить в свои записи или компьютер, во всяком случае в начале приема;
- использовать анкеты и визуальные аналоговые шкалы. Женщины с избегающим стилем защиты часто испытывают трудности с описанием собственных переживаний. Визуальная аналоговая шкала для оценки интенсивности боли помогает им дать более точную характеристику своего состояния, нежели просто «болит» или «очень болит»;
- признавать право женщины на психологическую дистанцию и, если она не идет на контакт, не настаивать на этом, а просто давать рекомендации, которые ей будут полезны.

Защита по типу подчинения — реакция «замри!»

Женщины с таким механизмом защиты выглядят уязвимыми, слабыми, беспомощными и ведут себя так

же. Даже в ситуации, когда не испытывают выраженных симптомов заболевания, они подчеркивают свою немощь. Очень часто такие женщины перекладывают ответственность за свое состояние на родителей или партнеров. Типичный пример: молодая девушка с интенсивными болями во время менструаций, которая приходит на прием вместе с мамой. Мама всячески ее опекает, использует местоимения множественного числа: «мы были у врача», «у нас болит». Такая лексика — указание на то, что психологически мать и дочь остаются в состоянии слияния, характерном для раннего детства и периода начальной школы. Дочь не имеет возможности проявить самостоятельность и обычно убеждена в собственной недееспособности, во всяком случае когда речь идет о здоровье.

Пациенты с таким механизмом защиты часто эксплуатируют обычное для врача желание помогать и поддерживать, порой злоупотребляя вниманием и временем врача. В работе с ними полезно помнить и делать следующее:

- демонстрировать сочувствие и внимание, в частности хвалить женщину даже за мелочи: вовремя пришла по записи, принимала таблетки, сделала анализы. То, что для других людей — элементарное дело, для таких женщин может быть достижением;
- давать женщине простые и легко выполнимые инструкции. В отличие от контролирующих типов личности, подробный план действий может напугать женщину с подчиняющимся механизмом защиты, вызвать в ней страх, что она чего-то не сможет;

- не пытаться вразумить женщину словами типа «нечего жаловаться, бывает и хуже», это создает у нее ощущение, что ее не услышали и отвергли, провоцирует закрыться в собственных тяжелых переживаниях;
- не пытаться переложить всю ответственность за лечение на маму или партнера пациентки, потому что близкие не всегда смогут быть рядом, и женщине важно научиться самой заботиться о себе;
- наконец, нежелательно вмешиваться в устройство такой психологической системы и пытаться показать матери, что она слишком опекает свою дочь, или пытаться объяснить дочери, что она должна быть более самостоятельной. Все это задача психолога, поскольку описанная модель поведения в семье необычайно устойчива и слабо поддается директивным воздействиям.

Работа с приверженностью терапии

Основа приверженности пациента терапии — доверие врачу. Однако этого не всегда достаточно. Женщинам с эндометриозом, особенно тем, которые пытаются контролировать врача, полезно тщательно объяснять, какая терапия им назначается и почему. Для этого следует донести пользу терапии на языке, понятном женщине, если у нее нет медицинского образования. В целом проблема перевода на язык пациента — типичная и одна из самых значимых в медицинской коммуникации. Приведем несколько примеров такого перевода (см. табл.).

Общие принципы перевода просты:

На языке врача	На языке пациента
Этиология этого заболевания неизвестна	Мы до сих пор не знаем, почему это заболевание возникает
Симптоматической терапии болевого синдрома недостаточно	Обезболивающие убирают боль, но, чтобы действительно лечиться, нужно другое лекарство
Это метод лечения с доказанной эффективностью	Это лечение хорошо изучено, и оно реально помогает людям
Я рекомендую вам гормональный контрацептив с дополнительным противовоспалительным эффектом	Вам будет полезно принимать таблетки, которые дадут два эффекта: у вас будет намного меньше болеть, и вы сможете заниматься сексом, не рискуя забеременеть

- использовать лексику, понятную человеку без медицинского образования;
- использовать простые и понятные образы для описания сложных процессов;
- объяснять, какие выгоды и преимущества даст пациенту конкретное лекарство, или, иными словами, с какой конкретно целью оно назначено.

Комбинированная гормональная контрацепция в контексте коммуникации «врач – пациентка с эндометриозом»

Цель долговременного лечения эндометриоза — избавить женщину от симптомов, приносящих ей страдание и снижающих качество жизни [13]. У комбинированных оральных контрацептивов (КОК) есть ряд преимуществ, которые позволяют считать их эффективным методом первой линии терапии боли, связанной с эндометриозом [14]. Недостаток КОК — отсутствие аннотированного показания к лечению эндометриоза легко превращается в достоинство, если назначать препараты по прямому назначению сексуально активным женщинам. Ключевое преимущество КОК состоит в том, что препарат можно принимать длительно, столько, сколько женщина нуждается в предохранении от нежеланной беременности. Это актуально при эндометриозе, обратное развитие которого не происходит ни при каком виде гормональной терапии, и, следовательно, прогрессирующие заболевания тормозится ровно столько, сколько продолжается медикаментозное лечение.

Доносить информацию о невозможности медикаментозного купирования эндометриоза до женщины, впрочем, не стоит. Медицинский термин «хроническое» пациент осознанно или подсознательно может интерпретировать как неизлечимое. И тогда рекомендации практически пожизненной (по крайней мере до окончания фертильного периода жизни) терапии еще больше убеждают пациентку в неизлечимости болезни, вводят в психологический дистресс,

разочаровывают в медицине, заставляют искать альтернативные и не всегда безопасные пути решения проблемы или вызывают реакцию отторжения любой помощи («если это неизлечимо, то зачем лечиться?»). Надо также помнить об ограниченности наших знаний об эндометриозе. Любой прогноз течения заболевания рискует быть ошибочным, поэтому разговоров о пожизненном лечении, вероятном бесплодии и других пугающих тем лучше избегать.

Рекомендация приема КОК снижает психологическое давление, которое испытывает пациентка в связи с необходимостью длительно использовать фармакотерапию, поскольку эта группа лекарственных средств применяется и здоровыми женщинами. При этом правильная презентация метода поможет повысить приверженность к нему. Женщины с «нападающей» реакцией защиты получают инструмент контроля заболевания и одновременно способности к деторождению, что снижает уровень тревоги. Женщинам с реакцией избегания можно предлагать более комфортную для них схему смещения прицела с главной проблемы (боль) на второстепенную (предохранение от беременности), упоминая при этом положительное дополнительное влияние на болевые симптомы. Для женщин с реакцией подчинения будет важно объяснить простоту и доступность применения контрацептивов с максимальной пользой для здоровья в целом.

Вопрос адекватного консультирования касается также выбора стандартного или пролонгированного режима приема КОК. Пролонгированный или непрерывный режим лучше контролирует боль, но это преимущество сохраняется только на протяжении первых 6 месяцев приема [15]. Поэтому, если женщина исходно выбрала пролонгированную схему применения КОК, через полгода следует поинтересоваться, хочет ли она продолжить прием препарата в таком же режиме или желает перейти на стандартный вариант. Причем сообщить о том, что через некоторое

время состоится визит, на котором врач и пациентка вместе обсудят дальнейшую программу лечения, надо сразу. Детализация вопросов, которые будут обсуждаться на этом визите, важна только для женщин с реакцией типа «бей!», но любой психотип с благодарностью воспримет заботу и внимание к своей персоне.

Выбирая конкретное средство для контрацепции женщине, больной эндометриозом, предпочтение следует отдавать КОК, в состав которых входит диеногест (Силует). Диеногест — единственный из прогестинов, входящих в состав КОК, который применяется как монотерапия эндометриоза-ассоциированной боли в той же дозе 2 мг в сутки, составляющей основу КОК [16]. В клинических исследованиях продемонстрировано существенное облегчение боли и улучшение качества жизни пациенток с эндометриозом, применяющих КОК с диеногестом [17]. В международных и большинстве национальных гайдлайнов существует рекомендация о назначении КОК пациенткам с эндометриозом off label, то есть вне аннотированных показаний, только по факту наличия тазовой боли или для послеоперационного ведения женщин, не планирующих беременность в ближайшее время [18–20]. В нашей стране такая практика не узаконена, поэтому врачи-гинекологи могут рекомендовать прием КОК (предпочтительный выбор — КОК с диеногестом) пациенткам, живущим половой жизнью и не планирующим беременность.

Заключение

Эндометриоз — хроническое заболевание с непредсказуемым течением, часто сопровождающееся болью и снижением фертильности. Женщина с эндометриозом нуждается в особом отношении к себе и осознанной заботе со стороны врача. Для полноценной помощи врачу полезно понимать особенности внутреннего мира пациенток с эндометриозом и выстраивать коммуникацию с ними последовательно, бережно и с уважением к страданию, которое они

вынуждены переживать. Вместе с тем правильно подобранная и предложенная терапия, в том числе КОК с диеногестом (Силует), позволяет реально облегчить это страдание.

Список литературы

1. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014; 348: g1752.
2. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, Raine-Fenning N. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: A critical narrative review. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 625–639.
3. Kundu S, Wildgrube J, Schippert C, Hillemanns P, Brandes I. Supporting and Inhibiting Factors When Coping with Endometriosis From the Patients' Perspective. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75: 462–469.
4. Moradi M, Parker M, Sneddon A, Lopez V, Ellwood D. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. *BMC Womens Health* 2014; 14: 123.
5. Vincent K, Warnaby C, Stagg C, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain* 2011; 152 (9): 1966–1975.
6. Von Hehn C, Baron R, Woolf C. Deconstructing the Neuropathic Pain Phenotype to Reveal Neural Mechanisms. *Neuron* 2012; 73 (4): 638–652.
7. Nezir A, Bersinger N, Andersen O, Arendt-Nielsen L, Mueller M, Curatolo M. Correlation Between Altered Central Pain Processing and Concentration of Peritoneal Fluid Inflammatory Cytokines in Endometriosis Patients With Chronic Pelvic Pain. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2014; 39 (3): 181–184.
8. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 35.
9. Facchin F, Barbara G, Dridi D, et al. Mental health in women with endometriosis: searching for predictors of psychological distress. *Hum Reprod* 2017; 32 (9): 1855–1861.
10. Berna C, Leknes S, Holmes EA, Edwards RR, Goodwin GM, Tracey I. Induction of Depressed Mood Disrupts Emotion Regulation Neurocircuitry and Enhances Pain Unpleasantness. *Biological Psychiatry* 2010; 67 (11): 1083–1090.
11. Zarbo C, Brugnera A, Dessì V, et al. Cognitive and Personality Factors Implicated in Pain Experience in Women with Endometriosis: A Mixed Method Study. *Clin J Pain* 2019.
12. Maggiore LRU, Bizzari N, Scala C, Tafi E, Siesto G, Alessandri F, Ferrero S. Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 209: 39–43.
13. Johnson NP, Hummelshoj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium: Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28 (6): 1552–68.
14. Bedaiwy M, Allaire C, Yong P, et al. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med* 2017; 35 (1): 38–53.
15. Dmitrov R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous Compared With Cyclic Oral Contraceptives for the Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119 (6): 1143–1150.
16. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017; 107 (3): 537–548.
17. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Fava V, Casella E, Cianci A. 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; 39 (8): 923–931.
18. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29 (3): 400–412.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014; 101 (4): 927–935.
20. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, et al, for the German and Austrian Societies for Obstetrics and Gynecology. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version — AWMF Registry No. 015–045. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74 (12): 1104–1118.

Для цитирования. Бурчаков Д. И., Бурчакова М. Н., Кузнецова И. В. Качество жизни женщин, больных эндометриозом, и стратегия коммуникации с ними // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 3. — 25 (400). — С. 12–17.

III РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

8–9 НОЯБРЯ 2019
г. Москва, Россия

AZIMUT Hotel Smolenskaya,
Москва, ул. Смоленская, д. 8

КОНТАКТЫ

Общая координация проекта
Меньшикова Татьяна
Тел.: +7 (495) 988-89-92 (доб. 182)
menshikova@medbymed.ru

Спонсорство и выставка
Чижикова Анастасия
Тел.: +7 (495) 988-89-92 (доб. 139)
a.chizhikova@medbymed.ru

СМИ и информационное партнерство
Новикова Велла
Тел.: +7 (495) 988-89-92 (доб. 333)
v.novikova@medbymed.ru

Современные представления о терапии предменструального синдрома

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

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

Modern views on treatment of premenstrual syndrome

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Предменструальный синдром (ПМС) — распространенное заболевание, связанное с серьезным снижением качества жизни женщины, нарушением привычной жизнедеятельности и работоспособности. Этиология ПМС и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) до сих пор не установлена, но совершенно очевидно, что их развитие связано с колебанием уровня гормонов в пределах овуляторного менструального цикла и нарушением баланса нейрогормонов в центральной нервной системе (ЦНС). В связи с этими представлениями в терапии ПМС используют два основных направления: подавление гормональных флуктуаций и воздействие на ЦНС. Среди большого числа средств, заявленных для терапии ПМС и ПМДР, особого внимания заслуживает так называемая альтернативная терапия, в рамках которой несколько методов имеют достойную доказательную базу положительного действия.

Ключевые слова: предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство, масталгия, гормональная терапия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, альтернативная терапия, лекарственные растения, витекс священный.

Summary

Premenstrual syndrome (PMS) is a common disease associated with a serious decrease in the quality of life of a woman, a violation of habitual life and working capacity. The etiology of PMS and premenstrual dysphoric disorder (PMDD) has not yet been established, but it is clear that their development is associated with fluctuations in hormone levels within the ovulatory menstrual cycle and impaired balance of neurohormones in the central nervous system (CNS). In connection with these ideas, in the treatment of PMS, two main directions are used: the suppression of hormonal fluctuations and the effect on the central nervous system. Among the large number of drugs claimed for the treatment of PMS and PMDD, the so-called alternative therapy deserves special attention, in which several methods have a worthy evidence base for positive effects.

Key words: premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, mastalgia, hormone therapy, selective serotonin reuptake inhibitors, alternative therapy, medicinal plants, sacred vitex.

Предменструальный синдром (ПМС) описывается как состояние, которое манифестирует множеством предсказуемых физических, эмоциональных, когнитивных, аффективных и поведенческих симптомов в отсутствии органических или психических заболеваний, возникающее циклически в лютеиновую фазу менструального цикла и исчезающее в течение первых дней менструации [1–3]. Понятие ПМС обобщает два заболевания, отличающиеся характеристикой симптомов: синдром предменструального напряжения или, в более современной трактовке, предменструальное расстройство (ПМР); предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), относящееся к разряду психических болезней.

Распространенность ПМС оценивается в пределах 5,3–31,0%, ПМДР — от 1,2 до 8,3% среди женщин репродуктивного возраста [4]. Столь широкий разброс в оценках распространенности отчасти обусловлен использованием разных подходов

в процессе установления диагноза [3–6]. Уточненная классификация, а также систематизация методов терапии заболевания были разработаны Международным обществом по изучению ПМС (ISPM) и изложены в консенсусе (ISPM Consensus), опубликованном в 2013 году [3, 7].

Согласно мнению экспертов, для установления диагноза ПМС его симптомы должны быть серьезными и негативно влиять на повседневную деятельность и (или) мешать работе, учебе, и (или) нарушать межличностные отношения. Симптомы ПМС неспецифичны и повторяются при овуляторных циклах. Они должны присутствовать в течение не менее 2, но не более 14 дней лютеиновой фазы и исчезать с началом менструации, после чего следует бессимптомная неделя. Ограничений по типу или количеству симптомов нет, однако некоторые пациенты могут иметь преимущественно психологические, или преимущественно соматические, или смешанные симптомы.

Существуют также расстройства, которые не соответствуют критериям общепринятых. Они называются вариантными и делятся на четыре подтипа [7]. Первый подтип — *предменструальное обострение основного расстройства* означает ухудшение течения основного заболевания в лютеиновую фазу менструального цикла. Подобная цикличность встречается у больных диабетом, депрессией, эпилепсией, бронхиальной астмой, мигренью и др. Второй подтип — *неовуляторные предменструальные расстройства* встречаются в циклах без овуляции. Происхождение подобных расстройств остается неясным, но предполагается, что симптомы может вызвать фолликулярная активность яичников. Третий подтип — *прогестаген-индуцированные предменструальные расстройства* провоцируются экзогенными прогестагенами, присутствующими в комбинированных препаратах для контрацепции и менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Условием для

Таблица 1
 Диагностика предменструального дисфорического расстройства

Выраженное снижение настроения*	Снижение концентрации внимания
Выраженное беспокойство или напряженность*	Сонливость, усталость
Выраженная эмоциональная лабильность*	Изменение аппетита
Выраженная озлобленность или раздражительность*	Нарушение сна
Снижение интереса к обычной деятельности*	Ощущение разбитости
	Напряженность молочных желез, отеки, головные боли и другие физические симптомы

появления симптомов ПМС является циклический вид терапии. На фоне чисто прогестагенной контрацепции могут возникнуть похожие симптомы, но поскольку они нециклические, то не включены в классификацию ПМС и считаются побочными эффектами (вероятно, с аналогичными механизмами) непрерывной терапии прогестагенами. ПМС в отсутствие менструаций диагностируют у женщин с овуляторным циклом и аменореей по причине гистерэктомии, абляции эндометрия или наличия левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС).

Любую жалобу можно трактовать как симптом ПМС, если она постоянно беспокоит пациентку от 2 до 14 дней в предменструальный период, регрессируя с началом менструации [7]. Для корректной диагностики ПМС необходимо придерживаться трех основных принципов: 1) симптомы следует регистрировать проспективно, в течение двух циклов с использованием дневника жалоб, поскольку ретроспективная оценка ненадежна; 2) перед назначением терапии необходимо изучить дневник пациента; 3) если дневник симптомов пациента неубедителен, для установления диагноза можно использовать эмпирическую терапию аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в течение 3 месяцев.

Для диагностирования ПМДР необходимо убедиться в наличии циклически повторяющихся нарушений настроения и (или) поведения (табл. 1), причем среди симптомов обязательно должен присутствовать хотя бы один из основных признаков, отмеченных в таблице (*).

Возникающие в результате неадекватного ответа на нормальные колебания уровней стероидных гормонов в пределах менструального цикла

ПМР и ПМДР, бесспорно, являются заболеваниями «центрального» происхождения. Этиология ПМС плохо изучена, вероятно, в его происхождение вносят вклад взаимодействующие между собой гормональные, нейрогенные, генетические, психосоциальные и диетические факторы [8]. Связь ПМС с колебаниями стероидных гормонов очевидна, хотя остается неясным, реагирует ли головной мозг на уровни половых гормонов или их метаболитов [9]. Как бы то ни было, ключевым моментом развития ПМС в абсолютном большинстве случаев является функционирующее желтое тело: в его отсутствие симптомы заболевания не возникают [10]. Исключение представляют два варианта подтипа ПМС, из которых прогестаген-индуцированная форма заболевания только подтверждает правило зависимости симптомов от гормонов, вырабатываемых желтым телом.

В нескольких исследованиях было показано, что экзогенные прогестерон и прогестагены могут индуцировать негативные психоэмоциональные симптомы, сходные с таковыми при ПМР и ПМДР. Например, женщины, получающие гормональную терапию в постменопаузе, [11] и больные ПМС, получающие терапию прикрытия на фоне индуцированной ановуляции [12], сообщают о симптомах ухудшения настроения. В этом контексте исследовались несколько типов прогестагенов, и все они продемонстрировали дозозависимую способность индуцировать негативные симптомы у чувствительных лиц [11]. Очевидно, что роль прогестерона в формировании симптомов ПМС более значима по сравнению с эстрадиолом, но не исключено, что эстрадиол может усугублять прогестерон-индуцируемую дисфорию [12].

Вероятно, определенную роль в патогенезе ПМС играют метаболиты прогестерона аллопрегненалон и прегненолон, образующиеся в яичниках, печени, головном мозгу и других органах и действующие как позитивные аллостерические модуляторы рецепторного комплекса γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Трансмиттерная система ГАМК является главной ингибиторной системой головного мозга. Прегненолон и аллопрегненалон, подобно этанолу, барбитуратам и бензодиазепинам, повышают ГАМК-индуцированный инфлюкс ионов хлорида [13], поэтому их недостаток негативно отражается на опосредованных ГАМК реакциях. В патогенезе ПМС участвует еще одна нейротрансмиттерная система — серотонинергические нейроны. Снижение их активности может приводить к дисфорическим расстройствам преимущественно депрессивного характера.

Серотонинергическая недостаточность в эксперименте моделируется диетой, обедненной по содержанию триптофана — предшественника серотонина. Диетическим факторам патогенеза уделяется не так много внимания несмотря на то, что существуют работы, указывающие на связь питания и ПМС, опосредуемую несколькими физиологическими механизмами, включая действие половых гормонов, нейротрансмиттеров и (или) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [14].

Повышенное потребление животного белка связано со снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и соответственно с более высокими уровнями общего и свободного эстрадиола [15]. Однако при детальном изучении взаимосвязей между ПМС и факторами питания было установлено, что макро-

нутриенты не играют существенной роли в возникновении заболевания [16, 17] и ассоциация их потребления с развитием ПМС возникает постольку, поскольку вместе с макронутриентами организм получает то или иное количество микронутриентов. Именно микронутриенты, а точнее их недостаточность, важны в патогенезе ПМС [18, 19], включающем нарушения различных нейрональных систем и обмена нейромедиаторов, таких как норэпинефрин, эпинефрин, серотонин, дофамин, опиоидные пептиды, зависимых от наличия экзогенных эссенциальных биологически активных веществ.

Без этих, разными путями поступающих в организм биологически активных веществ, невозможна координация множества биохимических процессов, связывающих биоритмы человека с биоритмами окружающей среды [20]. Поскольку ПМС отражает срыв адаптации и нарушение нормальных циклических процессов, использование средств, направленных на нормализацию нейрогуморальной регуляции (как синтетических психотропных, так и растительного происхождения), столь же правомочно, сколь и назначение терапии, подавляющей триггерные колебания уровней половых гормонов.

В России клинические рекомендации (протоколы лечения) ПМС и ПМДР пока находятся в стадии разработки, до их выхода практикующим врачам следует пользоваться рекомендациями ISPM, эксперты которого выделяют несколько линий терапии предменструальных расстройств.

К *первой линии* относят коррекцию образа жизни, когнитивно-поведенческую терапию, симптоматическую терапию, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в стандартном или непрерывном режиме, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в минимальных или средних терапевтических дозах непрерывно или в лютеиновую фазу.

Комбинированные оральные контрацептивы подавляют овуляцию и на этом основании могут считаться патогенетически оправданным средством лечения больных ПМС [21, 22]. Наилучшим выбором среди

КОК признаны препараты, содержащие 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола в режиме 24 + 4, показавшие эффективность не только в купировании физических симптомов ПМС, ассоциированных с высокой активностью РААС, но и в терапии ПМДР. Несомненным преимуществом КОК является возможность их длительного применения женщинами, нуждающимися в контрацепции, что повышает эффективность терапии. Назначение КОК ограничивается рядом противопоказаний, отсутствием необходимости в контрацепции и нежеланием женщины принимать гормональные препараты.

Контролируемые клинические исследования обеспечили серотонинергическим антидепрессантам хорошую доказательную базу эффективности в терапии ПМС и особенно ПМДР [23]. Среди психотропных средств, получивших подтверждение лечебного потенциала при ПМС, являются такие СИОЗС, как флуоксетин, сертралин, пароксетин и эсциталопрам [24], а также ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина венлафаксин. Благодаря быстрому эффекту у больных ПМС, наступающему в течение первых дней терапии, СИОЗС можно назначать в интермиттирующем режиме, рекомендуя начало приема за 2–3 дня до предполагаемого появления симптомов. Существенных различий между непрерывным и интермиттирующим режимами использования СИОЗС нет [23].

Прием СИОЗС часто сопровождается побочными реакциями, включающими тошноту, инсомнию, головную боль, слабость, диарею, снижение либидо или задержку оргазма. Большинство из нежелательных явлений спонтанно исчезают через 4–5 дней терапии, но некоторые, например сексуальные нарушения, склонны сохраняться длительное время, приводя к негативным изменениям в отношениях с партнером [25] или снижая комплаенс. Побочные эффекты, недостаточное действие на физические симптомы ПМС, риск привыкания при использовании непрерывного режима приема ограничивают возможности назначения СИОЗС. В нашей стране ситуация усугубляется тем обстоя-

тельством, что гинекологи не могут прописывать психотропные препараты своим пациентам и вынуждены отправлять их на консультацию к психиатру, посещать которого большинство российских женщин отказываются. Аналогичные трудности существуют с назначением других антидепрессантов и бензодиазепинов.

Вторая линия терапии, основанная на подавлении овуляции и снижении гормональных флуктуаций, включает непрерывное применение трансдермального эстрадиола (100–200 мкг) с добавлением 2,5 мг норэтистерона (орально) или 100 мг микронизированного прогестерона (орально) на протяжении 7–10 дней каждого календарного месяца для защиты эндометрия. Дополнительными преимуществами такой терапии являются профилактика аномальных маточных кровотечений и небольшая пролонгация цикла, связанная с сокращением числа менструаций (12 вместо обычных 13 при 28-дневном цикле) за год, что обычно положительно воспринимается женщинами [26].

Эти рекомендации, однако, основаны на клинических наблюдениях. Клинические исследования указанных режимов не проводились, поэтому существуют опасения, что сокращение приема прогестагенов, улучшающее контроль предменструальных симптомов, может привести к повышению риска гиперплазии эндометрия [7]. В качестве альтернативы оральным прогестагенам может использоваться левоноргестрелсодержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС), но исследования эстрогенов и ЛНГ-ВМС в контексте терапии ПМС также не проводились.

Третью линию составляют аналоги ГнРГ с возвратной (add-back) терапией, иначе — терапией прикрытия симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов (препараты для МГТ). Оптимальным вариантом терапии прикрытия является назначение низких доз чистого эстрадиола, что в наименьшей степени сопровождается возвращением дисфорических симптомов [12]. Хороший результат показывают также низкодозированные препараты для непрерывной МГТ и тиболон.

Таблица 2
Результаты исследований альтернативной терапии ПМС

Вид терапии	Результаты	Вид исследований	Примечания
Когнитивно-поведенческая терапия	Есть	РКИ	
Физические упражнения	Некоторые преимущества	Наблюдательные, РКИ	Рекомендуется проведение исследований более высокого качества
Рефлексотерапия	Некоторые преимущества	РКИ	
Акупунктура	Некоторые преимущества	Случай — контроль	Высокий риск необъективной оценки; необходимы дополнительные исследования
Витамин В ₆	Результаты неоднозначны	Двойное слепое перекрестное РПКИ, РКИ	Ограничения суточной дозы до 100 мг; при высоких дозах — риск периферической нейропатии
Магний	Результаты неоднозначны	Двойное слепое перекрестное РПКИ, РКИ	Препарат применялся в предменструальной фазе
Кальций и витамин D	Есть	Двойное слепое перекрестное РПКИ, РКИ	
Изофлавоны	Результаты неоднозначны	Двойное слепое РКИ	Имеют преимущества при менструальной мигрени
Витекс священный (<i>Vitex agnus castus</i>)	Есть	Двойное слепое РПКИ, РКИ	
Мультивитамины	Не ясно	Наблюдательные	Неизвестно, что является активным ингредиентом
Зверобой (St John's Wort)	Результаты неоднозначны	Двойное слепое РПКИ, РКИ	Есть положительный эффект; ряд исследований прекращены из-за нежелательных явлений; много лекарственных взаимодействий
Гинкго билоба	Некоторые преимущества	Двойное слепое РПКИ, РКИ	Необходимы дополнительные исследования
Шафран	Есть	Двойное слепое РПКИ, РКИ	Необходимы дополнительные исследования
Омега-3, ПНЖК, витамин E	Некоторые преимущества	Двойное слепое перекрестное РПКИ, РКИ	Масло примулы вечерней может быть эффективно при масталгии
Лимонный бальзам	Некоторые преимущества	Двойное слепое РПКИ	Тяжесть ПМС определялась невалидной шкалой симптомов; необходимы дополнительные исследования
Куркумин	Некоторые преимущества	Двойное слепое РПКИ	Тяжесть ПМС определялась невалидной шкалой симптомов; необходимы дополнительные исследования
Проросшая пшеница	Некоторые преимущества	Тройное слепое РПКИ	Тяжесть ПМС определялась невалидной шкалой симптомов; необходимы дополнительные исследования

Примечание: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; РПКИ — рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Эффективность аналогов ГнРГ с терапией прикрытия весьма высока. У женщин, не отвечающих на данный вид лечения, клиническая картина ПМС характеризуется выраженной дисфорией и существенными колебаниями симптоматики на протяжении менструальных циклов, что позволяет предположить наличие психического заболевания [27]. Поэтому аналоги ГнРГ могут использоваться в качестве дифференциально-диагностического теста, а также с целью уточнения терапевтической эффективности планируемой гистерэктомии и билатеральной оофорэктомии у женщин с тяжелым ПМС.

Четвертая линия представлена хирургическим лечением (гистерэктомия + оофорэктомия) с последующей МГТ. Оперативное вмешательство по поводу ПМС осуществляют крайне редко, оно оправданно в случае сопутствующей маточной патологии или когда исчерпаны все другие варианты терапии.

Альтернативой перечисленным гормональным и психотропным средствам лечения ПМС является довольно большое число методов, включающих нелекарственные воздействия, пищевые добавки, витамины и минералы, растительные экстракты (табл. 2), но сильная доказательная база подкрепляет использование только трех альтернативных методов: когнитивно-поведенческой терапии, лекарственных препаратов на основе экстракта витекса священного и препаратов кальция.

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) показала эффективность в РКИ [28, 29]. По сравнению с СИОЗС (флуоксетин) КПТ проигрывала в противотревожном действии, но имела преимущества по долговременной эффективности. Физические упражнения улучшали течение ПМС, снижая интенсивность таких симптомов, как дисфория, слабость, метеоризм [30]. Предполагается, что

умеренная физическая нагрузка сопровождается повышением уровней β-эндорфина, и это является основой улучшения самочувствия. В небольших РКИ были показаны положительные эффекты светотерапии на течение ПМС [31].

Из пищевых добавок сильную эмпирическую поддержку имеет макроэлемент кальций [32]. Теоретически повышение уровня кальция регулирует перiovуляторный кальциевый гомеостаз. В РКИ было продемонстрировано, что эффект приема кальция (600 мг дважды в день) превосходил эффект плацебо по улучшению предменструальных эмоциональных и физических симптомов у женщин с подтвержденным ПМС [33].

Применение витамина В₆ (100 мг в сутки) показало небольшое преимущество перед плацебо в мета-анализе 13 РКИ [32]. Вероятно, увеличение дозы способно усилить эффект пиридоксина, но чревато побочными

эффектами в виде периферической нейропатии и не должно рекомендоваться. Противоречивые результаты получены в исследованиях, оценивающих эффективность магния, витаминов Е и изофлавонов сои [32].

Теоретически регуляция воспалительных реакций может не только уменьшать болевые симптомы, но и влиять на гормональную составляющую, в частности тканевую чувствительность к пролактину [34]. Это объясняет положительный эффект использования омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (комплекс линолевой, γ -линоленовой, олеиновой кислот и витамина Е) по сравнению с плацебо [34]. Но предшествующие РКИ с применением примулы вечерней, содержащей линоленовую и γ -линоленовую кислоты, не смогли превзойти плацебо по клиническому действию [32].

Напротив, доказательной базой эффективности лечения больных ПМС располагают другие средства растительного происхождения. Зверобой обыкновенный имеет преимущества перед плацебо в облегчении предменструальных симптомов, особенно физического плана [35]. Гинкго двудольный и шафран требуют дальнейшего изучения [32, 35].

Среди растительных лекарственных препаратов наибольшего внимания заслуживает экстракт из плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*, авраамово дерево, прутняка обыкновенный), использование которого достоверно облегчает эмоциональные и физические симптомы ПМС в сравнении с плацебо [32, 35]. Стандартизированные экстракты витекса священного содержат полифенолы, флавоны, фитостероиды, иридогликозиды, терпеноиды и лактоны [36]. В практике лечения больных ПМС наиболее актуальны гормоноподобные, противовоспалительные и нейротропные свойства перечисленных соединений.

Фитостероиды (β -ситостерол, витостерон), полифенолы (апигенин) и иридоидные гликозиды (агнузид, аукубин, лютеолин) экстракта витекса священного способны связываться с эстрогеновыми рецепторами типа альфа ($ER\alpha$) и бета ($ER\beta$).

Клинический результат гормоноподобного воздействия выражается в улучшении параметров лютеиновой фазы менструального цикла [37, 38]. Модулируя секрецию цитокинов, простагландинов и проявляя антиоксидантную активность, экстракты витекса священного оказывают противовоспалительный эффект [39–41]. Находящиеся в растительном экстракте рутин, хлорогеновая и розмариновая кислоты обладают опосредованным нейропротекторным действием. Известно, что рутин защищает дофаминергические нейроны от повреждения [42], розмариновая кислота нормализует уровни дофамина и восстанавливает физиологическое соотношение белков $Bcl-2$ / Вах [43], а хлорогеновая кислота повышает выживаемость нейронов, препятствуя увеличению активности микроглии и потере митохондриями их потенциала в условиях окислительного стресса [44]. Дозозависимое влияние экстракта плодов витекса священного на синтез мелатонина полезно в терапии расстройств сна.

Возможности экстракта витекса священного при ПМС хорошо изучены. В нескольких РПКИ доказано, что препараты витекса облегчают симптомы ПМР и ПМДР, при этом хорошо переносятся и не имеют лекарственных взаимодействий [45, 46]. Эффективность экстракта витекса BNO 1095 подтверждена не только при легких, но и среднетяжелых и даже тяжелых формах ПМС [47, 48]. Биологический и клинический спектр эффектов включает снижение повышенной секреции пролактина, активацию опиоидергической системы и, в результате, нормализацию нарушенного менструального цикла, купирование симптомов ПМС и уменьшение выраженности масталгии как при изолированном применении, так и в комплексной терапии [49, 50]. Положительное действие лекарственных средств на основе витекса связано с редукцией преимущественно физических симптомов ПМС, особенно вызванных задержкой жидкости [51]. Использование экстракта витекса священного женщинами с жалобами на головную боль, как симптом ПМС, позволило снизить частоту

и продолжительность мигренозных приступов [52]. При этом ни в одном из проведенных исследований не было отмечено существенных нежелательных явлений [45, 46, 52, 53]. Витекс священный в комплексе со зверобоем обыкновенным применялся у женщин с симптомами ПМС в периоде менопаузального перехода, и эта комбинация также показала положительный результат. Однако побочные реакции ограничивают возможности применения препаратов зверобоя, и для решения вопроса о приемлемости такого рода терапии необходимы дополнительные исследования [54].

Мета-анализ 12 РКИ, выполненный в 2013 году, подтвердил эффективность экстракта витекса священного в коррекции латентной гиперпролактинемии и ассоциированных нарушений (недостаточность лютеиновой фазы и ПМС) [37]. Разумеется, далеко не все препараты витекса священного обладают убедительной доказательной базой применения. Большинство научных и клинических данных было получено при применении экстракта BNO 1095 (Циклодинон) немецкого производителя, следовательно, именно этот препарат может претендовать на роль альтернативного или комплементарного (в комплексе с гормональной или психотропной терапией) метода лечения ПМС и ПМДР [47, 48, 51].

Важно признать и тот факт, что для назначения экстракта витекса священного не является строго обязательной формальная диагностика ПМС, занимающая не менее двух проспективных циклов. Более того, в отсутствие данных за ПМДР, терапия которого предусматривает назначение психотропных или гормональных средств, Циклодинон может быть рекомендован по факту ухудшения предменструального самочувствия или масталгии даже тем женщинам, характеристики состояния которых недостаточны для вынесения клинического диагноза ПМС. Таким образом, врач получает возможность улучшить качество жизни максимально широкому кругу женщин, нарушение самочувствия которых еще не является заболеванием, но уже дает знать о себе неприятными симптомами.

Несмотря на значительную распространенность ПМС, этот диагноз ставится относительно редко, и большое число женщин продолжают страдать от симптомов неизвестного происхождения или плохого характера. Альтернативная терапия предменструальных нарушений физического и психического здоровья является мощным ресурсом по возвращению пациенток с ПМС и ПМДР и недиагностированными предменструальными расстройствами к нормальной жизни.

Список литературы

- Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician*. 2016; 94: 236–240.
- Gynaecologists RCOG. Management of premenstrual syndrome. Green-top Guideline No. 48. *BJOG*. 2017; 124: e73–105.
- Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218 (1): 68–74.
- Tschudin S, Bertele PC, Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. *Arch Womens Ment Health*. 2010; 3: 485–494.
- Steiner M, Peer M, Palova E, Freeman E, Macdougall M, Soares CN. The Premenstrual Symptoms Screening Tool revised for adolescents (PSST-A): Prevalence of severe PMS and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Arch Womens Ment Health*. 2011; 14: 77–81.
- Dueñas JL, Lete I, Bermejo R, Arbat A, et al. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a representative cohort of Spanish women of fertile age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 156: 72–77.
- Nevatte T, O'Brien PMS, Bäckström T, et al. ISPMD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013; 16 (4): 279–291.
- Matsumoto T, Asakura H, Hayashi T (2013) Biopsychosocial aspects of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Gynecol Endocrinol* 29 (1), 67–73.
- Hartlage SA, Freels A, Gotman N, Yonkers KA. Criteria for premenstrual dysphoric disorder (PMDD): secondary analyses of relevant data sets. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69 (3): 300–305.
- Bäckström T, Haage D, Löfgren M, et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience*. 2011; 191: 46–54.
- Andréen L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernández G, Bäckström T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABA modulators. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34: 1121–1132.
- Segebladh B, Borgström A, Nyberg S, Bixo M, Sundström-Poromaa I. Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201: 139, e1–e8.
- Olsen RW, Sieghart W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology*. 2009; 56: 141–148.
- Houghton SC, Bertone-Johnson ER. Macronutrients and premenstrual syndrome. In: *Advances in Medicine and Biology*. [Berhardt LV, editor]. NOVA Science Publishers, Inc. 2015.
- Brinkman MT, Baglietto L, Krishnan K, et al. Consumption of animal products, their nutrient components and postmenopausal circulating steroid hormone concentrations. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64 (2): 176–183.
- Houghton SC, Manson JE, Whitcomb BW, et al. Intake of dietary fat and fat subtypes and risk of premenstrual syndrome in the Nurses' Health Study II. *Br J Nutr*. 2017; 118 (10): 849–857.
- Houghton SC, Manson JE, Whitcomb BW et al. Carbohydrate and fiber intake and the risk of premenstrual syndrome. *Eur J Clin Nutr*. 2018; 72 (6): 861–870.
- Chocano-Bedoya PO, Manson JE, Hankinson SE, et al. Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93 (5): 1080–1086.
- Chocano-Bedoya PO, Manson JE, Hankinson SE, et al. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol*. 2013; 177 (10): 1118–1127.
- Parry BL, Meliska CJ, Sorenson DL. Increased sensitivity to light-induced melatonin suppression in premenstrual dysphoric disorder. *Chronobiol Int*. 2010; 27 (7): 1438–1453.
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD006586.
- Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, Rapkin AJ, Skouby SO, Smith L, Mirkin S, Constantine GD. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg / ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception*. 2012; 85: 437–445.
- Brown J, O'Brien PMS, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD001396.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Rickels K, Sondheimer J. Clinical subtypes of premenstrual syndrome and responses to sertraline treatment. *Obstet Gynecol*. 2011; 118: 1293–1300.
- Moret C, Isaac M, Briley M. Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharm*. 2009; 23: 967–974.
- Studd J. A guide to the treatment of depression women by hormones. *Climacteric*. 2011; 14: 637–642.
- Pincus SM, Alam S, Rubinow DR, Bhuvaneshwar CG, Schmidt PJ. Predicting response to leuprolide of women with premenstrual dysphoric disorder by daily mood rating dynamics. *J Psychiatr Res*. 2011; 45: 386–394.
- Busse JW, Montori VM, Krasnik C, Patelis-Siotis I, Guyatt GH. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom*. 2009; 78: 6–15.
- Lustyk MK, Gerrish WG, Shaver S, Keys SL. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Women Ment Health*. 2009; 12: 85–96.
- Daley A. Exercise and premenstrual symptomatology: a comprehensive review. *J Women Health (Larchmt)*. 2009; 18: 895–899.
- Shechter A, Boivin DB. Sleep, hormones, and circadian rhythms throughout the menstrual cycle in healthy women and women with premenstrual dysphoric disorder. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010: 259345.
- Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol*. 2009; 16: 407–429.
- Khajehel M, Abdali K, Parsanezhad ME, Tabatabaee HR. Effect of treatment with dydrogesterone or calcium plus vitamin D on the severity of premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105: 158–161.
- Rocha Filho EA, Lima JC, Pinho Neto JS, Montarroyos U. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Reprod Health*. 2011; 8: 2.
- Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2011; 32: 42–51.
- Торшин И. Ю., Громова О. А., Лиманова О. А. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизированных экстрактов *Vitex Agnus-castus*. *Трудный пациент*. 2015; 1–2: 19–29.
- Van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med* 2013; 79 (7): 562–575.
- Lanc C, Taylor-Swanson L, Westfall R. Herbal fertility treatments used in North America from colonial times to 1900, and their potential for improving the success rate of assisted reproductive technology. *Reprod Biomed Soc Online*. 2018; 5: 60–81.
- Chattopadhyay P, Hazarika S, Dhiman S, et al. *Vitex negunda* inhibits cyclooxygenase-2 inflammatory cytokine-mediated inflammation on carrageenan-induced rat hind paw edema. *Pharmacognosy Res*. 2012; 4 (3): 134–137.
- Choudhary MI, Jallil S, Nawaz SA, et al. Anti-inflammatory and lipoxigenase inhibitory compounds from *Vitex agnus-castus*. *Phytother Res*. 2009; 23 (9): 1336–1339.
- Bae H, Kim Y, Lee E, et al. *Vitex rofundiifolia* L. prevented airway eosinophilic inflammation and airway remodeling in an ovalbumin-induced asthma mouse model. *Int Immunol*. 2013; 25 (3): 197–205.
- Park SE, Sapkota K, Choi JH, et al. *Rutin* from *Dendropanax morbifera* Leveille protects human dopaminergic cells against rotenone induced cell injury through inhibiting JNK and p38 MAPK signaling. *Neurochem Res*. 2014; 39 (4): 707–718.
- Al-Dhabi NA, Arasu MV, Park CH, Park SU. Recent studies on rosmarinic acid and its biological and pharmacological activities. *EXCLI J*. 2014; 13: 1192–1195.
- Shen W, Qi R, Zhang J, et al. Chlorogenic acid inhibits LPS-induced microglial activation and improves survival of dopaminergic neurons. *Brain Res Bull*. 2012; 88 (5): 487–494.
- He Z, Chen R, Zhou Y, et al. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas*. 2009; 63 (1): 99–103.
- Jang SH, Kim DI, Choi MS. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome / premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2014; 11.
- Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010; 50 (2): 189–193.
- Ma L, Lin S, Chen R, Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Gynaecol Endocrinol*. 2010; 26 (8): 612–616.
- Weisz G, Knaapen L. Diagnosing and treating premenstrual syndrome in five western nations. *Soc Sci Med*. 2009; 1498–1505.
- Doll M. The premenstrual syndrome: effectiveness of *Vitex agnus castus*. *Med Monatsschr Pharm*. 2009; 32 (5): 186–191.
- Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran*. 2012; 50 (2): 101–106.
- Ambrosini A, Di Lorenzo C, Coppola G, Pierelli F. Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation. *Acta Neurol Psychiatr Belg*. 2013; 113 (1): 25–29.
- Momoeda M, Sasaki H, Tagashira E, Ogishima M, Takano Y, Ochiai K. Efficacy and safety of *Vitex agnus-castus* extract of premenstrual syndrome in Japanese patients: a prospective, open label study. *Adv Ther*. 2014; 31 (3): 362–373.
- van Die MD, Bone KM, Burger HG, Reece JE, Teede HJ. Effects of a combination of *Hypeicum perforatum* and *Vitex agnus-castus* on PMS-like symptoms in late-perimenopausal women: findings from subpopulation analysis. *J Altern Complement Med*. 2009; 15 (9): 1045–1048.

Для цитирования. Кузнецова И. В. Современные представления о терапии предменструального синдрома // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 3. — 25 (400). — С. 18–23.

Альтернативный подход к оценке эффективности медикаментозного аборта в ранние сроки

Г. Б. Дикке, д.м.н., доцент, проф. кафедры¹

М. К. Астапова, врач — акушер-гинеколог, ассистент кафедры¹

З. Х. Узденова, д.м.н., заслуженный врач Кабардино-Балкарской Республики, проф. кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии²

Е. Ю. Щербатых, к.м.н., врач — акушер-гинеколог³

¹Кафедра акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины

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

²ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова», г. Нальчик

³ООО «Медицина», Московская обл., Раменский р-н, п. Удельная

Alternative approach to evaluation of efficiency of medicamentous abortion in early stages

G. B. Dikke, M. K. Astapova, Z. Kh. Uzdenova, E. Yu. Shcherbatykh

Academy of Medical Education n.a. F. I. Inozemtsev, Saint Petersburg; Kabardino-Balkarian State University n.a. Kh. M. Berbekov, Nalchik; 'Medicine' Co., Moscow Region, Udelnaya; Russia

Резюме

Цель обзора: определить эффективность альтернативных методов оценки прерывания беременности медикаментозным методом в ранние сроки для использования в интересах пациентов. Основные положения. Проведен анализ 35 литературных источников, опубликованных в базах данных MEDLINE, PubMed и др. Показано, что самостоятельное применение женщиной полуколичественного или многоуровневого теста для определения содержания β -ХГЧ в моче на дому в сочетании с телефонным контролем со стороны врача обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике завершения беременности, не уступает по эффективности ультразвуковому исследованию и исключает вероятность гипердиагностики неполного аборта. Заключение. Рутинное клиническое обследование и УЗИ не требуются после медикаментозного аборта, и самостоятельное тестирование на β -ХГЧ в моче может быть использовано для подтверждения полного прерывания беременности в ранние сроки.

Ключевые слова: контрольный визит, медикаментозный аборт, тест на β -ХГЧ в моче.

Summary

Objective. To determine the effectiveness of alternative methods for assessing abortion using the drug method at an early date for use in the interests of patients. The main provisions. 35 literary sources published in the MEDLINE, PubMed, and other databases were analyzed. It has been shown that the woman's independent use of semi-quantitative or multi-level tests for determining the content of β -hCG in the urine at home, combined with telephone control by a physician, has high sensitivity and specificity in diagnosing pregnancy termination, is not inferior in terms of the effectiveness of ultrasound, and excludes the likelihood of overdiagnosis of abortion. Conclusion. Routine clinical examination and ultrasonography are not required after medical abortion, and self-testing for β -hCG in the urine can be used to confirm the complete termination of pregnancy in the early stages.

Key words: follow-up visit, medical abortion, test for β -hCG in the urine.

Введение

Эффективность медикаментозного аборта (МА) в ранние сроки (до 9 недель беременности), согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, RCOG и РОАГ, оценивается на контрольном визите не ранее 10–14 суток после приема мифепристона, что определяется сроками экспульсии плодного яйца из полости матки [1–3]. Так, по данным С. Fiala, экспульсия плодного яйца после приема мифепристона (до введения мизопростола) наступает у 5% пациенток, в течение 24 часов после приема мизопростола — у 70% и на 14-е сутки — у 99,4% пациенток [4]. Критериями эффективности МА являются отсутствие плодного яйца в полости матки

и остатков тканей гестации, требующих инструментального удаления (неполный аборт) [5].

Многочисленные исследования показали, что для диагностики неполного аборта данные УЗИ следует интерпретировать вместе с клиническим исследованием (наличие признаков осложнений, таких как обильное кровотечение, сильная и продолжительная боль, лихорадка и [или] аномальные выделения из влагалища). Данное положение основано на том, что после экспульсии плодного яйца в полости матки остается детрит (мелкие фрагменты хориона, обрывки децидуальной оболочки, кровь), скорость эвакуации которого зависит от сократительной активности матки [1, 2, 5]. Поэтому

в день контрольного УЗИ толщина М-эхо может составлять 15 мм и более [6]. В исследовании I. Bar-Nava с соавт. было показано, что через неделю после неосложненного МА у 77% женщин оставались ткань и кровь в матке [7]. Показания для хирургической эвакуации детрита из полости матки с помощью вакуумной аспирации у женщин с клинически нормальным течением послеабортного периода отсутствуют. Ожидание следующей менструации, как и в случае самопроизвольного выкидыша, бывает достаточным для всех случаев, за исключением продолжающейся беременности [8]. В целом только 3% всех абортотворений в первом триместре осложняются из-за остатков продуктов зачатия в матке [9].

Вместе с тем в отечественной рутинной клинической практике нередки случаи гипердиагностики неполного аборта, основанного преимущественно на показателях контрольного УЗИ (толщина М-эхо) без должной оценки клинических данных, что приводит к необоснованным хирургическим вмешательствам. Иногда практикуется многократное УЗ-исследование между приемом мифепристона и контрольным визитом (мониторинг) или исследование ранее 7–10-го дня после приема мифопристона, что, как было отмечено экспертами ВОЗ, не увеличивает эффективность МА, наоборот, отнесено к факторам риска хирургического завершения аборта [1].

Так, по нашим данным, полученным методом анкетирования, 30 % врачей уверены, что инструментальная ревизия полости матки показана, если толщина М-эхо превышает 7–8 мм на 14-е сутки после медикаментозного аборта, более 40 % считают необходимым выполнение доплерографии (в том числе преподаватели профильных кафедр) при визуализации детрита в полости матки, что не предусмотрено протоколом МА, 90 % не рассматривают возможность использования определения β -ХГЧ для подтверждения эффективности вмешательства (как альтернативы УЗИ или в сомнительных случаях) [5]. Максимальная частота ревизии полости матки после МА в одной из частных клиник составила 50 % [5].

Указанные данные свидетельствуют об актуальности рекомендаций, основанных на доказательствах, и их широкого распространения среди врачей для принятия решения о применении дополнительных медицинских вмешательств.

Цель обзора — определить эффективность альтернативных методов оценки прерывания беременности медикаментозным методом в ранние сроки для использования в интересах пациентов.

Поиск публикаций осуществлялся в базах открытого доступа MEDLINE, PubMed, Current Contents, Popline, EMBASE. В обзор включены 35 источников. Результаты подвергались сравнению и обобщению.

Уровень доказательств приводится в соответствии с рейтинговой системой оценки клинических исследований: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (Ia); доказательства, полученные, по крайней мере, в одном РКИ (Ib); в хорошо спланированном нерандомизированном контролируемом исследовании (IIa); в квази-экспериментальном исследовании (IIb); в корреляционных и тематических исследованиях (III); в отчетах экспертных комиссий или результатах клинического опыта авторитетных экспертов (IV).

Сравнительная оценка эффективности медикаментозного аборта с использованием рутинного и альтернативных методов

Ультразвуковое исследование

В проспективном сравнительном исследовании было показано, что сонографические параметры и симптомы неполного аборта плохо коррелируют друг с другом и с гистологическими результатами. Не было найдено существенной разницы между толщиной эндометрия и его неоднородностью у пациенток без и с наличием симптомов, равно как и наличием ворсин хориона в морфологическом препарате у пациенток, которым была выполнена ревизия полости матки (IIa) [6].

Толщина эндометрия, как предиктора инструментальной ревизии полости матки, была оценена в рандомизированном исследовании M. F. Reeves с соавт. с участием 2208 женщин (Ib). Толщина эндометрия исследовалась на 7-е сутки и была дихотомизирована с шагом 5 мм от 10 до 30 мм. Только 1,6 % женщин потребовалась впоследствии инструментальная ревизия полости матки. Средняя толщина эндометрия у них составляла 14,5 против 10,9 среди тех, кому ревизия не выполнялась (разница 3,5 мм; 95 % ДИ: 1,8–5,3 мм статистически незначима). Порог толщины эндометрия имел низкое положительное прогностическое значение (менее 25 %) [10].

Таким образом, показано, что оценка толщины эндометрия во время УЗИ имеет ограниченное значение при обследовании женщин после МА в первом триместре, что подтверждает необходи-

мость более консервативного подхода к ведению пациентов с подозрением на сохранение продуктов зачатия в матке.

Определение β -ХГЧ в сыворотке крови

В качестве альтернативы рутинному УЗ-исследованию для оценки эффективности МА во многих странах используется определение β -ХГЧ в сыворотке крови [11]. Полный аборт подтверждается при 50 %-ном снижении уровня β -ХГЧ через 24 часа после приема мизопростол (при условии его определения до приема мифепристона) или при содержании менее 1000 мМЕ/л на 14-е сутки [12].

В серии исследований было установлено, что определение β -ХГЧ является предпочтительным по сравнению с УЗИ (IIb) [13], в некоторых исследованиях показана сходная эффективность (IIb) [14], в других — что они могут дополнять друг друга (Ib, IIb) [15–16]. При этом в работе C. Fiala с соавт. отмечается, что использование β -ХГЧ было достоверным в 98,5 % успешных абортов, а интерпретация М-эхо при сонографии в некоторых случаях была затруднена из-за неоднородной структуры, и для УЗИ соответствующий показатель составлял только 66 % [13]. Подчеркивается, что использование β -ХГЧ в оценке результативности МА позволяет избежать необоснованных инструментальных вмешательств.

Аналогичный вывод сделан в рандомизированном исследовании I. Dayananda с соавт., в котором было показано, что в течение первых 2 недель после аборта не было существенной разницы в частоте незапланированных посещений и внутриматочных вмешательств: 8,2 % в группе, где контроль осуществлялся с помощью определения β -ХГЧ в сыворотке крови, по сравнению с 6,6 %, по данным УЗИ (разница 1,6 %; ОР = 1,23; 95 % ДИ: 0,56–2,73). Через 4 недели после аборта эти показатели составили соответственно 1,4 и 4,4 % (разница 3,0 %; ОР = 0,32; 95 % ДИ: 1,07–1,54) (Ib) [17].

Снижение уровня β -ХГЧ происходит в течение нескольких недель и имеет вид обратной экспоненциальной кривой, при этом его содержание на низких уровнях сохраняется до начала очередной менструации [5].

Нами был проведен контроль прерывания беременности путем определения β -ХГЧ в сыворотке крови при МА в сроках до 63 дней аменореи. Определено, что диапазон значений β -ХГЧ на 14-е сутки после приема мифепристона составляет от 3,1 до 366,0 мМЕ/л (среднее значение $99,3 \pm 20,6$ мМЕ/л) (III) [18].

Определение β -ХГЧ в моче с помощью экспресс-теста

Несомненно, научно-практическая новизна отличает исследования, изучающие возможности самостоятельного тестирования для определения β -ХГЧ в моче с помощью полуколичественных тестов.

Содержание β -ХГЧ в крови и моче идентично и может быть взаимозаменяемо, поэтому в литературе последних лет широко обсуждается вопрос об использовании теста для определения завершения аборта в домашних условиях в сочетании с вопросником и (или) дистанционной поддержкой медицинским персоналом (по телефону, интернету).

Современные экспресс-тесты на беременность (струйные, тест-планшеты или электронные) обладают высокой чувствительностью и реагируют на минимальное содержание β -ХГЧ в моче, поэтому для определения прерывания беременности не подходят, так как содержание гормона остается в пределах чувствительности теста вплоть до очередной менструации. Следует предупреждать пациенток о нецелесообразности использования экспресс-тестов на беременность для контроля прерывания беременности до очередной менструации. Иногда женщины просто не возвращаются в клинику, чтобы получить подтверждение полного аборта.

Идея исключить контрольный визит к врачу (что особенно актуально для регионов с низкими ресурсами) была реализована в исследовании, в котором осуществлялся опрос по стандартному опроснику медицинским работником по телефону через 7 дней с последующим самостоятельным тестированием через 30 дней с помощью высокочувствительного экспресс-теста на беременность и повторным телефонным контактом. 4,3% испытуемых обратились к врачу до телефонного звонка, 6,1% решили сделать визит после него,

99,1% выполнили тестирование через 30 дней и связались с врачом по телефону. Из них 23,3% имели положительный тест на беременность, что потребовало обращения к врачу и проведения УЗИ. У 1,7% женщин были сомнительные тесты на беременность и их попросили прийти в клинику. Однако ни одна из них не имела продолжающейся беременности. Для пациенток с отрицательными тестами не требовалось визита к врачу, проведения УЗИ и дальнейшего наблюдения (IIb) [19].

Лучшие результаты описаны при использовании полуколичественных тестов. Принцип действия полуколичественного (низкочувствительного) теста «Check4-ХГЧ (1000)» основан на определении уровня β -ХГЧ ниже или выше 1000 мМЕ/л, о чем сигнализирует появление индикаторных полос в диагностическом окне — одной или двух соответственно.

В исследовании К. Iyengar с соавт. полный аборт (без продолжения беременности, хирургического вмешательства или дополнительного приема мизопростол) был зарегистрирован у 313 (93%) из 336 женщин в группе, где применялся стандартный контрольный визит в клинику. Аналогичный показатель отмечен у 347 (95%) из 364 женщин в группе по оценке на дому (разница 2,2%; 95% ДИ: 5,9–1,6). По одному случаю кровотечения было в каждой группе (0,3%), других нежелательных явлений не было. Авторы приходят к выводу, что оценка результатов МА с помощью теста на беременность с низкой чувствительностью не уступает клиническому контролю в сочетании с УЗИ и может быть введена вместо посещения клиники, особенно в условиях низкого уровня ресурсов (Ib) [20].

В аналогичном исследовании была определена чувствительность тестирования и наблюдения по телефону, которая составила 75% (95% ДИ: 30,1–95,4), и специфичность — 86% (95% ДИ: 82,2–89,0). Отрицательное прогностическое значение составило 99,7% (95% ДИ: 98,4–99,9), а положительное — 5% (95% ДИ: 1,7–13,7). Все женщины были удовлетворены телефонной связью и порекомендовали бы такой способ медицинского обслуживания своим друзьям (IIb) [21].

Использование контрольного списка вопросов, полуколичественного теста и контрольного телефонного звонка среди 2500 женщин Молдовы и Узбекистана позволило не посещать клинику для контрольного осмотра 92,8% женщинам. 76,1% пациенток, принявших участие в этом исследовании, предпочли бы тестирование и телефонный контроль в будущем (Ib) [22].

Эти данные также подтверждаются многоцентровым исследованием с участием 3054 женщины, которые выполнили МА. У 0,7% женщин выявлена продолжающаяся беременность, 0,9% получили лечение по поводу инфекции и (или) выполнили аспирацию, 1,8% получали дополнительно утеротоники или другую медицинскую помощь, связанную с абортom. Алгоритмы скрининга, в том числе наблюдаемые пациенткой результаты с использованием полуколичественного теста, были столь же эффективны, как и УЗИ при выявлении женщин, которым потребовались вмешательства во время или после контрольного визита (IIb) [23].

Чувствительность теста для идентификации лиц с уровнем β -ХГЧ в моче более 1000 мМЕ/мл составила 88,6% (95% ДИ: 74,6–95,7%), а его специфичность — 71,7% (95% ДИ: 57,4–82,8%) (IIb) [24]. В другом многоцентровом исследовании с участием 4484 женщин эти показатели составили соответственно 100 и 97% (IIb) [25].

Многие исследователи, использовавшие подобный подход, не обнаружили достаточных доказательств того, что обязательные контрольные посещения определяют осложнения, которые женщины не могли бы научиться распознавать самостоятельно. К тому же естественное течение самых тяжелых осложнений после аборта (инфекции и недиагностированная внематочная беременность) имеет клинические проявления, не совпадающие по времени с обычным сроком контрольного визита. Затраты, связанные с этим посещением, могут быть существенно уменьшены при самостоятельной оценке на дому. Подчеркивается, что контрольное посещение врача должно быть выполнено женщинами, которым необходимы клиническое обследо-

вание и последующая медицинская помощь. Остальным женщинам может быть достаточно простых инструкций и рекомендаций по выявлению осложнений, возможно, в сочетании с последующим контролем по телефону (IV, Ib, IIb) [26–29].

Большинство женщин сообщили, что тест был прост в использовании (87,3–100%), инструкции поставщика помогли им использовать и правильно интерпретировать результаты теста (99,7%) и они выбрали бы эту опцию в будущем (93%) (IIa) [30].

Критический обзор публикаций, выполненный W. R. Sheldon в 2015 году, обобщил результаты выполненных РКИ с положительной оценкой перспектив применения полуколичественного теста в клинической практике [31]. Более поздний мета-анализ 10 РКИ показал чувствительность полуколичественного теста для выявления продолжающейся беременности от 67 до 100% (Ia) [32].

Определение β -ХГЧ в моче с помощью многоуровневого теста

В настоящее время обсуждается применение многоуровневого теста, позволяющего определить содержание β -ХГЧ до приема мифепристона и затем на 3-й, 7-й и 14-й день послеабортного периода. Он позволяет определить показания пяти порогов: 25, 100, 500, 2000 и 10000 мМЕ/мл. Специфичность многоуровневого теста при отсутствии прогрессирования беременности составила 97,1% на 14-й день исследования после прерывания в срок до 63 дней аменореи, положительное прогностическое значение при обнаружении продолжающейся беременности — 46,7%, чувствительность и отрицательное предсказательное значение — 100%. Эти показатели были ниже при сроке 64–70 дней аменореи (чувствительность — 50%, отрицательное предсказательное значение — 96,9%). Большинство женщин (95,1%) отметили, что использование теста было очень простым или легким и они рассмотрели бы возможность его использования снова (97,4%), если в этом возникнет необходимость (Ib, IIb) [33–34].

В обзоре 2017 года семи рандомизированных исследований (количество участников 3535, срок беременности

до 63 дней) было показано отсутствие разницы при использовании многоуровневого теста и УЗИ (ОР = 0,88; 95% ДИ: 0,50–1,54) (Ia) [35].

Перспективы использования альтернативных методов оценки эффективности медикаментозного аборта в ранние сроки в клинической практике

Эксперты ВОЗ уже пришли к выводу в последних рекомендациях по медикаментозному аборту, что рутинное клиническое обследование и УЗИ не требуются после МА и тестирование на β -ХГЧ может быть использовано для подтверждения положительного результата [1].

Опираясь на наблюдения, результаты теста с низкой чувствительностью на беременность и клиническое обследование, женщины и их лечащие врачи могут точно оценить, требуется ли оперативное вмешательство после МА без использования рутинной сонографии.

Авторы, изучавшие самостоятельное использование низкочувствительного (полуколичественного) экспресс-теста и многоуровневого тестирования на беременность, убеждают в том, что их применение является высоконадежной и эффективной стратегией для исключения беременности после МА и может устранить необходимость в УЗИ или обычном обследовании.

Практическое значение альтернативных методов оценки эффективности МА для медицинских учреждений и здравоохранения трудно переоценить. Предоставление женщинам безопасного, эффективного и доступного диагностического домашнего средства для подтверждения того, что беременность прервана, может снизить затраты и упростить процедуру, ограничив количество посещений клиники, дорогостоящие исследования и время ожидания [1].

Заключение

Рутинное клиническое обследование и УЗИ не требуются после медикаментозного аборта, и самостоятельное тестирование на β -ХГЧ в моче может быть использовано для подтверждения полного прерывания беременности в ранние сроки.

Возможно, пришло время сделать еще один шаг, удалив обычные требования к выполнению МА из клинических протоколов, что основано на современных знаниях, полученных из исследований, которые подтверждают эффективность МА и способность женщин самостоятельно определять состояние, когда необходимо посещение клиники.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. WHO (accessed July 25, 2015). Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. World Health Organization, Geneva; 2012. apps.who.int.
2. RCOG. Best practice in comprehensive abortion care. Best Practice Paper No. 2. June 2015. London; 2015. 14 p. www.rcog.org.uk.
3. РОАГ. Медикаментозное прерывание беременности. Клинические рекомендации (протокол лечения). Утвержден МЗ РФ 15.10.2015 № 15-4/10/2-6120. М., 2015. 35 с.
4. Fiala C. Improving medical abortion. Using mifepristone in combination with a prostaglandin analog. Stockholm, 2005. 205 p.
5. Дикке Г. Б. Медикаментозный аборт. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 344 с.
6. McEwing RL, Anderson NG, Meates JBA, Allen RB et al. Sonographic appearances of the endometrium after termination of pregnancy in asymptomatic versus symptomatic women. JUM. 2009; 28: 579–86.
7. Bar-Hava I, Aschkenazi S, Orvieto R et al. Spectrum of normal intrauterine cavity sonographic findings after first trimester abortion. J Ultrasound Med. 2001; 20: 1277–81.
8. Providing medical abortion in low-resource settings: An Introductory Guidebook, Second Edition. Gynuity; 2009. 71 p.
9. Sawyer E, Ofuasua E, Ofili-Yebovi D, Helmy S, Gonzalez J, Jurkovic D. The value of measuring endometrial thickness and volume on transvaginal ultrasound scan for the diagnosis of incomplete miscarriage. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29: 205–9.
10. Reeves MF, Fox MC, Lohr PA, Creini MD. Endometrial thickness following medical abortion is not predictive of subsequent surgical intervention. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 34: 104–9.
11. Behnamfar F, Mahdian M, Rahimi F, Samimi M. Misoprostol abortion: ultrasonography versus beta-hCG testing for verification of effectiveness. Pak J Med Sci. 2013; 29 (6): 1367–70.
12. Creinin MD. Change in serum beta-human chorionic gonadotropin after abortion with methotrexate and misoprostol. Am J Obstet Gynecol. 1996; 174 (2): 776–8.
13. Fiala C, Safar P, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 109 (2): 190–5.
14. Clark W, Panton T, Hann L, Gold M. Medication abortion employing routine sequential measurements of serum hCG and sonography only when indicated. Contraception. 2007; 75 (2): 131–5.
15. El-Baradie SM, El-Said MH, Ragab WS, Elserly KM, Mahmoud M. Endometrial thickness and serum beta-hCG as predictors of the effectiveness of oral misoprostol in early pregnancy failure. J Obstet Gynaecol Can. 2008; 30 (10): 877–81.

16. Chou SY, Chen CY, Chiang HK, Chow PK, Wang CC, Hsu CS. Monitoring medical abortion using mifepristone/misoprostol combination with ultrasonogram and serum human chorionic gonadotropin. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2006; 45 (1): 48–52.
17. Dayananda I, Maurer R, Fortin J, Goldberg AB. Medical abortion follow-up with serum human chorionic gonadotropin compared with ultrasonography: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013; 121 (3): 607–13. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182839fda.
18. Дикке Г.Б., Кутуева Р.К. Опыт прерывания беременности одной таблеткой мифепристона (200 мг) в комбинации с мизопростолом в амбулаторной практике женской консультации № 22 г. Санкт-Петербурга. *Земский врач.* 2012; 4 (15): 25–30.
19. Perriera L, Reeves M, Chen B, Hohmann H, Hayes J, Creinin M. Feasibility of telephone follow-up after medical abortion. *Contraception.* 2010; 81: 143–9. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.08.008.
20. Iyengar K, Paul M, Iyengar SD, Klingberg-Allvin M et al. Self-assessment of the outcome of early medical abortion versus clinic follow-up in India: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Glob Health.* 2015; 3 (9): e537–45. DOI: 10.1016/S2214–109X(15)00150–3.
21. Cameron S, Glasier A, Dewart H, Johnstone A, Burnside A. Telephone follow-up and self-performed urine pregnancy testing after early medical abortion: a service evaluation. *Contraception.* 2012; 86: 67–73. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.11.010.
22. Platais I, Tsereteli T, Commandant R, Kurbanbekova D, Winikoff B. Acceptability and feasibility of phone follow-up with a semiquantitative urine pregnancy test after medical abortion in Moldova and Uzbekistan. *Contraception.* 2015; 91: 178–83. DOI: 10.1016/j.contraception.2014.11.004.
23. Blum J, Shochet T, Lynd K, Lichtenberg ES et al. Can at-home semi-quantitative pregnancy tests serve as a replacement for clinical follow-up of medical abortion: a United States study. *Contraception.* 2012; 86: 757–62. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.06.005.
24. Grossman D, Berdichevsky K, Larrea F, Beltran J. Accuracy of a semi-quantitative urine pregnancy test compared to serum beta-hCG measurement: a possible screening tool for ongoing pregnancy after medical abortion. *Contraception.* 2007; 76: 101–4.
25. Clark W, Bracken H, Tanenhaus J, Schweikert S, Lichtenberg ES, Winikoff B. Alternatives to a routine follow-up visit for early medical abortion. *Obstet Gynecol.* 2010; 115 (2 Pt 1): 264–72. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c996f3.
26. Grossman D, Ellertson C, Grimes D, Walker D. Routine follow-up visits after first-trimester induced abortion. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 738–45.
27. Chen MJ, Rounds KM, Creinin MD, Cansino C, Hou MY. Comparing office and telephone follow-up after medical abortion. *Contraception.* 2016; 94 (2): 122–6. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.007.
28. Oppegaard KS, Qvigstad E, Fiala C, Heikimo O, Benson L, Gemzell-Danielsson K. Clinical follow-up compared with self-assessment of outcome after medical abortion: a multi-centre, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015; 385 (9969): 698–704. DOI: 10.1016/S0140–6736(14)61054–0.
29. Lynd K, Blum J, Ngoc NTN, Shochet T et al. Simplified medical abortion using a semi-quantitative pregnancy test for home-based follow-up. *Int J Gynecol Obst.* 2013; 121 (2): 144–8. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.11.022.
30. Constant D, Harries J, Daskiewicz K, Myer L, Gemzell-Danielsson K. Is self-assessment of medical abortion using a low-sensitivity pregnancy test combined with a checklist and phone text messages feasible in South African primary healthcare settings? A randomized trial. *PLoS ONE* 2017; 12 (6): e0179600. DOI: 10.1371/journal.pone.0179600.
31. Sheldon WR. Home use of urine pregnancy tests for medical abortion follow-up. *The Lancet Global Health.* 2015; 3 (9): 504–5. DOI: 10.1016/S2214–109X(15)00153–9.
32. Raymond EG, Shochet T, Bracken H. Low-sensitivity urine pregnancy testing to assess medical abortion outcome: A systematic review. *Contraception.* 2018; 98 (1): 30–35. DOI: 10.1016/j.contraception.2018.03.013.
33. Blum J, Sheldon WR, Ngoc NTN, Winikoff B et al. Randomized trial assessing home use of two pregnancy tests for determining early medical abortion outcomes at 3, 7 and 14 days after mifepristone. *Contraception.* 2016; 94 (2): 115–21. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.001.
34. Dabash R, Shochet T, Hajri S, Chelli H et al. Self-administered multi-level pregnancy tests in simplified follow-up of medical abortion in Tunisia. *BMC Women's Health.* 2016; 16: 49. DOI: 10.1186/s12905–016–0327–1.
35. Raymonda EG, Shochet T, Bluma J, Sheldon WR et al. Serial multilevel urine pregnancy testing to assess medical abortion outcome: a meta-analysis. *Contraception.* 2017; 95 (5): 442–448. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.12.004.

Для цитирования. Дикке Г.Б., Астапова М.К., Узденова З.Х., Щербатых Е.Ю. Альтернативный подход к оценке эффективности медикаментозного аборта в ранние сроки // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 3. — 25 (400). — С. 24–28.



16-18 октября 2019

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

XXX специализированная межрегиональная выставка

МЕДИЦИНА и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

В рамках выставки специализированная экспозиция
ЗДОРОВЬЕ МАМЫ И МАЛЫША

www.zarexpo.ru



Место проведения: Волгоград Арена
пр. В.И. Ленина, 76

Выставочный центр "Царицынская ярмарка"
Тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: nastya@zarexpo.ru

Диагностика и терапия смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии

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

Diagnosis and therapy of mixed and recurrent vulvovaginal infections

I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Инфекции вульвы и влагалища остаются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии ввиду высокой распространенности, частых рецидивов, негативного влияния на функции репродуктивной системы, повышающего риски гинекологических заболеваний и акушерских осложнений. Наиболее частыми формами вульвовагинальной инфекции считаются бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВVK), аэробный вагинит (АВ) и трихомониаз. Особенности биоценоза и иммунного статуса при инфекциях, обусловленных условно патогенными микроорганизмами, предрасполагают к рецидивам БВ, АВ и ВVK, на фоне которых развивается смешанная инфекция. Ее возникновение также является результатом повторных курсов лечения рецидивирующей моноинфекции. Терапия БВ заключается в применении метронидазола и клиндамицина, преимущества клиндамицина состоят в более широком спектре действия, охватывающем трудноидентифицируемые анаэробные микроорганизмы, а также аэробы. Лечение смешанной инфекции и предупреждение развития ВVK у пациенток с БВ предусматривает использование азоловых антимикотиков, которые остаются вариантом первой линии терапии инфекции, вызванной *Candida albicans*. Оптимальным вариантом лечения смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, таким образом, можно считать комплексную терапию, в состав которой входят клиндамицин и азоловый антимикотик.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, смешанная вульвовагинальная инфекция, бутаконазол, клиндамицин.

Summary

Infections of the vulva and vagina remain one of the most pressing problems of modern gynecology due to the high prevalence, frequent relapses, and negative effects on the functions of the reproductive system, which increases the risks of gynecological diseases and obstetric complications. The most common forms of vulvovaginal infection are bacterial vaginosis (BV), vulvovaginal candidiasis (VVC), aerobic vaginitis (AB) and trichomoniasis. Features of the biocenosis and immune status in infections caused by conditionally pathogenic microorganisms predispose to relapses of BV, AB, and VVC, against the background of which a mixed infection develops. Its occurrence is also the result of repeated courses of treatment for recurrent mono-infection. Therapy of BV consists in the use of metronidazole and clindamycin, the benefits of clindamycin are in a wider spectrum of action, covering difficult to identify anaerobic microorganisms, as well as aerobes. The treatment of mixed infection and the prevention of the development of IHC in patients with BV involves the use of azole antimycotics, which remain the first line treatment option for the infection caused by *Candida albicans*. Thus, the combination therapy with clindamycin and azole antimycotics can be considered the optimal treatment option for mixed and recurrent vulvovaginal infections.

Key words: bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vulvovaginal candidiasis, recurrent vulvovaginal candidiasis, mixed vulvovaginal infection, butoconazole, clindamycin.

Широкая распространенность вульвовагинальных инфекций определяет актуальность их диагностики и лечения. Инфекционные заболевания нижних половых путей доставляют множество неудобств пациенткам, предъявляющим жалобы на изменение количества и качества вагинальных выделений [1], жжение, раздражение кожи, ощущение сухости, диспареунию, дизурию [2]. При этом обращаемость к врачу оказывается существенно ниже заболеваемости, и во всем мире практика самолечения и лечения по телефону превращает относительно легко решаемую задачу адекватной терапии в труднопреодолимую проблему устойчивых к терапии, рецидивирующих инфекций и их последствий [3].

Связь вульвовагинальных инфекций с гинекологическими заболеваниями и акушерскими осложнениями очевидна: увеличение риска самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, анте- и интранатального инфицирования плода у беременных женщин [3], бесплодие и неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), цервициты, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), распространение вирусной инфекции, в том числе вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса папилломы человека (ВПЧ) и вируса генитального герпеса (ВПГ), повышение риска воспалительных послеоперационных осложнений [4–7] — вот неполный список возможных последствий безобидных на первый

взгляд изменений вульвовагинального биотопа. Причиной столь обширного спектра негативных исходов является не только и не столько действие патогенного микроорганизма, сколько утрата нормальной микробиоты вагинально-цервикальной среды.

За последние десятилетия наши представления о роли микробиоты в жизни человека значительно обогатились. Свыше 10 тысяч видов микроорганизмов, обитающих в организме здорового человека [8], составляют сугубо индивидуальное сообщество, специфичное на уровне штаммов и зависящее от множества факторов, включая влияние внешней среды, питание, генетические и даже этнические особенности [9]. Одним из самых доступных и изу-

ченых бактериальных сообществ является микрофлора влагалища, где наряду с индигенными (постоянно обитающими, резидентными) микроорганизмами присутствуют транзитные (случайные, аллохтонные) патогенные или условно патогенные микробы [8–10]. Главными представителями вагинальной микрофлоры здоровой женщины репродуктивного возраста выступают *Lactobacillus spp.* — анаэробные палочки, способные существовать в средах со сниженной концентрацией кислорода. Описано около 120 штаммов лактобактерий, более 20 из которых обитают во влагалище, причем в каждом индивидуальном случае у женщины доминирует один из видов. Чаще среди таких доминантов определяются *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* или *L. gasseri*, другие штаммы встречаются реже, в меньших титрах и, как правило, относятся к новым флотипам [10, 11].

Лактобактерии играют ключевую роль в формировании нормальной вагинальной среды, предохраняя слизистую оболочку от инвазии или избыточного роста патогенных микроорганизмов [7, 12]. Противомикробная защита осуществляется с помощью выработки органических кислот и веществ белковой природы — бактерицинов и лактацинов, подавляющих рост чувствительных штаммов бактерий [12]. Бактерицидные свойства перекиси водорода, также продуцируемой лактобактериями, в настоящее время оспариваются [13, 14]. Еще одним важным фактором является способность лактобактерий к образованию биопленок, причем коагрегация между лактобактериями и патогенными клетками не означает риска инфекции, напротив, она создает барьер, препятствующий адгезии патогенов к эпителию [15].

Наибольшими способностями к образованию биопленок обладают микроорганизмы комплекса *L. acidophilus*, имеющие максимально выраженные свойства к аутоагрегации [13]. Кроме того, такие представители *L. acidophilus*, как *L. crispatus* и *L. jensenii*, обеспечивают самый низкий показатель pH влагалищной среды благодаря мак-

симальной активности ферментов, участвующих в синтезе молочной кислоты. Преобладание в вагинальном биотопе видов *L. acidophilus*, не являющихся активными производителями молочной кислоты (*L. iners* и *L. gasseri*), ассоциировано с высокой частотой возникновения и рецидивов дисбиотических нарушений, связанных с анаэробной инфекцией [11, 14–17]. Более того, особенности некоторых штаммов лактобактерий, например уникальный геном *L. iners*, позволяющий им питаться не только гликогеном и выживать в условиях смещенного баланса вагинальной микрофлоры, ослабляют защитные барьеры биопленки и создают условия для развития патогенных микроорганизмов [17, 18].

Численность популяции лактобактерий варьирует в зависимости от физиологических процессов, происходящих в женском организме [11]. В репродуктивном возрасте на вагинальный биотоп влияет смена фаз менструального цикла. Кровь и десквамированные клетки эндометрия повышают уровень pH вагинальной среды, что ведет к снижению роста лактобактерий и увеличению доли облигатно- и факультативных анаэробных микроорганизмов (*Prevotella timonensis*, *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia amnionii*, *Gardnerella vaginalis*) [18, 19]. После окончания менструальных выделений содержание молочной кислоты и лактобактерий постепенно увеличивается, а вагинальный pH снижается до нормальных значений. Несмотря на относительные колебания своей численности, лактобактерии доминируют во влагалищном микробном сообществе во все фазы менструального цикла [19, 20]. Но привнесение дополнительных факторов, ухудшающих условия существования лактобактерий, может повлечь за собой негативные последствия: снижение числа представителей нормофлоры приводит к избыточному росту условно патогенных микроорганизмов и нарушению вагинального биотопа [20, 21].

Факторы, угнетающие рост популяции лактобактерий, включают низкую эстрогенную насыщенность тканей, активную сексуальную жизнь,

использование гормональных, внутривлагалищных и внутриматочных контрацептивов, соматическую и эндокринную патологию, антибактериальную, иммуносупрессивную терапию, иммунодефицитные состояния, недостаточность мышц тазового дна, нарушения гигиены [21]. В результате недостаточного заселения влагалища лактобактериями оно колонизируется микроорганизмами, несвойственными нормальной вагинальной микрофлоре (например *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*), или возникает избыточный рост с повышением вирулентности представителей нормальной влагалищной микрофлоры, таких как *Escherichia coli* [8]. От вирулентности и численного доминирования микроорганизмов, как и от особенностей реакции организма-хозяина, зависит появление симптомов [22]. Специфические вагиниты, характеризующиеся особыми признаками, представляют *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* и, по некоторым классификациям, *Candida*.

К наиболее распространенным инфекциям, связанным с патологическими выделениями из половых путей, относят бактериальный вагиноз (БВ) и вульвовагинальный кандидоз (ВВК) [4]. ВВК — инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*, в подавляющем большинстве *C. albicans*. Серьезных эпидемиологических исследований распространенности ВВК не проводилось [23], но считается, что около 75% женщин репродуктивного возраста сталкиваются с ВВК по крайней мере раз в течение жизни, у 45–50% наблюдаются два и более эпизода заболевания [24], а рецидивирующее течение ВВК (РВВК) встречается у 10–15% пациенток [4], существенно влияя на качество жизни женщин и предоставляя немалые проблемы в лечении [25].

Развитие ВВК и его рецидивы провоцируются рядом факторов. Эндогенные факторы включают нарушение местных защитных меха-

низмов, обусловленное врожденными качествами эпителиоцитов влагалища, эндокринопатии (диабет, ожирение, патология щитовидной железы), создающие за счет нарушения обмена веществ изобилие субстрата для брожения, воспалительные и некоторые эндокринные гинекологические заболевания [26], системные нарушения иммунного ответа, например при ВИЧ-инфекции, или его физиологические изменения, например во время беременности [27]. К экзогенным факторам относят прием медикаментов (антибиотики, глюкокортикоиды, цитостатики, иммунодепрессанты), микроклимат с повышенной температурой и влажностью, ношение тесной одежды, белья из синтетических тканей, применение гигиенических прокладок, использование внутриматочных средств, влагалищных диафрагм, спермицидов, спринцевания с антисептиками [28].

Ключевая роль иммунного компонента в патогенезе рецидивов ВВК несомненна. Развитие воспаления, целью которого является элиминация патогена, поддерживает экспрессия toll-подобных рецепторов (TLR-4), стимулирующая Th-1 клеточный иммунный ответ с продукцией интерлейкина-12 (IL-12), интерферона гамма (IF γ), фактора некроза опухоли альфа (TNF α). Экспрессия лектиновых рецепторов С-типа (CLR-1 и -2), так же как и TLR, распознающих адгезирующие к поверхности эпителия микроорганизмы, связана с Th-17-ответом [29] и синтезом IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-26, которые играют значительную роль в реализации иммунной реакции при внеклеточных инфекциях [30, 31]. Инкубация мононуклеарных клеток периферической крови нежизнеспособными *C. albicans* сопровождается усилением синтеза IL-17, TNF α , а при инкубации мононуклеаров с жизнеспособными дрожжевыми клетками синтез указанных цитокинов снижается, то есть жизнеспособные клетки *C. albicans* ингибируют локальный иммунитет [32, 33]. Еще один механизм, препятствующий фагоцитозу *C. albicans*, заключается в маскировке распознаваемого CLR β -глюкана клеточной стенки микроорганизма [34].

Помимо модуляции локального иммунного ответа, *Candida* защищают себя от действия недружественной среды и антимикотиков формированием биопленки, в которую заодно включаются питательные вещества — углеводы и протеины. Быстрому образованию биопленок способствуют инородные тела: поверхности катетеров Фолея, внутриматочные контрацептивы, влагалищные контрацептивы длительного применения, в том числе гормональные. Однако биопленки легко образуются и в отсутствие инородного тела на поверхностях слизистых оболочек, создавая условия для сохранения грибковой инфекции [35]. В 20–34% случаев РВВК биопленки являются полимикробными и, кроме *Candida spp.*, содержат такие патогенные микроорганизмы, как *Streptococcus agalactiae* или *G. vaginalis* [36], что требует изменения клинического диагноза (варианты микст-инфекции) и подбора многоцелевой терапии. Важно понимать ключевое отличие острого и рецидивирующего ВВК: если острый ВВК обычно возникает при нормальной колонизации лактобактериями, то РВВК формируется на фоне нарушенного биоценоза влагалища и часто при снижении числа лактобактерий [37, 38].

Одной из причин РВВК являются недостатки диагностики. Большинство случаев кандидоза связано с *C. albicans*, но 10–12% в структуре возбудителей ВВК занимают другие виды: *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. parapsilosis* [39]. *Candida non-albicans* — возбудители не формируют псевдомицелий и плохо распознаются при световой микроскопии, но при этом часто проявляют устойчивость к азоловым антимикотикам. Например, по результатам проведенного в Санкт-Петербурге исследования, изоляты *C. albicans*, чувствительные *in vitro* к флуконазолу, выделялись в 98,8%, а чувствительные штаммы *C. non-albicans* — только в 53% случаев [39]. Исходя из особенностей диагностики и ответа на терапию *C. non-albicans*, наличие симптомов ВВК при отрицательных результатах микроскопии диктует необходимость выполнения

культурального исследования с целью уточнения диагноза и определения тактики лечения [3]. К сожалению, посев на среду Сабуро или исследование с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот выполняются не всегда, что определяет недостаточность диагностики и, как следствие, персистенцию патогена с частыми рецидивами симптомного вагинита.

Бактериальный вагиноз (БВ) — полимикробный клинический синдром, возникающий в результате замещения во влагалище *Lactobacillus spp.* (особенно *L. crispatus*) высокими концентрациями анаэробных бактерий (например *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*), *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, труднокультивируемыми или некультивируемыми анаэробами и характеризующийся повышением pH влагалищной среды [3, 40]. Распространенность БВ варьирует в широких пределах (7–68%) в зависимости от региона, этнической, расовой принадлежности и характеристик обследуемой популяции [41]. Будучи самой частой формой вагинальной инфекции, БВ не сопровождается классическими признаками воспаления — лейкоцитарной реакцией и вагинитом [6]. Это связано с деструкцией эпителиальных клеток, защелачиванием вагинальной среды и блокадой развития воспалительной реакции благодаря продуцируемым анаэробами короткоцепочечным жирным кислотам, которые тормозят цитокиновый каскад на стадиях выработки IL-8 и TNF α [42–44]. Отсутствие клинических и лабораторных признаков воспаления отличает БВ от других видов вульвовагинальной инфекции, которые в симптомной форме всегда сопровождаются вагинитом, в том числе от ВВК.

Но, протекая с незначительными клиническими симптомами, БВ может ассоциироваться с рядом негативных последствий, в частности у беременных женщин повышает частоту самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, послеродового эндометрита, послеабортного сепсиса [45]. БВ повышает риск

Таблица
Критерии диагностики Б. В. Ньюджента (R. Nugent, et al., 1991)

Баллы	Большие грамположительные палочки (морфотипы <i>Lactobacillus spp.</i>)	Маленькие грамвариабельные палочки (морфотипы <i>G. vaginalis, bacteroides spp.</i>)	Изогнутые грамвариабельные палочки (морфотип <i>Mobiluncus</i>)
0	Более 30 морфотипов	Нет морфотипов	Нет морфотипов
1	5–30 морфотипов	1 морфотип	1–4 морфотипа
2	1–4 морфотипа	1–4 морфотипа	5–30 и более морфотипов
3	1 морфотип	5–30 морфотипов	
4	Нет морфотипов	Более 30 морфотипов	

Примечание: количество баллов в диапазоне 0–3 соответствует нормоценозу, 4–6 — промежуточному состоянию микрофлоры, 7 и более — БВ.

инфицирования ВИЧ, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и ВПГ-2 [46], а также увеличивает риск послеоперационных осложнений, осложнений беременности и может рецидивировать. Рецидивы БВ наблюдаются у 15–30% пациенток через 3–12 месяцев после окончания терапии [47], и подобное течение инфекции значительно ухудшает качество жизни пациенток [48].

Факторы риска БВ включают [49] большое число половых партнеров, смену полового партнера, раннее начало половой жизни, спринцевания влагалища, недостаточное использование презерватива, применение внутриматочных контрацептивов и спермицидов, дефицит или функциональную несостоятельность вагинальных лактобактерий (иногда по причине персистирующей вирусной инфекции). Роль конкретного микроорганизма в происхождении БВ не доказана, наиболее часто с ним ассоциируют *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Megasphaera* и *Mycoplasma hominis* [8], а также труднокультивируемый *Atopobium vaginae*. Все перечисленные микробы могут присутствовать в вагинальной микрофлоре здоровой взрослой женщины, более того, *G. vaginalis* по праву считается главным представителем нормальной влагалищной экосистемы у девочек. Отличие от нормоценоза во взрослом периоде жизни состоит в соотношении распространенности условно патогенных анаэробных микроорганизмов, и особенно *A. vaginae*, среди пациенток с БВ, которое оказалось достоверно выше, чем среди здоровых женщин [50].

Как и лактобактерии, *G. vaginalis* создают свою биопленку, в которой комфортно существуют *L. iners*, вносящие вклад в цитотоксический эффект продукцией холестеринзависимого цитолизина, в шесть раз увеличивающейся в условиях недостаточной кислотности [51]. Биопленки затрудняют лечение инфекции и повышают риск ее персистенции и рецидивов, наблюдаемых у 25–70% пациенток в течение первых 6 месяцев после окончания терапии [52–54]. Причиной рецидивирующего течения инфекционного процесса также может стать присутствие в вагинальном биоотопе некультивируемых или труднокультивируемых, устойчивых к метронидазолу возбудителей, которые не были идентифицированы до назначения терапии [55]. Одним из таких микроорганизмов является *A. vaginae*, выявляемый методом ПЦР у пациенток с БВ в 70% случаев.

В клинической практике диагностика БВ строится не на идентификации возбудителей, а по клинико-лабораторным критериям. «Золотым стандартом» является микроскопия мазков, окрашенных по Граму [3]. Согласно критериям Nugent в вагинальном мазке определяются бактериальные морфотипы, по соотношению которых выставляется диагноз (см. табл.).

Удобными в применении и в то же время информативными являются критерии Нау-Исон, также оценивающие результаты микроскопии мазков, окрашенных по Граму. К достоинствам данной оценочной системы относится возможность диагностирования аэробного вагинита, более редкого, но заслуживающего внимания варианта вагинальной инфекции:

- 0 степень — в мазках обнаруживают только эпителиальные клетки, лактобациллы отсутствуют (обычно в результате проведенной антибактериальной терапии);
- I степень (нормоценоз) — преобладают морфотипы лактобацилл;
- II степень (промежуточный тип) — смешанная микрофлора, лактобациллы в небольшом количестве, выявляются морфотипы *Gardnerella spp.* или *Mobiluncus*;
- III степень (БВ) — в микрофлоре преобладают морфотипы *Gardnerella spp.* или *Mobiluncus*, ключевые клетки, лактобактерий немного или они отсутствуют;
- IV степень (аэробный вагинит) — лактобактерий нет, присутствует аэробная микрофлора.

Диагностика вульвовагинальных инфекций акцентирована на поиске главной причины жалоб пациентки, что не всегда правильно, поскольку в процессе диагностического поиска от внимания врача часто ускользают микст-инфекции, среди которых несомненным лидером является сочетание ВВК и БВ. Клинические признаки такой микст-инфекции отражают наличие вагинита, за которым теряют значение скудные симптомы БВ [4]. Наличие лейкоцитарной реакции также свидетельствует о вагините, а его происхождение устанавливается по наличию элементов дрожжевых грибов в вагинальном мазке, окрашенном по Граму. Но если в мазке одновременно определяются морфотипы бактерий, ассоциированных с БВ, и критерии Ньюджента также демонстрируют его наличие, в заключительный диагноз выносятся микст-инфекция. Сложнее оценить

результаты микроскопии по Граму, когда в присутствии вагинита из патогенных микроорганизмов обнаруживаются только ассоциированные с БВ бактерии. В таких случаях диагностический поиск необходимо продолжить и провести культуральное исследование, при котором микст-инфекция демонстрирует рост массивного (более 9 lg КОЕ/мл) количества микробов, но в аэробных условиях — только грибов *Candida*. Допустимо также использовать с целью уточняющей диагностики методы амплификации нуклеиновых кислот [3].

Считается, что варианты микст-инфекции в большей степени характерны для часто рецидивирующих моноинфекций, к которым на определенном этапе присоединяется полимикробное или грибковое сопровождение. С одинаковой долей вероятности можно полагать, что РВВК предрасполагает к вагинальному дисбиозу, и, с другой стороны, что БВ создает условия для повторных эпизодов вагинита. Исходя из данной концепции, следует рекомендовать одновременное применение антимикотических и антибактериальных средств не только лицам с установленной микст-инфекцией, но и пациентам с рецидивирующей моноинфекцией для купирования острых эпизодов, в том числе возникающих на фоне поддерживающей терапии.

Пациентки с симптомами ВВК должны получать лечение при подтверждении диагноза по данным микроскопии или культурального исследования [2–4]. Если клинические признаки ВВК не подтверждаются лабораторными методами, а других причин вагинита нет, допустимо проводить эмпирическую терапию [4]. Для терапии ВВК предложен обширный спектр препаратов. Среди средств для локального (интравагинального) применения используются клотримзол, миконазол, оксиконазол, бутконазол, бифоназол, изоконазол, тиокконазол, терконазол, итраконазол, нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В, борная кислота, из препаратов для перорального приема — флу-

коназол, эконазол, итраконазол, кетоконазол [3, 4, 28, 56, 57]. Полное купирование симптомов ВВК в большинстве случаев происходит за 2–3 дня, эрадикация возбудителей за 4–7 дней [58]. Интравагинальные азольные препараты используются курсами разной продолжительности, что существенно влияет на комплаенс. Привлекательными, с точки зрения коротких эффективных курсов терапии, являются средства, применяемые в течение 1–3 дней, например бутконазол.

Для лечения РВВК (четыре и более симптомных эпизодов ВВК в год), вызванного *Candida spp.*, чувствительными к азоловым антимикотикам, рекомендована двухэтапная тактика лечения: вначале следует купировать симптомы обострения и добиться микологической эрадикации, затем провести курс терапии, предотвращающий избыточный рост *Candida spp.* с целью профилактики рецидивов ВВК в течение 6 месяцев. Оптимальная продолжительность поддерживающей терапии для профилактики рецидивов при РВВК неизвестна, 6-месячная длительность курса определена эмпирически. Контрольное обследование у пациенток с РВВК обычно проводится через месяц после окончания лечения.

Небеременные пациентки с БВ должны получать лечение только при наличии симптомов заболевания (патологические выделения из половых путей). Терапия БВ предусматривает два этапа. На первом проводится эрадикация БВ-ассоциированных микроорганизмов, далее восстанавливаются популяция лактобактерий и оптимальная среда вагинального биотопа с достижением уровня pH менее 4,5 [3, 4, 45, 56]. Два эквивалентных по эффективности антибактериальных средства используются на первом этапе терапии: клиндамицин и метронидазол. Клиндамицин, антибиотик широкого спектра действия из группы линкозамидов, применяется ежедневно интравагинально в виде 2%-ного крема в течение 7 дней, в виде суппозиторий — в течение 3 дней. Метронидазол или его производ-

ные из группы 5-нитроимидазолов используются интравагинально или орально в суточных дозах от 800 до 1200 мг в течение недели.

Эффективность метронидазола превышает 90%, и отсутствие рецидивов в течение месяца наблюдается у 80% пациенток. Однако при рецидивирующем характере течения БВ этот метод терапии не оправдывает ожиданий. В случаях неэффективности стандартной терапии рекомендуется назначение длительных повторных курсов, но пациентки плохо привержены к продолжительному интравагинальному применению препарата, а его оральный прием сопровождается побочными эффектами, что особенно заметно при удлинении курса.

Повторной неудачи терапии можно избежать, предварив назначение метронидазола курсом приема антибиотиков. Элиминация сопутствующей аэробной микрофлоры, способствующей снижению эффекта нитрогруппы 5-нитроимидазолов на анаэробы, действительно улучшает исходы терапии, однако рациональность антибактериальной полипрагмазии представляется спорной. Кроме того, причиной отсутствия эффекта от терапии могут быть не аэробные микроорганизмы, а ассоциированные с БВ анаэробы, нечувствительные к нитроимидазолам. Анализ причин рецидивов БВ показал, что неудачи терапии нитроимидазолами часто обусловлены присутствием *A. vaginae* [57]. Но *A. vaginae* в исследованиях *in vitro* обладает большей чувствительностью к клиндамицину, чем к метронидазолу, и клинические исследования подтверждают достоверно более высокую эффективность клиндамицина в отношении БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, по сравнению с метронидазолом [58, 59]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях, сравнивавших топическую терапию метронидазолом и клиндамицином при БВ, предположительно ассоциированным с морфотипами *Mobiluncus* [59]. Положительным свойством клиндамицина является его широкий спектр действия, охватывающий аэробные микроорганизмы. Это позволяет решить сразу

две задачи оптимизации терапии БВ: эрадикацию сопутствующей аэробной микрофлоры и устранение нечувствительных к метронидазолу анаэробов.

К преимуществам клиндамицина относятся также меньшая частота побочных реакций [4] и более короткий курс терапии. Трехдневный курс применения вагинальных суппозиториях клиндамицина так же эффективен, как и недельный курс использования вагинального крема, и такое сокращение курсового лечения значительно повышает комплаенс.

Нельзя сбрасывать со счетов участие других микроорганизмов, в том числе грибов, в ухудшении прогноза лечения БВ ввиду известного факта нарушения вагинального микробиома в результате присутствия данной инфекции [38]. Кроме того, при РВВК нарушается иммунный ответ, что позволяет условным патогенам ускользать от фагоцитоза и создает условия для новых эпизодов БВ. Фактически вульвовагинальные инфекции провоцируют возникновение друг друга по причине изменений состава вагинальной микробиоты. Отягощает ситуацию то обстоятельство, что терапия ВВК может нарушать биоценоз влагалища, а средства для лечения БВ существенно повышают риск ВВК [59].

Таким образом, не только микст-инфекции, но и рецидивирующие моноинфекции подлежат комплексной терапии. При рецидивирующем течении БВ следует предупредить, во-первых, возможность недостаточного эффекта терапии, обусловленного наличием *Candida spp.* даже в виде бессимптомного носительства и, во-вторых, риск развития ВВК после применения антибиотиков (в большей степени это относится к метронидазолу, в меньшей — к клиндамицину) [28, 38]. Оптимальным выбором в таких случаях может служить лекарственное средство, в состав которого входят бутаконазол и клиндамицин (Клиндацин Б Пролонг). Гидрофильная кремовая основа препарата обеспечивает ему гелеобразную консистенцию при температуре 35–40 °С. При интравагинальном

применении крем не плавится, благодаря чему активные вещества находятся на слизистой оболочке влагалища на протяжении 1–3 дней. Это обеспечивает его высокую биоадгезивность и пролонгированный характер действия. Выпускается в виде вагинального крема в тубе по 20 г в комплекте с тремя одноразовыми аппликаторами. Режим использования препарата раз в сутки на протяжении 3 дней обеспечивает высокий комплаенс при высокой эффективности каждого из компонентов в отношении БВ, ВВК и аэробного вагинита.

При повторных эпизодах бактериального вагиноза, вагинита или микст-инфекции следует вспомнить об особенностях иммунного ответа, микробиоты и возбудителей БВ и ВВК, предрасполагающих к формированию хронических форм заболеваний. Трехдневный курс клиндамицина с бутаконазолом, безусловно, может считаться одним из самых приемлемых вариантов терапии для таких пациенток.

Список литературы

1. Ling Z, Kong J, Liu F, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics* 2010; 11: 488.
2. Frobenius W, Bogdan C. Diagnostic Value of Vaginal Discharge. *Wet Mount and Vaginal pH — An Update on the Basics of Gynecologic Infectiology. Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015; 75 (4): 355–366.
3. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64 (RR-03): 1–137.
4. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD & AIDS* 2018; 29 (13): 1258–1272.
5. Lopez JEM. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2015; 2015: 0815.
6. Mitchell C, Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 71 (6): 555–563.
7. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential Influence of the Microbiome on Infertility and Assisted Reproductive Technology. *Semin Reprod Med.* 2014; 32 (1): 35–42.
8. Lamont R, Sobel J, Akins R, Hassan S, Chaiworapongsa T, Kusanovic J, Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011; 118 (5): 533–49.
9. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 (Suppl 1): 4680–4687.
10. Shi Y, Chen L, Tong J, Xu C. Preliminary characterization of vaginal microbiota in healthy Chinese women using cultivation-independent methods. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 525–32.

11. Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ, Hochwalt A, Forney LJ. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22: 11–18.
12. Foster LM, Tompkins TA, Dahl WJ. A Comprehensive post-market review of studies on a probiotic product containing *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Lactobacillus rhamnosus* R0011. *Benef Microbes* 2011; 2 (4): 319–334.
13. Zakaria Goma E. Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability. *J Gen Appl Microbiol.* 2013; 59: 425–436.
14. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 200.
15. Castro J, Henriques A, Machado A, Henriques M, Jefferson KK, Cerca N. Reciprocal interference between *Lactobacillus* spp. and *Gardnerella vaginalis* on initial adherence to epithelial cells. *Int J Med Sci.* 2013; 10 (9): 1193–1198.
16. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, et al. Influence of Vaginal Bacteria and d- and l-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections. *MBio.* 2013; 4 (4): e00460–13.
17. Macklaim JM, Gloor GB, Anucam KC, et al. Microbes and Health Sackler Colloquium: at the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 (1): 4688–4695.
18. Zozaya-Hinchliffe V, Lillis R, Martin DH, Ferris MJ. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 1812–1219.
19. Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP, et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome.* 2014; 4 (2): 23.
20. Copinath S, Iwasaki A. Cervicovaginal Microbiota: Simple is Better. *Immunity* 2015; 42 (5): 790–791.
21. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol* 2012; 66: 371–389.
22. Fredricks DN. Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota. *Anaerobe.* 2011; 17 (4): 191–195.
23. Rathod SD, Buffer PA. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Womens Health.* 2014; 14: 43.
24. Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 253–273.
25. Foxman B, Muraglia R, Dietz J-P, et al. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17 (3): 340–345.
26. Мирзабалаева АК, Клишко НН. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. СПб.: СПбМАПО, 2009; 60 с.
27. Richardson M, Rautema R. How the host fights against *Candida* infections. *Front Biosci.* 2009; 14: 4363–4375.
28. Donders GG, Caudron J, et al. Self-elimination of risk factors for recurrent vaginal candidiasis. *Mycoses* 2009; 54: 39–45.
29. Naglik JR, Moyes D. Epithelial cell innate response to *Candida albicans*. *Adv Dent Res* 2011; 23 (1): 50–55.

Клиндацин® Б пролонг

Бутоконазол + клиндамицин

Уникальное¹ сочетание клиндамицина и бутоконазола для эмпирической терапии бактериального вагиноза, а также грибковых и смешанных вагинитов курсом 3 дня

БЕЗ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

УДОБНО

1 раз в день

БЫСТРО

курс терапии – 3 дня

НАДЕЖНО

широкий спектр
антибактериального
и противогрибкового
действия

ЗАПАТЕНТОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ
КЛИНДАМИЦИНА И БУТОКОНАЗОЛА²



Легкое решение
для интимного
здоровья!

Новая удобная упаковка 20 г
для полного курса лечения –
3 дня 3 одноразовых аппликатора

акрихин
Люди заботятся о Людях

Информация предназначена для специалистов здравоохранения Реклама

¹ По данным сайта <http://grls.rosminzdrav.ru> на 06.08.2019

² Патент RU 2479305 C2

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

30. Salusto F, Zielinski CE, Lanzavecchia A. Human Th17 subset. *Eur J Immunol*. 2012; 42 (9): 2215–2220.
31. Wuthrich M, Deepe GS, Klein B. adaptive immunity to fungi. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30: 115–148.
32. Cheng S-C, van de Veerdonk F, Smeekens S, et al. *Candida albicans* dampens host defense by downregulation IL-17 production. *J Immunol*. 2010; 185 (4): 2450–2457.
33. Van de Veerdonk FL, Marijnissen Kullberg BJ, et al. The Macrophage Mannose Receptor Induces IL-17 in Response to *Candida albicans*. *Cell Host Microbe* 2009; 5 (4): 329–340.
34. Zipfel PF, Skerka C, Kupka D, Luo S. Immune escape of the human facultative pathogenic yeast *Candida albicans*. The many faces of the *Candida Pra1* protein. *Int J Med Microbiol* 2011; 301 (5): 423–430.
35. Sivasubramanian G, Sobel JD. Refractory urinary tract and vulvovaginal infection caused by *Candida krusei*. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009; 20: 1379–1381.
36. Esim Buyukbayrak E, Kars B, Karsidag AY, Karadeniz BI, Kaymaz O, Gencer S, Pirimoglu ZM, Unal O, Turan MC. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 282 (5): 515–519.
37. Погосян Ш. М., Межевитинова Е. А., Абакарова П. Р., Донников А. Е., Муравьева В. В. Профиль экспрессии генов иммунного ответа во влагалище женщин при комплексной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Гинекология* 2017; 19 (3): 49–54.
38. Liu MB, Xu SR, He Y, et al. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PLoS One* 2013; 8 (11).
39. Долго-Сабурова Ю. В., Мирзабалаева А. К., Клишко Н. Н. О проблеме резистентности возбудителей рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Гинекология* 2014; 16 (1): 110–114.
40. Гомберг МА. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные. *Российский акушер* 2010; 2: 28–31.
41. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209 (6): 505–523.
42. Aldunate M, Srinovski D, Hearps AC, et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol*. 2015; 6: 164.
43. Van Immerseel F, Ducatelle R, De Vos M, et al. Butyric acid-producing anaerobic bacteria as a novel probiotic treatment approach for inflammatory bowel disease. *J Med Microbiol* 2010; 59 (2): 141–143.
44. Mirmonsef P, Gilbert D, Zariffard MR, et al. The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65: 190–195.
45. Donders G, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*. 2009; 116 (10): 1315–1324.
46. Chohan VH, Baeten J, Benki S, et al. A prospective study of risk factors for herpes simplex virus Type 2 Acquisition among highrisk HIV1 Seronegative Kenyan Women. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 489–492.
47. Bunge KE, Beigi RH, Meyn LA, et al. The efficacy of retreatment with the same medication for early treatment failure of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2009; 36: 711–713.
48. Bilardi JE, Walker S, Temple-Smith M, McNair R, Mooney-Somers J, Bellhouse C, Fairley CK, Chen MY, Bradshaw C. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS ONE*. 2013; 8 (9): e74378.
49. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, et al. Bacterial vaginosis: synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*. 2016; 3: 4.
50. Атрошкина М. Е., Ильина Е. Н., Плахова К. И. Разработка ДНК-биочипа для исследования микробных сообществ. *Молекулярная медицина* 2009; 3: 23–31.
51. Rampersaud R, Planet PJ, Randis TM, et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by *Lactobacillus iners*. *J Bacteriol* 2010; 193: 1034–1041.
52. Усова М. А. Клинико-диагностические аспекты дисбиоза влагалища и терапия бактериального вагиноза у женщин в ранние сроки беременности. Автореф дисс ... канд мед наук. Самара, 2010; 24 с.
53. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22 (2): 120.
54. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203 (2): 120.
55. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщины. Клинические рекомендации РОАГ. М., 2013; 47 с.
56. Прилепская В. Н., Мирзабалаева А. К., Кира Е. Ф. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщины. М., 2013; 1–24.
57. De Backer E, Dubreuil L, Brauman M, Acar J, Vanechoutte M. In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16: 470–472.
58. Рахматулина Р. М., Плахова К. И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atopobium vaginae*: современные принципы диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2012; 3: 88–92.
59. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsoola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009, Issue 3: CD006055.

Для цитирования. Кузнецова И. В. Диагностика и терапия смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 3. — № 25 (400). — С. 29–36.



Производство БАДов: полная готовность

В Москве в рамках XI Международной конференции «Что происходит на фармацевтическом рынке?» глава евразийского подразделения фармацевтической компании «Босналек» Валентина Бучнева и директор ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Владислав Шестаков обсудили вопросы качества российских и зарубежных лекарств.

Руководитель ФБУ рассказал, что по итогам 1 640 проверок иностранных производителей на соответствие стандартам надлежащей производственной практики выдано более 540 отказов в выдаче сертификатов GMP. Лидерами по получению отказов в выдаче заключений соответствия GMP стали производители лекарств из Индии и Китая — основных стран-поставщиков фармацевтических субстанций для мирового рынка.

Владислав Шестаков отметил, что возможности большинства производителей лекарств не позволяют проводить глубокую экспертизу качества используемых

субстанций. Поэтому инициатива Ассоциации фармацевтических производителей ЕАЭС и ряда отечественных компаний по обязательной GMP-инспекции не только производителей лекарств, но и поставщиков фармсубстанций на соответствие стандартам является обоснованной и полностью поддерживается российскими экспертами.

В ответ на комментарий Валентины Бучневой о том, что для российского фармрынка не менее остро стоит проблема качества биологически активных добавок, активно продвигаемых аптечными сетями зачастую в качестве замены лекарственных средств, Владислав Шестаков признал недостаточное внимание регуляторов к контролю за производством биологически активных добавок. «Если задача по контролю за соблюдением надлежащих практик производства БАДов будет поставлена государством, мы готовы подключиться к формированию инспекторского блока», — отметил он.

Профилактика плацентарной недостаточности и других осложнений гестации у женщин с заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия

Г. Б. Дикке, д.м.н., доцент, проф. кафедры
О. А. Пустотина, д.м.н., проф. кафедры
В. В. Остроменский, к.м.н., зав. кафедрой

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», г. Санкт-Петербург

Prophylaxis of placental insufficiency and other complications of gestation in women with diseases associated with endothelial dysfunction

G. B. Dikke, O. A. Pustotina, V. V. Ostromensky

Academy of Medical Education n.a. F. I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Патогенез плацентарной недостаточности (ПН) и других осложнений гестации связывают с дисфункцией эндотелия (ДЭ) сосудов. Гликокаликс, покрывающий эндотелий, играет фундаментальную роль в коагуляции и фибринолизе. Присутствие в гликокаликсе низкомолекулярных гликозаминогликанов оказывает защитное действие. Доказанная клиническая эффективность применения сулодексида с целью коррекции ДЭ, профилактики ПН и других осложнений беременности делает его перспективным средством для использования в акушерской практике среди пациентов с хроническими заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и др.), аутоиммунной патологией, тромбофилиями и связанными с ними осложнениями беременности (гестационный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, привычное невынашивание беременности, задержка роста плода).

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, гликокаликс, плацентарная недостаточность, осложнения гестации, экстрагенитальные заболевания, низкомолекулярные гликозаминогликанов, сулодексид.

Summary

The pathogenesis of placental insufficiency and other complications of gestation is associated with vascular endothelial dysfunction. Glycocalyx covering the endothelium plays a fundamental role in coagulation and fibrinolysis. The presence of low molecular weight glycosaminoglycans in glycocalyx has a protective effect. The proven clinical efficacy of sulodexide to correct vascular endothelial dysfunction, prevent placental insufficiency and other pregnancy complications makes it a promising tool for use in obstetric practice among patients with chronic diseases (arterial hypertension, diabetes, obesity, etc.), autoimmune pathology, thrombophilia and related pregnancy complications (gestational diabetes, hypertension in pregnant women, pre-eclampsia, recurrent miscarriage, fetal growth retardation).

Key words: endothelial dysfunction, glycocalyx, placental insufficiency, complications of gestation, extragenital diseases, low molecular weight glycosaminoglycans, sulodexide

Актуальность

Плацентарная недостаточность (ПН) — комплекс нарушений трофической, эндокринной, иммунной и метаболической функций плаценты с неадекватным обменом между органами матери и плода. Она является одной из главных проблем акушерства и перинатологии.

Экстрагенитальные заболевания являются одними из значимых факторов риска, при наличии которых ПН развивается у 30–45% беременных [1]. Наиболее неблагоприятный прогноз исхода беременности отмечается при артериальной гипертензии (АГ) [2]. Осложнения при гипертензивных расстройствах у беременных, такие как отслойка плаценты и кровотечение, острое нарушение мозгового кровообращения, преэклампсия и эклампсия, задержка роста плода (ЗРП), а также преждевременные роды и рождение

недоношенных детей, являются основными причинами материнской и перинатальной смертности [2, 3]. Развитие осложнений при АГ, а также при других экстрагенитальных заболеваниях, таких как сахарный диабет, ожирение, гиперхолестеринемия, аутоиммунные заболевания, антифосфолипидный синдром, связывают с дисфункцией эндотелия (ДЭ) сосудов и развивающимися на ее фоне нарушениями в системе гемостаза. Считают, что именно ДЭ является патогенетической основой структурно-функциональных изменений плаценты при ПН [4, 5].

Стандартные методы диагностики позволяют выявить ПН лишь на той стадии, когда лечебные мероприятия, направленные на предотвращение осложнений, оказываются неэффективными [6].

Вышеизложенное определяет актуальность профилактических стратегий как на доклинической стадии разви-

тия ПН у беременных, так и на этапе прегравидарной подготовки в группах риска.

Дисфункция эндотелия сосудов и ее роль в возникновении акушерских осложнений

Почти 40 лет прошло с тех пор, как R. F. Furchgott и J. V. Zawadzki (1980) предположили существование эндотелиального релаксирующего фактора в артериях и регулирующую роль эндотелия в функционировании сосудов. На сегодняшний день огромное количество доказательств идентифицировало ДЭ как первый шаг и фундаментальный механизм в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний [7–9].

Согласно современным сведениям [9–10], эндотелий представляет собой слой эпителиальных клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосу-

дов, который является аутокринным, паракринным и эндокринным органом с многочисленными регуляторными функциями. При этом ДЭ рассматривается прежде всего как дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных, вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных факторов.

В обзоре V. Masola с соавт. [10] показана роль гликокаликса в различных физиологических и патологических сосудистых явлениях; он представляет собой гелеобразный слой, покрывающий эндотелий и состоящий из гликозаминогликанов и адсорбируемых белков плазмы. Гликокаликс выступает в роли рецептора механического раздражения и участвует в регулировании тонуса сосудов, проницаемости, свертываемости и активации комплемента. Гликокаликс достаточной толщины обеспечивает физиологические функции сосудов, напротив, действие факторов, повреждающих его, приводит к их нарушению.

Среди биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота (NO). Открытие ключевой роли NO в генезе сердечно-сосудистых заболеваний было удостоено Нобелевской премии в 1998 году. Дефицит NO, к которому могут привести известные факторы риска — АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, ведет к запуску целого каскада явлений, ведущих к атеросклерозу, атеротромбозу и возникающих на их основе осложнений. Явным свидетельством роли гликокаликса в биологии эндотелия является тот факт, что его разложение препятствует высвобождению NO [11].

Поскольку гликокаликс способствует проницаемости сосудов для воды и малых молекул, принимает участие в клубочковой фильтрации, то повреждение его связано с развитием протеинурии [12].

Эндотелий и гликокаликс играют фундаментальную роль в коагуляции и фибринолизе. Основной их функцией является создание среды, способствующей кровотоку. Ведущую роль в данном процессе играет антитромбин III, который связывается с гликокаликсом и взаимодействует с различными факторами свертыва-

ния, контролирующими коагуляционный каскад. Установлено влияние гликокаликса на реологию сосудов и локальную вязкость крови в сосудах микроциркуляторного русла [10].

Потеря гликокаликса приводит к выделению защитных ферментов, таких как внеклеточная супероксиддисмутаза (СОД), и увеличивает окислительный стресс, тем самым закрепляя порочный круг [9, 10].

При длительном воздействии повреждающих факторов на эндотелий (таких как гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, что приводит к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с последующим внутрисосудистым отложением фибрина, нарушением микрогемореологии.

Гликокаликс состоит из поверхностных и связанных с поверхностью протеогликанов и гиалуронана, гликопротеинов и адсорбируемых белков плазмы. Протеогликаны — это класс эндогенных молекул, которые существенно различаются по структуре и размеру (от 10 до 300 кДа) и состоят из белка, к которому прикреплены гликозаминогликаны (ГАГ) — неразветвленные полисахаридные цепочки, сформированные конкретными повторяющимися дисахаридными единицами. Основными ГАГ являются гиалуронат, дерматан сульфат, хондроитин сульфат, кетаран сульфат и гепаран сульфат [10].

Одним из патогенетических методов лечения ДЭ может считаться применение лекарственных средств, созданных на основе ГАГ, таких как сулодексид. Они действуют на разных уровнях: способствуют восстановлению гликокаликса; контролируют ферменты, расщепляющие гликокаликс; оказывают противовоспалительное и антиапоптозное действие; препятствуют старению эндотелиальных клеток [10]. Сулодексид при высоком уровне глюкозы ускоряет процесс заживления после механического повреждения в слое эндотелиальных клеток [13], предотвращает важные морфологические изменения

интимы и адвентиции аорты [1] и наконец обладает профилактическим и лечебным эффектом в отношении экспериментальной диабетической микроангиопатии почек [15].

ДЭ предшествует развитию клинических проявлений заболеваний, поэтому оценка функций эндотелия имеет большое диагностическое и прогностическое значение [16], и лечение любого соматического заболевания ассоциированного с ДЭ не может считаться успешно решенной клинической задачей без коррекции функции эндотелия.

Патогенетический подход к профилактике плацентарной недостаточности у беременных с гестационной артериальной гипертензией (собственное исследование)

Поскольку роли ДЭ в патогенезе АГ придается большое значение, то это послужило предметом исследования на небольшой выборке, целью которого явилась профилактика осложнений со стороны плода у женщин с гестационной АГ на доклинической стадии ПН [7], краткие результаты которого приводятся ниже.

Материалом послужили 60 беременных женщин в возрасте от 20 до 39 лет с гестационной АГ (без протеинурии), впервые развившейся во время настоящей беременности, принявших решение об участии в исследовании на основе добровольного информированного согласия. Пациентки были разделены на две группы по 30 человек в каждой. 20 беременных женщин без АГ составили III группу контроля. Из методов исследования использовали определение маркера эндотелиальной дисфункции — фактор Виллебранда (ФВб), УЗИ, доплерографию, кардиотокографию (КТГ).

В качестве препарата таргетной терапии был выбран сулодексид из группы ГАГ, действие которого направлено на устранение ДЭ и предотвращение нарушений гемокоагуляции и микроциркуляции, прежде всего в плаценте. Его получали женщины I группы в комплексе с гипотензивной терапией и фолиевой кислотой. В группе сравнения использовали гипотензивную терапию. Лечение начинали при констатации повышения АД и проведения необходимого объема

обследования. Сулодексид применяли в дозе 250 ЛЕ два раза в день внутрь на протяжении 25–30 дней. Изучение лабораторных параметров и данных функциональных методов исследования было проведено перед началом лечения (22–26 недель) и после него через 2 недели (28–32 недели).

Статистический анализ выполнен при помощи пакета прикладных программ Statistica. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение, качественные — в виде фактических частот наблюдений и их доли ($n, \%$). Статистическая разница между двумя средними количественными показателями оценивалась по критерию Манна-Уитни, между количественными — по критерию χ^2 Фишера. За статистически значимые принимались различия при величине $p \leq 0,05$.

Представляя результаты, отметим, что группы не различались по базовым характеристикам. У половины пациенток была отягощена наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, но уровень соматической патологии не отличался от популяционного. Течение первой половины беременности было благоприятным — АД колебалось в пределах 120/80 мм рт. ст., наблюдались ранний токсикоз (15–20%), железодефицитная анемия легкой степени (20–27%), косвенные признаки угрозы прерывания беременности (25–30%) без статистической разницы между группами и в пределах частоты, наблюдаемой другими авторами.

Сроки повышения АД колебались от 22 до 28 недель (в среднем $26,2 \pm 2,4$). Средние значения АД составили: систолическое АД (САД) — $143,3 \pm 3,6$ и $144,5 \pm 5,6$ мм рт. ст. в I и II группах соответственно (против $115,6 \pm 2,8$ в контроле, $p < 0,010$), диастолическое АД (ДАД) — $93,7 \pm 3,8$ и $94,3 \pm 3,4$ мм рт. ст. ($75,7 \pm 2,75$, $p < 0,001$) соответственно. По сравнению с первой половиной беременности, САД в I и II группах увеличилось в среднем соответственно на $23,7$ ($p < 0,001$) и $26,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД — на $15,4$ ($p < 0,001$) и $18,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее АД — на $18,1$ ($p < 0,05$) и $20,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Маркер ДЭ — фактор Виллебранда оказался достоверно выше у беременных I и II групп, его значения составили $168,2 \pm 12,3$ и $170,4 \pm 23,8\%$ соответственно (против $75,1 \pm 5,2\%$ в III группе; $p = 0,001$). Значимость определения ФВб была показана в диагностике ДЭ при других осложнениях гестации, связанных с ДЭ, многими авторами. Так, Е. В. Мозговой повышение этого фактора отмечено с колебаниями от $145,4 \pm 14,0$ до $193,3 \pm 18,7\%$ в зависимости от сопутствующей патологии при развитии преэклампсии, причем наиболее высоким оно было у женщин с АГ [16].

После лечения в опытной группе показатель ФВб снизился на $46,5\%$ и составил $78,2 \pm 14,3\%$ ($p = 0,01$) в отличие от II, где он практически не изменился ($171,4 \pm 24,2\%$; $p = 0,98$). Достоверное снижение ФВб при использовании в терапии сулодексида согласуется с результатами, полученными другими исследователями, причем приблизительно с той же эффективностью (маркеры ДЭ достоверно снижались в 2–3 раза) [17].

В сроке 22–26 недель УЗ-признаки ПН (кальцинаты, расширение межворсинчатого пространства) не были выражены в обеих группах, а в 28–32 недели беременности они были зафиксированы у 7 (23,3%) беременных I группы и у 19 (63,3%) — II ($p = 0,033$). Оценка кривых скоростей кровотока в 28–32 недели, по данным доплерографии, указывала на то, что ДЭ сопровождается увеличением значения ИР в маточных артериях — $0,55 \pm 0,06$; $0,61 \pm 0,08$ ($p < 0,04$) против $0,47 \pm 0,05$ отн. ед. — в контроле и СДО в артериях пуповины — $2,5 \pm 0,10$, $3,1 \pm 0,06$ ($p = 0,07$) против $2,30 \pm 0,07$ соответственно.

У беременных с эхографическими признаками компенсированной формы ПН чаще всего наблюдалось изолированное снижение маточно-плацентарного кровотока (МПК). В структуре нарушений преобладали изменения гемодинамики степени IA у 30,0 и 76,6% женщин соответствующих групп ($p = 0,043$), нарушения II степени встречались редко — у 3,3 и 6,6% — и были статистически незначимыми.

Анализ параметров КТГ позволил установить, что частота базального ритма между группами не различалась. В большинстве случаев наблюдался

ундулирующий тип КТГ. Монотонный ритм отмечался у 13,3% беременных с гестационной АГ и регистрировался в случаях с ЗРП. Начальные признаки гипоксии плода выявлены у 3 (10%) беременных I группы, у 13 (43,3%) — II и отсутствовали в группе пациенток без АГ ($p < 0,05$). Средний балл по шкале Фишера составил $7,80 \pm 0,72$; $7,30 \pm 0,59$; $8,30 \pm 0,47$ соответственно ($p < 0,05$).

Признаки ЗРП I степени в 32–34 недели, по данным УЗИ, наблюдались у 1 (3,3%) беременной I группы и у 7 (23,3%) — во II ($p = 0,038$), II степени — у 1 (3,3%) и у 2 (6,6%) соответственно ($p > 0,05$). Средний срок родоразрешения составил $37,9 \pm 3,1$ и $35,0 \pm 5,8$ недели ($p = 0,046$).

Эффективность применения сулодексида в профилактике осложнений беременности у пациенток с гестационной АГ представлена на рис.

Таким образом, гипертензия у женщин во II половине беременности, несмотря на проводимую стандартную терапию, сопровождалась повышением ФВб и развитием нарушений гемодинамики, УЗ-признаками ПН, гипоксией плода с развитием ЗРП. У пациенток, получавших сулодексид, признаки ПН наблюдались в меньшей степени: уровень ФВб был на 47% ниже, и реже встречались указанные выше осложнения.

В литературе отмечается, что при субкомпенсированной ПН у большинства женщин диагностируется ЗРП [18] и снижение ее частоты происходит при использовании сулодексида по сравнению с не получавшими его: 21 против 8% в исследовании Е. В. Мозговой (2003), 46 против 13% у Н. В. Путиловой [19], что согласуется с полученными нами результатами. Напротив, не отмечено снижения частоты ЗРП при применении низкомолекулярного гепарина (18 против 18% соответственно) [22].

С. С. Мондоевой [18] не выявлено ПН у женщин с преэклампсией после курса лечения сулодексидом, а у не получавших его ПН развилась у 62%.

Отношение риска (ОР) наступления осложнений у лиц, подвергшихся воздействию исследуемого фактора (сулодексид), по отношению к контрольной группе составило для ПН $0,37$ (95% ДИ: $0,18–0,74$), для гипок-

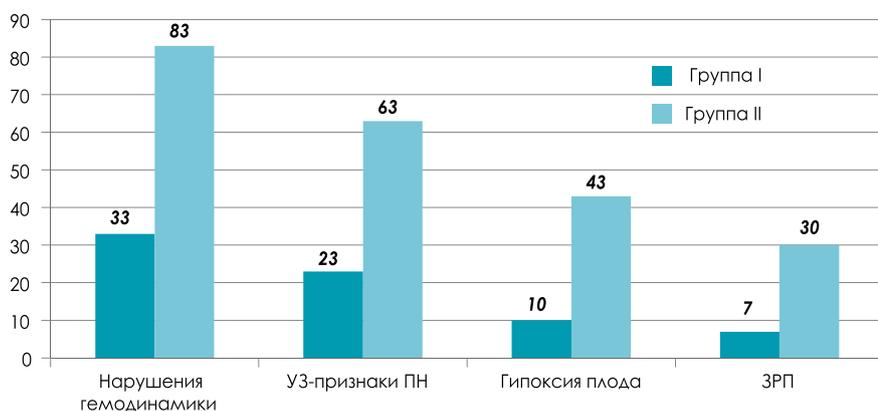


Рисунок. Частота осложнений гестации после лечения, %; $p < 0,05$.

сии — 0,23 (95% ДИ: 0,07–0,73) и для ЗРП — 0,38 (95% ДИ: 0,20–0,72), что свидетельствует в среднем о 30%-ном снижении риска развития осложнений при введении в комплекс лечения ангиопротектора для коррекции ДЭ.

Как указывается в литературе, исходы для плода в значительной степени зависят от выраженности ПН (при компенсированной форме 70–75% беременностей заканчиваются благоприятно), и результаты, полученные нами, подтверждают это положение.

Обсуждение обоснования применения сулодексида у беременных с факторами риска и механизм его влияния на эндотелий сосудов

Уже при легкой степени гестационной АГ в большинстве случаев наблюдается картина субкомпенсированной ПН даже на фоне проводимой стандартной терапии, которая оказывается недостаточной для коррекции возникающих нарушений, что определяет необходимость введения в комплекс лечения препаратов таргетного действия, направленных на коррекцию ДЭ и нарушений в системе гемостаза. На это указывается в работах Е. В. Мозговой (2003), J. Heimrath *et al.* [21], J. S. Gilbert *et al.* [22], которые вводили в комплекс лечения сулодексид. Кроме того, отмечается необходимость раннего проведения профилактических воздействий — еще на этапе доклинических проявлений ПН [23, 24] или при появлении первых признаков неблагополучия, выявленных на основании наиболее значимых клинико-лабораторных и функциональных маркеров — предикторов ПН.

Объединив и проанализировав немногочисленные отдельные сведения о наличии маркеров ранней диагностики ПН при различных осложнениях гестации, полученные другими авторами, и результаты собственного исследования, мы пришли к выводу, что такими предикторами являются несколько клинических, лабораторных и функциональных показателей. К ним мы отнесли повышение ДАД (на 15% выше исходного показателя или в диапазоне 76–89 мм рт. ст.), повышение среднего АД (90–99 мм рт. ст.), уровня фактора Виллебранда (116–170%) и ИР маточных артерий (90–95 перцентилей).

Блокирование механизма реализации этого процесса на ранних стадиях, предотвращение спазма сосудов плаценты и нарушений микроциркуляции или их минимизация является эффективным средством предупреждения развития тяжелых форм ПН и неблагоприятных исходов для плода. То есть начинать лечение следует при появлении предикторов, что определяет необходимость их своевременной диагностики.

Сравнительные исследования показали, что наиболее выраженным действием на эндотелий обладает гепариноид сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) — биологический продукт, получаемый из слизистой оболочки тонкого кишечника животных. Экстрактивная смесь гликозаминогликанов содержит 80% быстро движущегося гепарина и 20% дерматансульфата. Первый обладает высокой аффинностью к антитромбину III, второй — к кофактору гепарина II. Состав препарата и высокая абсорбция при пероральном приеме обуславливают

его значительное отличие от низкомолекулярных гепаринов [25]. При отсутствии выраженного антикоагулянтного эффекта антитромбическое и ангиопротекторное действие при пероральном приеме реализуется через восстановление функции эндотелия и гликокаликса.

Механизм действия сулодексида в отношении ДЭ объясняется высокой степенью тропности к эндотелию сосудов — 90% препарата абсорбируется именно на его поверхности, благодаря чему он выступает на различных уровнях в качестве защитного фактора [10]. В клинических условиях у пациентов сулодексид продемонстрировал способность контролировать ряд состояний, которые нарушают функцию эндотелия: было обнаружено, что он снижает уровни триглицеридов и вязкость крови, повышает уровни апо-а I и ЛПВП, а также снижает уровни D-димера и фибриногена, высвобождает активатор тканевого плазминогена. Использование препарата в течение беременности снижает риск тромбозов и потери беременности без повышения риска кровотечений, в том числе во время родов. Ряд работ показали отсутствие тератогенного эффекта сулодексида, что позволяет применять его на ранних сроках беременности [26].

Перспективы применения сулодексида в клинической практике и научных исследованиях (обзор литературы)

Имеется положительный опыт применения препарата сулодексид с целью лечения беременных женщин и профилактики сосудистых осложнений, что обосновано показанием к его применению — ангиопатия с повышенным риском тромбообразования¹. Так, у беременных с соматической патологией (гипертоническая болезнь, СД, хронический пиелонефрит) для профилактики преэклампсии рекомендуется назначение сулодексида в капсулах по 250 ЛЕ 2–3 раза в день в течение 3–4 недель несколькими курсами, оптимально в 14, 20 и 30 недель беременности. В комплексной терапии преэклампсии также рекомендуется применять сулодексид, при этом длительность терапии определяется в зависимости от динамики клинических проявлений [27].

В мета-анализе 2015 года на основании восьми исследований ($n = 3019$) у небеременных пациентов с гипертонической болезнью отмечалось снижение САД и ДАД (на 10,2 и 5,4 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$), что было статистически значимо связано со снижением альбуминурии [28].

В условиях экспериментального гестоза показано, что сулодексид действует как эндотелиопротектор, приводит к нормализации вазодилатации и антитромботического потенциала эндотелия. Кроме того, производные ГАГ продемонстрировали антиагрегантную активность, связанную с модуляцией активности кальмодулина и уровня кальция в тромбоцитах, стимулирование производства дезагрегантов в эндотелиальных клетках [29].

Н. В. Башмакова с соавт. провели лечение 671 пациенток с тромбофилией. В двух группах использовались низкомолекулярные гепарины без и с ацетилсалициловой кислотой, в третьей — сулодексид, начиная с прегравидарного этапа или при беременности (по мере обращения в II–III триместре). В дальнейшем преэклампсия развилась у 35,0, 15,7 и 7,5%, ПН — у 53,5, 29,9 и 12,2% и ЗРП II степени — у 41,4, 20,3 и 1,4% пациенток соответственно. Авторы приходят к выводу, что на этапе прегравидарной подготовки или во время беременности при тромбофилии лечение сулодексидом является наиболее предпочтительным, так как патогенетически обоснованно и снижает частоту тяжелых осложнений [30].

При выявлении ДЭ у беременных с хронической АГ, СД первого типа, гестационным СД и эпилепсией Э. М. Джобавой с соавт. проведено прямое сравнительное исследование между сулодексидом и низкомолекулярными гепаринами — надропарином и эноксапарином на фоне индивидуальной терапии основного заболевания [6]. Параметры гемостаза улучшались у всех пациенток без статистически значимой разницы между применяемыми препаратами. Однако потребность в антигипертензивной терапии и частота декомпенсации ПН, ЗРП, преждевременных родов, а также неудовлетворительного состояния плода (средней тяжести) при рождении были ниже при использовании сулодексида. У беременных с гес-

тационным СД отмечалось снижение потребности в инсулинотерапии вплоть до полного отказа от него у 36% пациенток, чего в других группах выявлено не было. Кроме того, получен нефропротективный эффект сулодексида при СД первого типа, выраженный в снижении протеинурии. Не было ни одного случая тяжелых форм преэклампсии или перинатальных потерь.

А. Ю. Щербаковым изучена эффективность препарата сулодексид у беременных с аутоиммунным гипертиреозом и гипергомоцистеинемией. Отмечены снижение агрегации тромбоцитов, уровня D-димеров и нормализация показателя растворимых комплексов фибрин-мономера, что свидетельствует о снижении риска тромботических осложнений [31].

По мнению Л. А. Агарковой с соавт., нарушения стероидогенеза снижают гормональную активность плаценты и повышают риск ПН вследствие изменений в микроциркуляторном русле и повышения ломкости сосудов миометрия и плаценты, что доказывает необходимость терапии препаратами с ангиопротекторными свойствами и улучшающими реологические свойства крови [32]. Они провели прямое сравнение действия сулодексида и трентала у беременных с гиперандрогенией и показали, что нарушение МПК имело место у 42 и 53% ($p < 0,05$), а ЗРП — у 10 и 15% из них соответственно ($p < 0,05$). После лечения по сравнению с исходными параметрами наблюдалось значительное улучшение реологических свойств крови в обеих группах ($p < 0,05$). При этом по четырем параметрам из семи (константе коагуляции, суммарному показателю ретракции и спонтанного лизиса сгустка, плотности сгустка, интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов) статистически значимое преимущество наблюдалось у женщин, пролеченных сулодексидом.

Изучение И. С. Савельевой метаболического синдрома (МС) у женщин с ожирением свидетельствует о неблагоприятном течении беременности и родов в 70% наблюдений. Выявлено, что гиперпродукция антител к инсулиновым рецепторам является прогностическим маркером развития преэклампсии и ПН (чувствитель-

ность — 76%, специфичность — 78%). Морфологическими исследованиями обнаружена патологическая незрелость плаценты или, наоборот, преждевременное ее созревание, что сопровождалось развитием ПН у 63% пациенток. На догестационном этапе и в сроках 20–22 и 32–34 недели беременности авторы рекомендуют пациенткам с МС проводить курс профилактической терапии преэклампсии и ПН с использованием ангиопротекторов (сулодексида), антиоксидантов и озонотерапии. Профилактическое лечение позволило снизить частоту преэклампсии в 1,4, ПН — в 2,0 раза и полностью исключить преждевременные роды [33].

В многоцентровом двойном слепом исследовании 615 пациенток с наличием в анамнезе эпизода венозной тромбоэмболии, которые прошли лечение антикоагулянтами от 3 до 12 месяцев, в дальнейшем получали сулодексид по 500 ЛЕ два раза в день или плацебо в течение 2 лет, рецидивы венозной тромбоэмболии наблюдались в два раза реже по сравнению с плацебо (ОР = 0,49; 95% ДИ: 0,27–0,92; $p = 0,02$) при отсутствии случаев кровотечения на фоне его длительного использования [34].

При ранних потерях беременности Д. О. Айени установлена ДЭ, характеризующаяся снижением уровней оксида азота (NO) в 2,0, E-селектина — в 1,5 и увеличением ЭТ-1 в 5,0 раза. Показаны значимые корреляционные связи между маркерами ДЭ, морфометрическими параметрами циркулирующих тромбоцитов и показателями коагулограммы [35], что, по мнению авторов, требует проведения реабилитации и прегравидарной подготовки и позволит планировать следующую беременность с минимальным риском неблагоприятного исхода.

Некоторые исследования показали, что прерывание беременности может быть вызвано плацентарным воспалением, ассоциированным с АФС, который сопровождается деструкцией эндотелия, что также дает основания для решения вопроса о терапии препаратами ГАГ [36].

G. T. Gerotziakas *et al.* провели исследование у женщин, направленных на ЭКО, среди которых была установлена положительная корреляционная связь между изменениями коагуля-

ции и неудачами имплантации, что, по мнению авторов, требует дальнейшего изучения [37].

Акушерские осложнения в настоящее время относят к гендерспецифичным факторам кардиометаболического риска у женщин [38], следовательно, расширение применения сулодексида как терапии первой линии гестационных осложнений, обусловленных эндотелиальной дисфункцией и тромбофилической предрасположенностью, может также стать основой профилактики кардиоваскулярной заболеваемости.

Заключение

Таким образом, доказанная клиническая эффективность применения сулодексида с целью коррекции ДЭ, профилактики ПН и других осложнений беременности, а также в группах риска на этапе прегравидарной подготовки делает его перспективным средством для использования в акушерской практике среди пациентов с хроническими заболеваниями (артериальная гипертензия, СД, МС, ожирение и др.), аутоиммунной патологией, тромбофилией и связанными с ними осложнениями беременности (гестационный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, привычное невынашивание беременности, ПН, ЗРП). Рациональная и своевременная ангиопротективная терапия среди женщин с высоким риском акушерских осложнений может существенно улучшить исходы беременности для матери и новорожденного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Список литературы

- Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х., Хамани Н. М. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (4): 72–82. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082.
- Макаров О. В., Волкова Е. В., Винокурова И. Н., Джахадзе Л. С. Лечение артериальной гипертензии у беременных. *Проблемы репродукции*. 2011; 6: 87–92.
- Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol*. 2016; 77 (3): 61–431. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.008.

- Heimrath J, Paprocka M, Czekanski A, Ledwozyw 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): 353–6. DOI: 10.1007/s00005-014-0278-x.
- Джобова Э. М., Некрасова К. П., Артизанова Д. П., Хейдар А. А., Судакова Г. Ю., Данелян С. Ж. и др. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 7 (1): 45–53.
- Duley L, Henderson-Smart AM, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 7: CD001449. DOI: 10.1002/14651858.CD001449.pub3.
- Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertens*. 2016; 34: 1464–72. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000965.
- Taddei S, Bruno RM. Endothelial dysfunction in hypertension: achievements and open questions. *J Hypertens*. 2016; 34 (8): 1492–3. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001001.
- Alphonso CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014; 69: 777–84. DOI: 10.1111/anae.12661.
- Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiology*. 2014; 33 (3): 243–54.
- Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 2014; 24 (4): 165–9. DOI: 10.1016/j.tcm.2013.12.001.
- Gargen M, Rops AL, Rabelink TJ, Berden JH, van der Vlag J. The role of heparanase and the endothelial glycocalyx in the development of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 49–55. DOI: 10.1093/ndt/gft410.
- Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, Suminska-Jasinska K, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Trans Res*. 2009; 153: 118–23.
- Vasquez J, Mathison Y, Romero-Vecchione E, Suarez C. Effect of sulodexide on aortic vasodilation capacity and associated morphological changes in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Invest Clin* 2010; 51: 467–77.
- Yung S, Chau MK, Zhang Q, Zhang CZ, Chan TM. Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. *PLoS One* 2013; 8: e54501. DOI: 10.1371/journal.pone.0054501.
- Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский мед. журн.* 2015; 96 (4): 659–65. DOI: 10.17750/KMJ2015-659.
- Иткина А. В., Мозговая Е. В. Методы коррекции эндотелиальной дисфункции беременных с гестозом. *Трудный пациент*. 2008; 8: 20–9.
- Мондоева С. С., Суханова Г. А., Подзолкова Н. М. Применение сулодексида в акушерской практике (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2008; 14 (2): 73–6.
- Путилова Н. В. Патогенетические основы прогнозирования и профилактики неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с врожденной и приобретенной тромбофилией: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.01 / Наталья Викторовна Путилова. Челябинск, 2011. 48 с.
- Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218 (2S): 829–40. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.565.
- Heimrath J, Paprocka M, Czekanski A, Ledwozyw 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): 353–6.
- Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294 (2): H541–50. DOI: 10.1152/ajpheart.01113.2007.
- Verloren S, Stephan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122 (2): 43–52. DOI: 10.1042/CS20110097.
- Тихоненко И. В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности: автореф. дисс. ... к.м.н.: 14.01.01, 14.01.13. Минск, 2014. 25 с.
- Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol*. 2014; 33 (3): 229–35.
- Кузнецова И. В. Профилактика и терапия гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией. *Медицинский алфавит. Современная гинекология*. 2018; 22 (3): 3–9.
- Мозговая Е. В., Аржанова О. Н. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза. *Методические рекомендации*. СПб: Издательство Н-А; 2008. 43 с.
- 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): 1245–53. DOI: 10.1111/bcp.12722.
- Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Karamysheva V.I. et al. Effect of GABA Derivatives on the Rate of Thrombus Formation, Platelet Aggregation, and Plasma Coagulation Capacity in Rats with Experimental Gestosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 158 (2): 219–21. DOI: 10.1007/s10517-014-2726-3.
- Башмакова Н. В., Путилова Н. В. Рациональная противотромботическая терапия пациенток акушерского профиля с различными формами тромбофилий. *Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология*. 2011; 1: 184–32.
- Щербатов А. Ю., Меликова Т. А. Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии. *Патология*. 2017; 14 (39): 57–6. DOI: 10.14739/2310-1237.2017.1.97508.
- Агаркова Л. А., Михеенко Г. А., Габитова Н. А., Федоренко О. А., Торопкина Е. А., Белова Н. Г., др. Профилактика гемореологических нарушений при плацентарной недостаточности, обусловленной гиперандрогенией. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 4 (2): 69–73.
- Савельева И. В. Беременность и метаболический синдром: вопросы прогнозирования, профилактики и лечения гестационных осложнений: Автореф. ... докт. мед. наук: 14.01.01. М., 2013. 45 с.
- Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SUR-VET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015; 132 (20): 1891–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930.
- Айени Д. О. Эндотелиальная дисфункция в генезе ранних репродуктивных потерь: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.01. М.: 2012. 24 с.
- Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62 (2): 96–111.
- Gerotziakas GT, Van Dreden P, Mathieu d'Argent E et al. Impact of blood hypercoagulability on in vitro fertilization outcomes: a prospective longitudinal observational study. *Thromb J*. 2017; 15: 9. DOI: 10.1186/s12959-017-0131-7.
- 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): 1243–62.

¹Вессел Дуэ Ф (сулодексид). Инструкция по медицинскому применению препарата. РАС. [Эл. ресурс]. www.rlsnet.ru/tn_index_id_764.htm.

Для цитирования. Дикке Г. Б., Пустотина О. А., Остроменский В. В. Профилактика плацентарной недостаточности и других осложнений гестации у женщин с заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия // *Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология»*. — 2019. — Т. 3. — С. 37–42.



Плацентарная и сывороточная продукция цитокинов и релаксина у беременных с сахарным диабетом

И. И. Крукиер, д. б. н., ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии¹

В. В. Авруцкая, д. м. н., доцент, гл. научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела¹

А. А. Григорьянц, ассистент кафедры акушерства и гинекологии²

А. С. Дегтярева, к. б. н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии¹

А. А. Никашина, к. б. н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии¹

А. В. Рожков, к. м. н., начальник поликлиники³

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

³ФКУЗ «Поликлиника № 1» ФТС России, г. Ростов-на-Дону

Placental and serum production of cytokines and relaxin in pregnant women with diabetes mellitus

I. I. Krukiyev, V. V. Avrutskaya, A. A. Grigoriants, A. S. Degtyaryova, A. A. Nikashina, A. V. Rozhkov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; Stavropol State Medical University, Stavropol; Clinic No. 1 of the Federal Customs Service of Russia, Rostov-on-Don; Russia

Резюме

Целью работы явилось изучение продукции сывороточных и плацентарных цитокинов и релаксина у женщин с физиологической беременностью (45) и беременностью, осложненной сахарным диабетом (СД) первого типа (42). Материалом исследования служила плацента и сыворотка крови беременных, в которой определяли уровень цитокинов ФНО- α , ТФР- β , ИЛ-1 β и релаксина. Показано, что цитокинпродуцирующая функция плаценты играет важную роль в становлении органа, а системная продукция цитокинов и релаксина — в развитии синдрома эндотелиальной дисфункции. Ранняя диагностика осложнений у беременных с СД первого типа позволит своевременно начать этиопатогенетическую терапию и принять решение о способе родоразрешения.

Ключевые слова: физиологическая беременность, сахарный диабет первого типа, трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 β , релаксин, эндотелиальная дисфункция.

Summary

Objective of research was to study the production of serum and placental cytokines and relaxin in women with a physiological pregnancy (45) and complicated by type I diabetes mellitus (42). The research material was the placenta and serum of pregnant women, in which determined the level of cytokines TNF- α , TGF- β , IL-1 β and relaxin. It has been shown that the cytokine-producing function of the placenta plays an important role in the development of that organ, and systemic production of cytokines and relaxin is of key importance in the development of endothelial dysfunction syndrome. Early diagnosis of complications in pregnant women with type 1 diabetes will make it possible to start etiopathogenetic therapy in a timely manner and makes it possible to perform adequate obstetric tactics of labor.

Key words: physiological pregnancy, diabetes mellitus type 1, transforming growth factor, tumor necrosis factor, interleukin-1 β , relaxin.

Введение

Существенное место среди причин, осложняющих нормальное течение гестации и родов, занимают экстрагенитальные заболевания беременных, в том числе сахарный диабет (СД). Данное заболевание является крайне неблагоприятным как для матери, так и для плода, приводит к тяжелым акушерским осложнениям, связано с риском развития аномалий родовой деятельности. Регуляция родовой деятельности является одной из центральных проблем современного акушерства, и до сих пор не существует универсальных способов профилактики и лечения разнообразных форм ее аномалий. Нарушение родовой деятельности обычно сопровождается изменением маточно-плацентарного кровообращения, вызывает затяжное

течение родов, повышенную частоту акушерского травматизма, а главное — увеличивает риск перинатальной заболеваемости и смертности [1].

Частота аномалий родовой деятельности не имеет тенденции к снижению и колеблется от 7 до 33 % по отношению ко всем родам [2]. Причины возникновения данной акушерской патологии на современном этапе развития медицины, очевидно, следует искать на клеточном уровне. В ряде публикаций последних лет обсуждаются различные аспекты участия цитокинов в регуляции беременности и родов [3]. Известна роль цитокинов в межклеточных и межсистемных взаимодействиях, дифференцировке, функциональной активности клеток и других процессах. Продукция цитокинов, осуществляемая многими органами и тканями, может

изменяться при различных физиологических и патологических состояниях.

Значительная модификация цитокиновой сети имеет место в период гестации, в течение которого появляется новый орган — плацента, ответственная за пролонгирование беременности и развитие внутриутробного плода [4]. Синтез цитокинов в плаценте отличается чрезвычайном разнообразием, что, очевидно, обусловлено необходимостью выполнения ее многообразных функций в единой биологической системе «мать — плацента — плод». Известно также, что сократительная активность матки координируется сочетанным действием различных биоактивных веществ, как ингибиторов, так и активаторов, и обуславливает изменение контрактильной способности гладкомышечных клеток миометрия [5].

Целью работы явилось изучение продукции сывороточных и плацентарных цитокинов и релаксина у женщин с беременностью, осложненной сахарным диабетом первого типа.

Материал и методы

Были обследованы 87 беременных в возрасте 20–29 лет, составивших две группы — основную и контрольную. В основную вошли 42 женщины с СД первого типа, в контрольную — 45 женщин с неосложненным течением беременности и родов, завершившихся рождением здорового доношенного ребенка. Критерии включения в исследование: первая одноплодная беременность, возраст от 18 до 36 лет, физиологическое течение беременности (контрольная группа) или беременность, осложненная СД первого типа (основная группа). Критерии исключения: беременные с плодами, имеющими отклонения в развитии и наследственные или хромосомные заболевания, декомпенсированные формы экстрагенитальной и эндокринной патологии, в том числе манифестный СД.

Все пациентки основной группы проходили предгравидарную подготовку совместно с эндокринологом и акушером-гинекологом. Беременность наступала на фоне компенсации СД. Накануне родов (36–37 недель беременности) была проведена оценка состояния степени зрелости родовых путей, состояния плода с целью решения вопроса о методе родоразрешения. С этой целью проводились кардиотокографический (КТГ) контроль, доплерометрия сосудов СМА, пуповины плода. Оценка состояния родовых путей

проводилась по шкале Bishop. Роды велись под кардиомониторным контролем и контролем уровня гликемии.

Материалом для исследования служили сыворотка крови, а также ткань плацент, взятых сразу после родов при соблюдении холодового режима. В сыворотке крови и 10%-ных экстрактах плаценты, приготовленных на физиологическом растворе, определяли уровень ФНО- α , ИЛ-1 β и ТФР- β , используя иммуоферментные наборы R&D Systems (США), уровень релаксина определяли наборами фирмы Biosource (США). Все исследования проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica 5.1 (StatSoft, США). Для оценки статистической значимости использовали критерий Стьюдента (t-критерий) и непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют об изменениях плацентарной продукции изученных цитокинов (см. рис.) при беременности, осложненной СД первого типа.

Наибольшие изменения отмечались для ФНО- α и ТФР- β , их уровень увеличивался на 250 и 150 % ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с родами в срок при физиологической гестации. Существенно изменялся уровень ИЛ-1 β в плаценте, который, напротив, был снижен на 78 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными

величинами. Значительно увеличился и уровень релаксина — на 200 % ($p < 0,001$) относительно родов в срок при физиологической беременности.

Изменения содержания цитокинов в сыворотке крови у беременных, больных СД, носили аналогичный, но менее выраженный характер. Наибольшие отклонения наблюдались для ФНО- α — его уровень увеличивался на 84 % ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля. Значительно, на 52 %, повышался и уровень ТФР- β ($p < 0,01$), и лишь содержание ИЛ-1 β после родов в сыворотке крови при СД снижалось на 45 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными величинами.

Модификация продукции цитокинов во время беременности может являться ответом на различные воздействия и, очевидно, выступает в роли регулятора процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза. Увеличенная в несколько раз при угрозе прерывания беременности продукция изученных цитокинов в сыворотке крови и околоплодных водах оказывает отрицательное воздействие на организм беременной и плод вплоть до критических состояний последнего [6].

Особый интерес для понимания механизмов развития аномалий родовой деятельности представляет динамика релаксина, содержание которого как в сыворотке крови, так и в плаценте было увеличено у беременных с СД первого типа в два и три раза соответственно. В цепи воздействий, осуществляемых релаксином, следует отметить блокирование им действия окситоцина на миометрий через механизм вовлечения G-белка [7]. Известно, что действие релаксина осуществляется через специфические рецепторы LGR 7 и LGR 8 и результируется повышением уровня цАМФ с последующим ингибированием активности миометрия [8].

Для развития и поддержания физиологической родовой деятельности необходим определенный баланс активаторов сократительной активности матки и релаксантов. Метаболические мишени воздействия цитокинов во время родов свидетельствуют о возможном влиянии их на различные функции эндотелия сосудов плаценты и матки посредством нарушения продукции основных ее компонентов. Следует

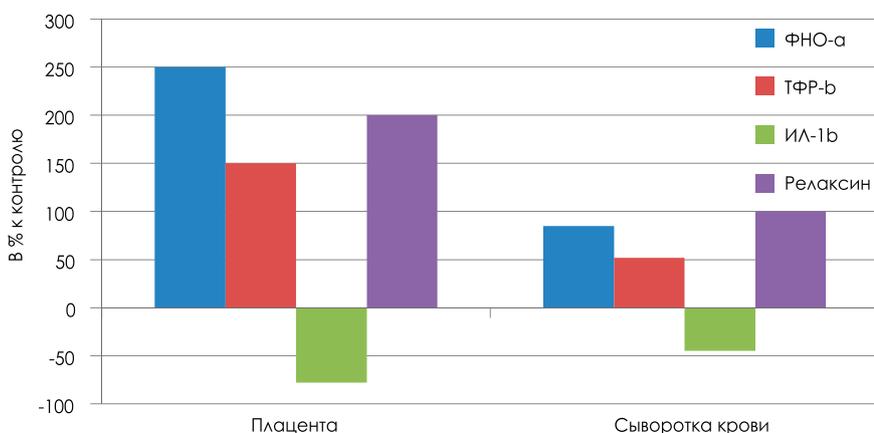


Рисунок. Изменение содержания цитокинов и релаксина (процент к контролю) в плаценте и сыворотке крови женщин при беременности, осложненной сахарным диабетом первого типа.

отметить, что действие провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , а также ТФР- β как на системном, так и на локальном уровне способствует развитию окислительного стресса [9], а также синдрома эндотелиальной дисфункции, лежащего в основе большинства осложнений беременности, в том числе и при СД [10].

Учитывая полученные результаты, с целью профилактики акушерских осложнений у больных СД первого типа можно рассмотреть применение лекарственного препарата натурального происхождения, представителя семейства гликозаминогликанов — сулодексида (Вессел Дуэ Ф®) [11]. Сулодексид обладает высокой тропностью к эндотелию и обеспечивает антикоагулянтное действие в зоне формирующегося тромба, что является его преимуществом по сравнению с системным действием низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на внутрисосудистое свертывание [12]. Способность сулодексида повышать отрицательный заряд и антиагрегационную активность эндотелиальных клеток увеличивает резистентность последних к воздействию гомоцистеина, медиаторов воспаления, цитокинов и лейкоцитарных протеаз и ингибирует адгезию тромбоцитов и лейкоцитов в случае повреждения эндотелия [13, 14]. Протекция эндотелия осуществляется независимо от антитромботических влияний с помощью восстановления поврежденного гликокаликса и внутриклеточного матрикса, а также антипролиферативного, противовоспалительного, антиоксидантного, антипротеолитического и антиишемического эффектов [15, 16].

Положительное воздействие сулодексида на гликокаликс было продемонстрировано на экспериментальной модели сахарного диабета, и на этом основании сулодексид считается одним из главных средств ангиопротекции у больных СД, доказавшим эффективность в клинической практике [32–34]. Прием препарата беременными с СД первого типа приводил к снижению повышенной агрегационной функции тромбоцитов, уменьшению уровней маркеров эндотелиальной дисфункции, в том числе фактора Виллебранда

и числа циркулирующих эндотелиоцитов. В сравнительных исследованиях также было отмечено, что у женщин с СД первого типа сулодексид эффективнее уменьшал проявления и тяжесть преэклампсии, чем НМГ, что можно объяснить подавлением свертывающей способности крови в основном по внешнему эндотелийзависимому пути, тогда как НМГ снижают свертывающую способность крови преимущественно по внутреннему пути.

Широкий спектр биологических эффектов на различные звенья системы гемостаза при отсутствии риска кровотечений определяет возможность назначения препарата без контроля за параметрами свертывания крови [15]. Использование сулодексида на этапе прегравидарной подготовки и во II–III триместрах беременности может существенно улучшить акушерские и перинатальные исходы.

В отношении профилактики аномалий родовой деятельности представляет интерес планирование ведения родов с использованием окситоцина. Выявленная нами повышенная продукция релаксина у женщин основной группы, по-видимому, способна блокировать действие эндогенного окситоцина, необходимого для развития родовой деятельности. Следовательно, своевременное введение лекарственного препарата окситоцина, используемого для стимуляции родов, может обеспечить завершение родов у женщин данной группы через естественные родовые пути.

Таким образом, длительное воздействие повреждающих факторов, ассоциированных с сахарным диабетом первого типа, приводит к угнетению, дезорганизации основных функций и в дальнейшем к развитию необратимых процессов в плаценте, что в свою очередь становится причиной гестационных осложнений и серьезно нарушает развитие и состояние плода. Понимание патогенетических основ формирования осложнений беременности у больных сахарным диабетом позволит найти пути преодоления данной проблемы, являющейся одной из основных причин перинатальной и детской заболеваемости и смертности.

Список литературы

1. Савельева Г. М., Курцер М. А., Караганова Е. Я. и соавт. Ведение физиологических и осложненных родов. Акушерство и гинекология. 2011; 3: 4–10.
2. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Издво журнала Status Praesens. 2011; 688 с.
3. Сельков С., Павлов О. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59 (1): 122–130.
4. Погорелова Т. Н., Линде В. А. и соавт. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. СПб. Гиппократ. 2012.
5. Hutching G, Williams O, Cretoiu D, et al. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. J Cell Moll Med. 2009; 174: 73–77.
6. Крукиер И. И., Авруцкая В. В., Ерджанян Л. Л., Рожков А. В., Никашина А. А. Динамика цитокиновой продукции сыворотки крови и околоплодных вод при угрозе прерывания беременности. Российский иммунологический журнал. 2019; 13 (2): 347–349.
7. Chen B, Wen Y, Yu X. Relaxin increases elastase activity and protease inhibitors in smooth muscle cells from the myometrium compared with cells from leiomyomas. Fertil Steril. 2009; 91(4): 1351–1354.
8. Vodstrcil L, Shynlova O, Verlander J, et al. Decreased expression of the rat myometrial relaxin receptor (RXFP1) in late pregnancy is partially mediated by the presence of the conceptus. Biol Reprod. 2010; 83 (5): 818–824.
9. Доброхотова Ю. Э., Иванова Т. А., Гуляева Н. В., Онуфриев М. В., Джобова Э. М., Гехт А. Б. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 8 (6): 33–36.
10. Крукиер И. И., Авруцкая В. В., Смолянинов Г. В., Григорянц А. А., Ерджанян Л. Л., Дебряева А. С., Никашина А. А. Динамика цитокинов в сыворотке крови и плаценте у беременных с сахарным диабетом. Таврический медико-биологический вестник. 2017; 20(2): 63–67.
11. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. Int Angiol 2014; 33 (3): 229–235.
12. 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.
13. Karthikeyan VJ, Lip GY. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy. Front Biosci. (Elite Ed). 2011; 1 (3): 1100–1108.
14. LaMarca B. Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. Minerva Ginecol 2012; 64 (4): 309–320.
15. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. Drug Des Devel Ther. 2013; 8: 49–65.
16. 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.
17. Li T, Liu X, Zhao Z, et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. Oncotarget 2017; 8 (53): 91350–91361.
18. 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.
19. 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.

Для цитирования. Крукиер И. И., Авруцкая В. В., Григорянц А. А., Дебряева А. С., Никашина А. А., Рожков А. В. Плацентарная и сывороточная продукция цитокинов и релаксина у беременных с сахарным диабетом // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 3. — 25 (400). — С. 43–45.



Особенности течения гестации и перинатальные исходы преждевременных родов у ВИЧ-позитивных женщин

Е. Н. Кравченко, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

Л. В. Куклина, к.м.н., ассистент кафедры¹

О. А. Яковлева, акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, зав. родовым отделением № 2²

¹Кафедра акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²БУЗ Омской области «Городской клинический перинатальный центр», г. Омск

Features of pregnancy course and perinatal outcomes of premature labor in HIV-positive women

E. N. Kravchenko, L. V. Kuklina, O. A. Yakovleva

Omsk State Medical University, City Clinical Perinatal Centre; Omsk, Russia

Резюме

Проведено ретроспективное исследование 76 беременных ВИЧ-позитивных женщин (основная группа) и 198 беременных без ВИЧ инфекции (группа сравнения) с преждевременными родами и их новорожденных. В основной группе наиболее часто регистрировались анемия, задержка роста плода, выход мекония в околоплодные воды. Церебральная ишемия 1–2-й степени выявлена у 86,8% младенцев, дыхательная недостаточность — у 7,9%, при этом профилактика респираторного дистресс-синдрома была проведена в 46% наблюдений.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, беременность, преждевременные роды, новорожденные.

Summary

A retrospective study of 76 pregnant HIV-positive women (main group) and 198 pregnant women without HIV infection (comparison group) with preterm birth and their newborns was conducted. In the main group, anemia, fetal growth retardation, meconium release into the amniotic fluid were most often recorded. Grade 1–2 cerebral ischemia was detected in 86.8% of infants, respiratory failure in 7.9%, while respiratory distress syndrome was prevented in 46% of cases.

Key words: HIV-infection, pregnancy, premature birth, newborns.

Введение

Социально-значимые инфекции — большая группа заболеваний, представляющих собой проблему мирового значения и вызывающих напряжение в национальных системах профилактики. В эту группу входят такие широко распространенные заболевания, как туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, инфекции, передаваемые половым путем и др. В последнее время выявлена отчетливая тенденция к преимущественному поражению лиц молодого возраста [1]. Ежедневно в мире вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) заражается от 7 до 12 тыс. человек, половину из них составляют женщины, большая часть которых в возрасте 15–24 лет. Сохраняется тенденция роста числа ВИЧ-инфицированных беременных, создающая прямую угрозу вертикальной передачи вируса [2]. В мире зарегистрировано 36,7 млн ВИЧ-инфицированных, в том числе 2,1 млн

детей. Показатель пораженности населения Российской Федерации ВИЧ-инфекцией в 2017 году составлял 795,3 зараженных ВИЧ на 100 тыс. человек. На начало 2018 года общее число случаев ВИЧ-инфекции среди граждан России достигло 1,2 млн человек. По темпам роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией Россия вышла на третье место в мире после Южно-Африканской Республики и Нигерии [3].

За весь период эпидемии к 01.01.2017 в Сибирском федеральном округе (СФО) зарегистрировано 43 647 ВИЧ-инфицированных женщин, имевших беременности, которые закончились родами в 73,6% случаев; от ВИЧ-инфицированных женщин родилось 32 252 ребенка, при этом диагноз «ВИЧ-инфекция» подтвержден 2 302 детям (7,1%; в Омской области диагноз подтвердился у 4,1% младенцев). Количество детей, рожденных ВИЧ-

инфицированными матерями, с 2008 по 2016 год в СФО увеличилось в 2,4 раза, в том числе в Омской области в 7,5 раза [4].

Способы проникновения вируса от матери к ребенку известны: трансплацентарный (антенатально), контактный (контакт с материнской кровью и слизистой оболочкой влагалища), возникающий интранатально, и посредством грудного вскармливания. Максимальная вероятность передачи ВИЧ от матери к ребенку имеет место во время родов, когда плод проходит через родовые пути, контактирует с инфицированной материнской кровью и слизистой оболочкой половых органов [5]. Применение химиопрофилактики у матери во время беременности и родов снижает риск вертикального пути передачи инфекции новорожденному [6]. Опыт трехэтапного использования антиретровирусных препаратов (во время беременности,

во время родов и ребенку) показал возможность значительного снижения риска передачи ВИЧ (менее 2,0%). Появление антиретровирусной терапии (АРВТ) изменило течение ВИЧ-инфекции и привело к тому, что она стала хроническим контролируемым заболеванием. Основной целью АРТ является сохранение качества жизни и максимальное увеличение ее продолжительности [7, 8].

Кроме проблемы инфицирования детей у ВИЧ-позитивных женщин, существует высокий риск развития акушерских и перинатальных осложнений, что еще более осложняет исходы родов для матери и плода. Наиболее частыми осложнениями беременности у ВИЧ-инфицированных женщин являются преэклампсия, задержка роста и гипоксия плода, анемия, невынашивание и недонашивание беременности [5, 6]. Доля преждевременных родов у ВИЧ-позитивных женщин составляет 24–35% [2, 6].

Цель исследования: выявление особенностей течения беременности и перинатальных исходов преждевременных родов на фоне инфицирования вирусом иммунодефицита человека.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование по типу «случай – контроль», в которое включены 76 беременных ВИЧ-позитивных женщин с преждевременными родами (основная группа), родоразрешенных в БУЗ ОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска в 2008–2016 годах, и 76 новорожденных от этих матерей. Группу сравнения составили 198 беременных с преждевременными родами, определенных методом случайной выборки, без клинических и лабораторных признаков ВИЧ-инфекции, и их новорожденные. Все женщины с преждевременными родами в обеих группах были разделены на три группы: подгруппу А — очень ранние преждевременные роды в сроках беременности 22–27 недель 6 дней (основная группа — $n = 6$; группа

сравнения — $n = 37$); подгруппу В — ранние преждевременные роды в сроках 28–33 недели 6 дней гестации ($n = 41$ и 73 соответственно); подгруппу С — преждевременные роды при беременности 34–37 недель ($n = 29$ и 88 соответственно). Проведена оценка клинико-анамнестических данных, особенностей течения беременности, родов, методов родоразрешения, состояния новорожденных. Верификация ВИЧ-инфекции выполнена в соответствии со стандартной процедурой, регламентированной приказом Минздрава России, — двухкратным положительным результатом теста сыворотки крови женщины на выявление специфических антител к ВИЧ 1/2 в реакции ИФА с использованием тест-систем в сочетании с положительным тестом реакции иммунного блоттинга. Статистическая обработка результатов проведена с использованием лицензионной программы Statistica 6.0 методами описательной статистики. Для оценки различий использовали отношение шансов (OR), медиану (Me) и непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Различия между показателями в разных группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил $27 \pm 5,2$ года. Диагноз «ВИЧ-инфекция» установлен до беременности у 53,2% женщин, во время беременности — у 46,8% (в I триместре — у 12,8% исследуемых, во II — у 27,6%, в III — у 6,4%). На учете в СПИД-центре г. Омска состояло 92,1%, в то же время в женской консультации наблюдалось лишь 89,5% женщин. Высокая вирусная нагрузка наблюдалась в 36,8% наблюдений и составляла более 1000 копий/мл, низкий уровень нагрузки выявлен у 53,9% беременных и составил менее 1000 копий/мл, у остальных беременных (9,3%) данных о вирусной нагрузке не получено.

Особо актуальной является профилактика ВИЧ-инфекции [8]. По результатам нашего исследования, ан-

тенатальную химиопрофилактику препаратами антиретровирусной терапии проводили 92,1% инфицированных пациенток. В подавляющем большинстве случаев (89,4%) терапия проводилась комбинациями препаратов: комбивир (зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг) по одной таблетке два раза в день в сочетании с калетрой (лопинавир 100 мг + ритонавир 25 мг) по две таблетки два раза в день, с III триместра по три таблетки два раза в сутки. В зависимости от даты установления факта инфицирования ВИЧ сроки начала АРВТ различны, а именно: в I триместре начато лечение у 48,9% беременных, во II — у 36,2%, в III — у 6,4%. Химиопрофилактику во время беременности не получили 7,9% пациенток. Интранатальная химиопрофилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду проведена у 69 (90,8%) инфицированных пациенток.

В основной группе наиболее часто регистрировалась анемия: у 47 пациенток (61,8%), в группе сравнения — у 31 (15,7%, $p < 0,001$). Гестационный сахарный диабет в основной группе зарегистрирован лишь в 1 (1,3%) случае; в группе сравнения — у 27 (13,6%; $p = 0,003$) пациенток; преэклампсия наблюдалась, соответственно исследуемым группам, у 6 (7,9%) и 11 (5,6%) беременных ($p = 0,486$). Декомпенсированная плацентарная недостаточность в группе сравнения зарегистрирована в 25 (12,6%) наблюдениях, в основной группе — в 7 (9,2%; $p = 0,416$); при этом задержка роста плода (ЗРП) в основной группе регистрировалась при очень ранних преждевременных родах у 1 пациентки (16,7%), при ранних преждевременных родах — у 14 (34,1%), при преждевременных родах в 34–37 недель — у 11 (37,9%), в подгруппе А группы сравнения ЗРП не было ($p = 0,000$), в то же время в подгруппах В и С ЗРП выявлена у 1 (1,4%; $p < 0,001$) и у 5 (5,7%; $p < 0,001$) пациенток соответственно.

В подгруппе А основной группы регистрировались сроки беременности с 26 недель, более ранних сроков за время наблюдения не отмечено, средняя масса тела новорожденного

составляла $790,4 \pm 170,5$ г, рост — $33,9 \pm 4,3$ см; в подгруппе А группы сравнения средняя масса тела новорожденного была $911,9 \pm 225,9$ (р = 0,668) г, рост — $32,8 \pm 3,8$ см. В подгруппах В и С основной группы средняя масса тела новорожденного составила $1382,6 \pm 259,1$ и $1974,2 \pm 290,7$ г соответственно, рост — $40,2 \pm 3,36$ см и $42,9 \pm 1,9$ см, в группе сравнения соответствующих сроку гестации подгрупп — $1783,3 \pm 345,2$ (р = 0,356) и $2243,4 \pm 353,1$ г (р = 0,556), рост — $41,9 \pm 2,6$ и $43,8 \pm 1,7$ см.

При очень ранних преждевременных родах основной группы кесарево сечение было проведено у 2 (33,3%) пациенток, в подгруппе В — у 15 (36,6%) беременных, в подгруппе С — у 8 (27,6%). Операция кесарева сечения выполнялась у 23 (92%) женщин исключительно по акушерским показаниям и у 2 (8%) была связана с высоким уровнем вирусной нагрузки. Показаниями к операции явились: декомпенсированная плацентарная недостаточность у 7 (28%) пациенток, выпадение петель пуповины у 2 (8%) рожениц, преэклампсия — у 4 (16%) беременных, преждевременная отслойка плаценты — у 3 (12%), поперечное положение плода — у 2 (8%), рубец на матке после операции кесарева сечения — у 4 (16%), предлежание плаценты — у 1 (4%) пациентки. В группе сравнения подгруппы А кесарево сечение зарегистрировано у 14 (37,8%; р = 0,883) женщин, в подгруппе В — у 32 (43,8%; р = 0,451), в подгруппе С — у 26 (29,5%; р = 0,841). Показаниями к операции явились: ножное предлежание плода у 3 (4,2%) беременных, преэклампсия — у 8 (11,1%), рубец на матке — у 19 (26,4%), преждевременная отслойка плаценты — у 14 (19,4%), предлежание плаценты — у 3 (4,2%), декомпенсированная плацентарная недостаточность — у 25 (34,7%) женщин. Выход мекония в околоплодные воды выявлен у 24 (31,6%) рожениц основной группы, в группе сравнения — у 10 (5,1%; р < 0,001).

При оценке состояния ново-

рожденных основной группы наблюдалась следующая патология: у 26 (34,2%) младенцев регистрировалась ЗРП 1–2-й степени, у 66 (86,8%) выставлен диагноз церебральной ишемии 1–2-й степени; в группе сравнения у 6 (3,0%; р < 0,001) младенцев наблюдалась ЗРП 1–2-й степени, диагноз церебральной ишемии 1–2-й степени зарегистрирован в 171 (86,4%; р = 0,930) наблюдениях. Профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) была проведена в основной группе в подгруппе А у 4 (66,7%), в подгруппе В — у 23 (56,1%) и в подгруппе С — у 8 (27%) женщин, при этом РДС наблюдался у 4 (66,7%) детей в подгруппе А, у 2 (4,9%) в подгруппе В и не был зарегистрирован в подгруппе С. В группе сравнения профилактика РДС была проведена в подгруппе А у 15 (40,5%) младенцев, в подгруппе В — у 46 (63%), в подгруппе С — у 65 (73,9%), при этом дыхательная недостаточность наблюдалась у 31 (83,8%; р = 0,318), у 16 (22,5%; р = 0,017) и у 7 (8%; р = 0,118) в соответствующих исследованиях подгрупп. По мнению А. В. Симоновой с соавт. [10], чаще всего врожденная ВИЧ-инфекция проявляется симптомами поражения центральной нервной системы (ЦНС), лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, из оппортунистических инфекций ведущими являются грибковые поражения кожи и слизистых, пневмоцистная пневмония, из сопутствующих заболеваний — хронический вирусный гепатит С. Поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции является следствием непосредственного действия вируса на нервные клетки, а также на клетки CD4, наибольшее количество которых содержится в ЦНС.

Все новорожденные основной группы получали химиопрофилактику ВИЧ-инфекции и были переведены в педиатрический стационар в состоянии средней степени тяжести или удовлетворительном. ВИЧ-инфекция зарегистрирована лишь у 2 (2,6%) новорожденных

от матерей, которые не получали этиотропное лечение.

Выводы

Основными осложнениями гестации при ВИЧ-инфекции у женщин с преждевременными родами являются анемия (61,8%) и задержка роста плода (34,2%), в родах — выход мекония в околоплодные воды (31,6%); респираторный дистресс-синдром наблюдался у 6 (7,9%) новорожденных. Антенатальная химиопрофилактика препаратами антиретровирусной терапии является эффективным способом предупреждения ВИЧ-инфекции у новорожденных.

Список литературы

1. Годков М. А., Зотова Е. В., Хватова М. А. Социальный портрет пациента с диагнозом «ВИЧ-инфекция», установленным при добровольном обращении в кабинет анонимного обследования населения (по результатам анонимного анкетирования). Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2012; 4: 8–12.
2. Яценко Д. С. Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин, инфицированных ВИЧ-инфекцией. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015; 5 (5): 448.
3. Эпидемия ВИЧ в России в 2017 году [электронный ресурс]: электрон. статистика. 2017. URL: spid-vich-zppp.ru/statistika/epidemiya-vich-v-rossii-v-2017.html.
4. Калачева Г. А., Довгополок Е. С., Левахина Л. И., Пузырева Л. В. Анализ летальности вич-инфицированных больных в Сибирском федеральном округе. Медицинский альманах. 2017; 4 (49): 110–113.
5. Волков В. Г. Перинатальная смертность среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017; 9 (3): 98–102.
6. Яковлева О. А., Кравченко Е. Н., Куклина Л. В. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с преждевременными родами. Мать и дитя в Кузбассе. 2018; 72: 67–71.
7. Гафуров Ю. Т., Евсюков О. А., Сундуков А. В., Назаренко Т. А. Роль антиретровирусной терапии в комплексном лечении гинекологической патологии у ВИЧ-инфицированных больных. Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2013; 4: 41–44.
8. Short C. E., Taylor G. P. Antiretroviral therapy and preterm birth in HIV-infected woman. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014; 12 (3): 293–306.
9. Макаров И. О., Шемаева Т. В. Современный взгляд на ведение беременности на фоне ВИЧ-инфекции. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 6 (2): 31–34.
10. Симонова А. В., Кузменко Л. Г., Лебедева И. С., Баранова И. Д., Арзамова В. В. Хронические инфекции: инновационные идеи в области патогенеза, лечения, вакцинации. Лечащий врач. 2012; 10: 41–44.



Одномоментное родоразрешение путем кесарева сечения и репротезирование митрального клапана у первородящей 36-летней пациентки (клинический случай)

В. В. Базылев, д.м.н., врач — сердечно-сосудистый хирург, гл. врач

М. Е. Евдокимов, к.м.н., врач — анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии и реанимации

М. А. Пантюхина, врач отделения анестезиологии и реанимации

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Пенза

Momentary cesarean delivery and mitral valve prosthetics in 36-year-old primiparous patient (clinical case)

V. V. Bazylev, M. E. Evdokimov, M. A. Pantyukhina

Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

Резюме

В статье представлен клинический опыт лечения 36-летней беременной первородящей пациентки, ранее, в 25-летнем возрасте, перенесшей протезирование митрального клапана (МК) двухстворчатым механическим протезом «МедИнж № 21» (Россия). Женщина поступила в стационар на 29-й неделе беременности с клиникой декомпенсации сердечной недостаточности — отека легких на фоне дисфункции (паннуса) протеза МК. Пациентке были выполнены родоразрешение путем кесарева сечения (КС) и репротезирование МК механическим протезом МедИнж № 29. После извлечения плода (живая недоношенная девочка весом 1180 г с оценкой по шкале Апгар 7/7) с целью предотвращения послеродового маточного кровотечения на фоне предстоящей гепаринизации выполнена перевязка внутренних подвздошных артерий. Время искусственного кровообращения (ИК) составило 89 минут, ишемии миокарда (ИМ) — 64 минуты. Перфузия проводилась в нормотермическом режиме. Ранний послеоперационный период осложнился кровотечением из полости перикарда. Мать была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 17-е сутки, ребенок в связи с недоношенностью был переведен для выхаживания в специализированное неонатальное отделение и выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 30-е сутки. Детородная функция матери была сохранена.

Ключевые слова: репротезирование митрального клапана, кесарево сечение, беременность.

Summary

This clinical case report represents our experience of treatment of 36 y.o. pregnant female patient who was previously undergone mitral valve replacement as she was 25. The operation was performed with the use of two leaflet mechanical prosthesis 'MedEng No. 21' (Russia). The patient was admitted to our hospital at 29th week of gestation with the signs of heart failure and pulmonary congestion because of prosthetic valve dysfunction. Delivery was performed by Caesarean section followed by mitral valve prosthetics. In order to stop obstetric bleeding before heparin injection internal iliac arteries was ligated. Total time of extracorporeal circulation was 89 minutes, and myocardial ischemia — 64 minutes. Normothermic perfusion was performed. Mother and newborn were discharged from the hospital in a normal stable state. The childbearing ability of the mother was preserved.

Key words: mitral valve prosthetics, cesarean section, pregnancy.

Введение

Декомпенсация сердечной деятельности на фоне беременности является причиной материнской летальности, нарушений внутриутробного развития плода, самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов. В 60–70% случаев пусковым механизмом является поражение клапанного аппарата сердца вследствие ревматической болезни при наиболее частой «заинтересованности» митрального клапана. В литературе описаны случаи репротезирования митрального клапана у женщин, находящихся на разных сроках беременности с различным исходом для матери и плода [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Результат вмешательства напрямую зависит от срока гестации плода и степени компенсации состояния матери [7, 8]. Актуальной является проблема маточного кровотечения после кесарева сечения в условиях предстоящей гепаринизации. Подобные клинические

ситуации, обсуждаемые в литературе, немногочисленны, поэтому взаимный обмен опытом представляется важным.

Клинический случай

24.04.2017 *пациентка А.*, 36 лет, находящаяся на 29-й неделе беременности, была в экстренном порядке доставлена в ФГБУ «ФЦССХ» с диагнозом «хроническая ревматическая болезнь сердца. Митральный порок: стеноз митрального клапана. Состояние после операции: протезирование митрального клапана механическим протезом „МедИнж № 21“ в 2006 году. Дисфункция протеза митрального клапана (тромбоз? паннус?). Трикуспидальная недостаточность. Легочная гипертензия III ст. ХСН II. Б — III ст., ФК IV. Беременность 29–30 недель. Угроза преждевременных родов. Анемия».

Из анамнеза: в возрасте 25 лет выполнялось протезирование митрального клапана механическим протезом «МедИнж № 21» (Россия) в связи с ревматической болезнью, стенозом митрального клапана. Длительно принимала фенилин. В июне 2016 года имел место 3-недельный перерыв в приеме антикоагулянтов, после чего пациентка перешла на прием варфарина. Беременность наступила в октябре 2016 года.

Во время беременности в женской консультации не наблюдалась. Продолжала бесконтрольно принимать варфарин с постепенным произвольным снижением дозы до полной отмены в январе 2017 года, что соответствовало 16-й неделе беременности. С апреля 2017 года начала отмечать ухудшение состояния: появилась и прогрессировала одышка, снизилась толерантность вплоть до непереносимости физической нагрузки. Длительно не обращалась за медицинской помощью. При обращении в стационар по месту жительства была предположена и подтверждена дисфункция протеза митрального клапана. Для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения женщина переведена в нашу клинику и госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

При поступлении: рост 157 см, вес 45 кг. Цианоз губ, акроцианоз, отеки голеней и стоп. Дыхание с жестким оттенком, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, тоны сердца приглушены, ритм правильный, интенсивный диастолический шум на верхушке, непостоянный щелчок открытия МК, звучание протеза МК нечеткое. SatO₂ 98% на фоне ингаляции увлажненного кислорода, ЧСС 130 уд./мин. По данным трансторакальной Эхо-КГ: КДО 97 мл, КСР 29 мм, КСО 31 мл, ФВ 58%. МК: вероятно, одностворчатый протез подвижность запирающего элемента ограничена (паннус?), регургитация 0–1; Gmax 60–62 мм рт. ст, Аок: градиент максимальный 12 мм рт. ст, регургитация 1 ст., ЛП: 50/50/57 мм, ТК: градиент 41 мм рт. ст, регургитация 1 ст., СДЛА 55/39 мм рт. ст. при системном АД 92/54 мм рт. ст. Двухсторонний гидроторакс: слева до 150 мл, справа 300 мл. Произведена пункция плевральных полостей с обеих сторон, получено 500 мл серозной жидкости справа и 400 мл слева. Назначена терапия: глюкокортикоиды (ГК), сульфат магния, низкомолекулярный гепарин (фраксипарин), диуретики, препараты дигиталиса. Консультирована акушером-гинекологом. УЗИ плода: ЧСС 162 уд./мин. Плод соответствует 29–30 неделям беременности, тазовое предлежание. Решено стабилизировать состояние пациентки и принять решение о единовременном родоразрешении путем кесарева сечения и репротезировании митрального клапана. К концу первых суток пребывания в стационаре отмечено ухудшение состояния. Наросла одышка, SatO₂ снизилась до 86–88% на фоне ингаляции увлажненного кислорода, появилось кровохаркание, клиника интерстициального отека легких, подтвержденная рентгенологически. Субъективно пациентка отметила, что шевеление плода стало более редким, аускультативно отмечалось снижение частоты ЧСС плода до 102 уд./мин. На тран-

сторакальной Эхо-КГ выявлено увеличение градиента на МК до 68–70 мм рт. ст. Учитывая клиническую картину дисфункции протезированного митрального клапана у беременной со сроком гестации 29–30 недель, данные обследования, принято решение о проведении родоразрешения путем кесарева сечения по жизненным показаниям и репротезировании митрального клапана. EuroSCORE 1–13 баллов / 45,04%. Пациентка была проинформирована о высоком риске гибели плода и вероятных осложнений со стороны репродуктивных органов (возможной ампутацией матки), срочно доставлена в операционную, где было продолжено мониторирование витальных функций: пятиканальный мониторинг ЭКГ с контролем сегмента ST, пульсоксиметрия, инвазивная монотрия АД, мониторинг церебральной оксигенации аппаратом INVOS (США).

Введение в анестезию проводилось кетаминем в дозе 1 мг/кг, после введения листенона 1 мг/кг была выполнена интубация трахеи, пациентка переведена на ИВЛ в режиме управления по объему, с фракцией O₂ во вдыхаемой воздушной смеси 70%. Параметры ИВЛ корректировались с учетом показателей газов артериальной крови с поддержанием нормокапнии и умеренной гипероксигенации.

Первым этапом бригадой гинекологов были выполнены ниже-срединная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем сегменте матки. На 3-й минуте извлечена живая недоношенная девочка весом 1180 г с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов, которой потребовались интубация трахеи и перевод на ИВЛ. Ребенок был передан бригаде неонатологов и переведен для выхаживания в специализированный стационар. После извлечения плода введен фентанил в дозе 3 мкг/кг, рокурония бромид 1 мг/кг, начата инфузия окситоцина в дозе 20 МЕ, растворенного в 500 мл 0,9%-ного NaCl, также гинекологами введено 5 МЕ окситоцина в толщу миометрия. Далее анестезия поддерживалась внутривенным введением фентанила до общей дозы 20–25 мкг/кг и ингаляцией севофлурана 1,0–2,0% об.

С целью профилактики маточного кровотечения перед предстоящей системной гепаринизацией выполнена перевязка внутренних подвздошных артерий. Учитывая, что вмешательство на сердце носило повторный характер, было выполнено периферическое подключение аппарата искусственного кровообращения (АИК). С этой целью параллельно с закрытием лапаротомной раны бригадой кардиохирургов выделены и канюлированы бедренная артерия (БА) и бедренная вена (БВ) справа. Далее выполнены продольная стернотомия, кардиализ, выделены аорта, правые отделы сердца, верхняя полая вена (ВПВ), нижняя полая вена (НПВ), ВПВ канюлирована. На фоне гепаринизации (АСТ 648 с) начато ИК по схеме: бедренная артерия — бедренная вена, ВПВ. Искусственное кровообращение осуществлялось на аппарате HL-20 (MAQUET, Германия) с коэффициентом перфузии 2,8–3,0 л/мин./м² в нормотермическом режиме (температура венозной крови 36,6–36,7 °С). Среднее перфузионное давление поддерживалось между

60 и 70 мм рт. ст. После наложения зажима на аорту анеградная фармакохолодовая кристаллоидная кардиоплегия, НТК-раствором в корень аорты. Вскрыто левое предсердие. Извлечен двухстворчатый механический протез «МедИнж № 21» (Россия). Подвижность запирающего элемента протеза была блокирована паннусом, который располагался также и на желудочковой поверхности протеза. Выполнено репротезирование МК механическим протезом «МедИнж № 29» (Россия). Проводилась гемо- и плазматрансфузия. По данным транспищеводной Эхо-КГ, перед вмешательством на МК градиент максимальный — 68–70 мм рт. ст, подвижность запирающего элемента блокирована паннусом; после вмешательства градиент максимальный — 8 мм рт. ст, подвижность запирающих элементов соответствует норме. Время ИК — 89 мин., ИМ — 64 мин. Внешний вид пораженного паннусом протеза митрального клапана показан на рис.

После окончания операции на фоне инфузии окситоцина пациентка была переведена в ОРИТ. ИВЛ продолжалась 19 часов. Продолжительность ИВЛ связана с возникшей через 8 часов после операции необходимостью выполнения рестернотомии по поводу кровотечения из полости перикарда.

В послеоперационном периоде назначено: антибактериальная терапия (меронем 3 г в сутки, метронидазол 100 мл три раза в сутки); антикоагулянты (варфарин, фраксипарин); минимальная инфузионная терапия; ведение в отрицательном балансе минимум 500 мл; мероприятия, направленные на профилактику пареза кишечника; мониторинг, контроль за состоянием родовых путей. Для подавления лактации применялся бромкриптин в дозе 2,5 мг в сутки. Послеоперационный период протекал без воспалительных изменений полости матки и кишечной недостаточности. На 6-е сутки пациентка была переведена из ОРИТ, на 17-е сутки выписана из стационара.

Выхаживание недоношенного новорожденного ребенка проводилось в специализированном неонатальном отделении детской областной клинической больницы. Ребенок был выписан на 30-е сутки.

Обсуждение

От 2 до 4% беременных страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы [9]. Беременность сопровождается выраженными изменениями в показателях гемостаза в сторону гиперкоагуляции на фоне снижения естественной антикоагулянтной активности [10, 11]. Наиболее значительным является угнетение фибринолиза во II и особенно III триместре беременности, что является основной причиной сдвига в сторону гиперкоагуляции и формирования предтромботического состояния [12].

У беременных с заболеваниями сердца и его низкими функциональными резервами беременность в 25% случаев провоцирует декомпенсацию и снижает ответ на медикаментозную терапию, а при отсутствии лече-

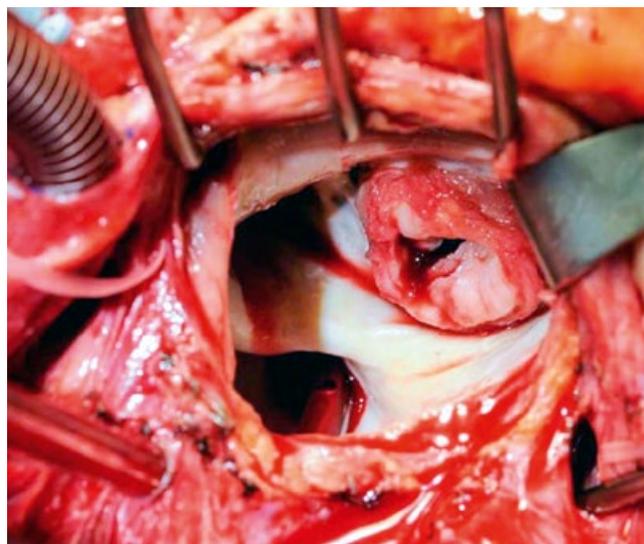


Рисунок. Внешний вид пораженного паннусом протеза митрального клапана.

ния является причиной материнской летальности в 15% случаев и в 12% — причиной выкидышей, нарушений развития плода и преждевременных родов [13]. В 60–70% случаев пусковым моментом является поражение клапанного аппарата сердца вследствие ревматической болезни, при наиболее частом поражении митрального клапана [14].

Особая группа — беременные с протезированными клапанами сердца. Среди пациенток, имеющих в анамнезе протезирование биологическими клапанами, показатели материнской и фетальной летальности, по данным Salazar, не отличаются от таковых в популяции [15, 16, 17]. Использование биологических протезов у нерожавших женщин дает возможность вынашивать беременность без применения антикоагулянтов, в частности кумаринов, проникающих через фетоплацентарный барьер (ФПБ) и вызывающих у плода синдром варфариновой эмбриопатии [18]. Использование механических клапанов влечет за собой необходимость применения антикоагулянтов, бесконтрольный прием которых чреват высоким риском тромбозомболических осложнений или, как в нашем случае, развитием дисфункции уже имплантированного протеза МК [19].

Материнская смертность у беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и перенесших кардиохирургические операции, по данным литературы, составляет от 1 до 5% [20]. Фетальная летальность колеблется от 16 до 33% и связана со сроком гестации плода [21]. Смертность новорожденных достигает до 90% при рождении в срок до 25 недель и снижается до 15% и менее после 30 недель, а после 32 недель соответствует среднему показателю в популяции [22, 23].

К сожалению, не все описанные в литературе случаи у беременных женщин, нуждающихся в повторном протезировании клапанов сердца, имеют благоприятный исход [1, 2, 3, 4, 5, 24, 25]. Неблагоприятные исходы обусловлены тем, что пациентки попадают в кардио-

хирургический стационар, имея развернутую клинику тромбозомболических, септических осложнений на фоне крайней степени декомпенсации сердечной деятельности. Причиной тяжести их состояния являются бесконтрольный прием антикоагулянтов и собственная недооценка возможных осложнений.

Учитывая, что с данной категорией пациенток провести клинические исследования не представляется возможным, обмен опытом является незаменимым, своевременное принятие тактически верных решений — определяющим, а ведение таких пациенток — серьезным испытанием для кардиохирургов, анестезиологов, реаниматологов, гинекологов.

Список литературы

1. Antunes M., Myer I., Santos L. Thrombosis of mitral valve prosthesis in pregnancy: management by simultaneous caesarean section and mitral valve replacement. Case report. *Br J Obstet. Gynaecol.* 1984; 91 (7): 716–8.
2. Oles D., Beryssa R., Campbell K., Bhatti M. A. Emergency redo mitral valve replacement in a 27-year-old pregnant female with a clotted prosthetic mitral valve, preoperative fetal demise and postoperative ventricular assist device: a case report. *Perfusion.* 2001; 16: 159–164.
3. Mohan P., Jeejib R., Bewsherb M., Odoma N. et al. Emergency redo mitral valve replacement and caesarean section in a patient with previous atrioventricular septal defect repair in childhood. Case report. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 8: 164–165.
4. Sharma J., Nigam M., Tempe A., Gupta S. Cesarean section and reoperative mitral valve replacement for thrombosis of a mechanical valve in a 32-week parturient. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2003; 82 (1): 89–90.
5. Elassy S., Elmidany A., Elbawab H. Urgent cardiac surgery during pregnancy: a continuous challenge. *Annals of Thoracic Surgery.* 2014; 97 (5): 1624–1629.
6. Benlammkaddem S., Berdai A., Labib S., Harandou M. A Historic Case of Cardiac Surgery in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2016.
7. Altinsoy H., Alatas O., Colak S., Atalay H., Dogan O. Pregnancy-Related Cardiovascular Complications: Case Presentation and Review of Literature. *Heart. Surg. Forum.* 2016; 19 (5): 248–54. DOI: 10.1532/hsf.1654.
8. Mahli A., Izdes S., Coskun D. Cardiac operations during pregnancy: review of factors influencing fetal outcome. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 1622–1626.
9. Celiento M., Levantino M., Cela V., Cion R., Guarracino F., Bortolot U. Management of Prosthetic Thrombosis During Pregnancy: Importance of a Multidisciplinary Approach. *J Heart Valve Dis* 2015; 24 (3): 376–378.
10. Cerneca F., Ricci G., Someone R. et al. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1997; 73: 31–32.
11. Bremme B. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin. Haematol* 2003; 16: 153–68.
12. Paidas M. J. Protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb. Haemost.* 2005; 3: 497–501.
13. Davies G., Herbert J., et al. Congenital heart disease in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol.* 2007; 23: 409–14.
14. Steven W. M., Duncan A., Chase V. A., Marcel R., Meyers T., Wood R. Cardiopulmonary bypass and mitral valve replacement during pregnancy. *Perfusion.* 2005; 20: 359–368.
15. Salazar E., Espinola N., Roman L., Casanova J. et al. Effect of pregnancy on the duration of bovine Pericardial bioprostheses. *Am. Heart. J.* 1999; 137: 714–20.
16. Abbas A., Lester S. J., Connolly H. et al. Pregnancy and the cardiovascular system. *Int. J. Cardiol.* 2005; 98: 179–189.
17. Jamieson W., Miller D., Akins C., Munro A., Glower D., Moore K. et al. Pregnancy and bioprostheses: influence on structural valve deterioration. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60: 282–287.
18. Macina C., Orest S., Schardein L. Warfarin. *Human Developmental Toxicants.* Boca Raton: CRC Taylor & Francis. 2007; 193–194.
19. Vitale N., De Santo L. S., De Feo M., Fellice A., Tedesco N., Catrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999; 33: 1637–1641.
20. Chandrasekhar S., Cook C., Collard C. Cardiac surgery in the parturient. *Anesthesia & Analgesia.* 2009; 108 (3): 777–786.
21. Mahli A., Izdes S., Coskun D. et al. Cardiac operations during pregnancy: review of factors influencing fetal outcome. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 1622–1626.
22. Birincioglu C., Unal E., Çelik I. et al., Surgery for rheumatic valve disease in pregnancy: what about the newborn? *Heart Lung and Circulation.* 2014; 23: 63–67.
23. Copper R. L., Goldenberg R. L., Creasy R. K. et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168: 78–84.
24. Ahmet M., Sevallzdes M. et al. Cardiac operations during pregnancy: Review of Factors Influencing fetal outcome. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 1622–1626.
25. Hosseini S, Kashfi F, Samiei N, Khamoushi A, Ghavidel AA, Yazdaniyan F, Mirmesdagh Y, Mestres CA. Feto-maternal outcomes of urgent open-heart surgery during pregnancy. *J Heart Valve Dis.* 2015; 24 (2): 253–259.

Для цитирования. Базылев В. В., Евдокимов М. Е., Пантюхина М. А. Одномоментное родоразрешение путем кесарева сечения и репротезирование митрального клапана у первородящей 36-летней пациентки (клинический случай) // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 3. — 25 (400). — С. 49–52



В России зарегистрирован препарат для лечения раннего HER2-положительного рака молочной железы

Министерство здравоохранения РФ одобрило новое показание к применению препарата трастузумабэманзин.

В клинических исследованиях препарат вдвое снизил риск рецидива при адьювантной терапии пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы и инвазивной остаточной опухолью после неoadьювантной терапии таксаном и трастузумабом.

Компания «Рош» сообщает о регистрации в России нового показания к применению трастузумабэманзина (торговое наименование Кадсила®). Препарат может быть назначен в качестве адьювантной терапии пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы и инвазивной остаточной опухолью после неoadьювантной терапии таксаном и трастузумабом. Обновленная инструкция по применению трастузумабэманзина одобрена Министерством здравоохранения РФ и опубликована на портале Государственного реестра лекарственных средств[1].

Новое показание основано на результатах исследования III фазы KATHERINE, которое показало, что трастузумабэманзинна 50% снижает риск рецидива инвазивной злокачественной опу-

холи молочной железы или смерти от любой причины по сравнению с адьювантной терапией трастузумабом у пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы с инвазивной остаточной опухолью после неoadьювантной терапии таксаном и трастузумабом[2].

По данным трехлетнего наблюдения в исследовании, у 88,3% пациентов, получавших трастузумабэманзин, не было рецидива рака молочной железы по сравнению с 77% пациентов, получавших трастузумаб. Абсолютное улучшение составило 11,3%[3]. Прогноз у пациентов, имеющих остаточную опухоль после проведенной неoadьювантной терапии, хуже, чем у пациентов, достигших полного патоморфоза[4],[5].

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кадсила®. Государственный реестр лекарственных средств, <https://grs.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Доступ: 15.08.2019 г.
2. Minckwitz G, et al. *N Engl J Med.* 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1814017.
3. Там же.
4. Cortazar P, et al. *Lancet.* 2014;384(9938):164–72.
5. Gianni L, et al. *Lancet.* 2016;17(6):791–800.



VI ОБЩЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ МОСКВА, «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ» 14-16 НОЯБРЯ 2019 ГОДА



В программе

- Инфекционная безопасность акушерского стационара. От мытья рук к клининговым технологиям.
- ИППП: чаще, чем мы думаем. Как реально обстоят дела с заболеваемостью? Статистика как основа для практических решений.
- Почему происходят инфекционные вспышки в неонатальных отделениях?
- Профилактика как комплекс мероприятий и «экзамен на профессиональную состоятельность» организаторов здравоохранения.
- Антибиотикотерапия и антибиотикопрофилактика: что во вред и что на пользу?
- Коррекция микрофлоры во время беременности: ошибки и их последствия. Обследование и лечение пациенток с вагинальными выделениями в период беременности: взгляд акушера-гинеколога и клинического фармаколога.
- ВПЧ-инфекция без неоплазии у беременной: что нужно предпринимать? Очередность действий врача. CIN I-II во время гестации: обсуждаем российский и международный опыт.
- Восстановление влагалищной лактофлоры: современные методы, и не только медикаментозные.
- Внутриутробные инфекции: достоверные критерии, реальный прогноз.
- ОРВИ: от рациональной диагностики к эффективной терапии. Что можно и чего нельзя беременным.
- Биоплёнки, бактериальный вагиноз и вагинальные инфекции: новая идеология внедряется в практику.
- Замершая беременность: почему кюретка — под запретом?
- Инфицирование околоплодных вод: вопросов больше, чем ответов. Нестерильность здорового плода — новая реальность. Когда нужно вмешиваться?
- Вагинальные инфекции в постменопаузе: без чего их невозможно вылечить?
- От этиологического разнообразия к новым лечебным подходам. Противоспаечная терапия при острых ВЗОМТ — имеет ли технология право на жизнь?
- Адекватная противомикробная терапия острых ВЗОМТ: условия выбора. Почему их нельзя лечить изолированно одним антибиотиком?
- Обзор и обсуждения клинических рекомендаций «Септические осложнения в акушерстве» (2017).
И многое-многое другое...



+7 (499) 346 3902

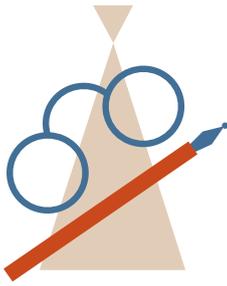
info@praesens.ru

praesens.ru

vk.com/praesens

facebook.com/stpraesens

instagram.com/statuspraesens



Общероссийская научно-практическая конференция для акушеров-гинекологов

26–27 ноября 2019, Санкт-Петербург

Оттовские чтения

В программе

- Акушерство и гинекология XXI века: тенденции и цели.
- Профилактика репродуктивных потерь: что можно сделать заранее?
- Ранняя диагностика РШМ: будущее за молекулярными маркерами?
- Назначение эстрогенов: персонализированный подход. Скрининговый поиск с использованием клеточных технологий.
- Ранняя диагностика преэклампсии и гестационного сахарного диабета: микроРНК в крови беременной как биомаркеры неблагоприятных перинатальных исходов.
- Группы повышенного риска: рациональная стратегия ведения беременности. Прогнозирование и профилактика перинатальных осложнений.
- Рубец на матке после кесарева сечения: прогнозирование родов через естественные родовые пути.
- Генетическая карта репродуктивного здоровья.
- Алгоритм обследования супружеских пар с неясным генезом бесплодия, неудачами ЭКО и невынашиванием беременности.
- Перспективы наступления беременности в программах ЭКО: оценка качества ооцитов, сперматозоидов и эмбрионов.
- Бактериальные биоплёнки: роль сообществ условно-патогенных микроорганизмов в развитии хронических заболеваний женских половых органов.
- Кисспептины – новое семейство регуляторных пептидов: роль в развитии нарушений репродуктивной системы.
- Онкологические риски и МГТ – стóит ли бояться?

Место проведения: НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта
(ул. Менделеевская линия, д. 3)



МАРС

StatusPraesens
profmedia

SP spnavigator

ОТТА



+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru

praesens

stpraesens

statuspraesens



6–8 февраля
Санкт-Петербург



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

Отель «Санкт-Петербург»

КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ для акушеров-гинекологов

2020



5–8 сентября
Сочи

XIII Общероссийский семинар научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»
XI Всероссийская научно-практическая конференция и выставка
«ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»
Зимний театр и гранд-отель «Жемчужина»

12–14 марта
Москва



V Общероссийский семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ, ВЕСЕННИЕ ЧТЕНИЯ»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

ФЕВРАЛЬ

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

МАРТ

Пн	2	9	16	23	30
Вт	3	10	17	24	31
Ср	4	11	18	25	
Чт	5	12	19	26	
Пт	6	13	20	27	
Сб	7	14	21	28	
Вс	8	15	22	29	

АПРЕЛЬ

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

МАЙ

Пн	4	11	18	25
Вт	5	12	19	26
Ср	6	13	20	27
Чт	7	14	21	28
Пт	8	15	22	29
Сб	9	16	23	30
Вс	10	17	24	31

СЕНТЯБРЬ

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

ОКТАБРЬ

Пн	5	12	19	26	
Вт	6	13	20	27	
Ср	7	14	21	28	
Чт	1	8	15	22	29
Пт	2	9	16	23	30
Сб	3	10	17	24	31
Вс	4	11	18	25	

НОЯБРЬ

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



Даты и место проведения уточняйте на сайте praesens.ru

23–25 апреля
Москва



VII Междисциплинарный форум
«МЕДИЦИНА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»
IV Национальный конгресс
«ОНКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ: ОТ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ К ЭФФЕКТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ»

«AZIMUT Отель Олимпик Москва»



15–17 октября
Москва

VI Междисциплинарный форум с международным участием
«ШЕЙКА МАТКИ И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ. ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»



29–31 октября
Санкт-Петербург

II Общероссийская научно-практическая конференция для акушеров-гинекологов
«ОТТОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

21–23 мая
Новосибирск



V Общероссийский научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: СИБИРСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Дворец культуры железнодорожников



12–14 ноября
Казань

VII Общероссийский семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: КАЗАНСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Korston Club Hotel Kazan

+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru

vk.com/praesens

facebook.com/stpraesens

instagram.com/statuspraesens

StatusPraesens profimedia

SP spnavigator

МАРС

РУДН



КОЛО ЭНДО ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Российский научно-практический конгресс ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

ОРГАНИЗАТОРЫ

- › ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
- › Ассоциация гинекологов-эндокринологов России
- › Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

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

Подробнее на сайте www.mediexpo.ru

КОНТАКТЫ

- › Руководитель конгресса.
Заявка на устный доклад
Галина Евгеньевна Чернуха
c-galina1@yandex.ru
- › Регистрация участников
Николай Скибин
reg@mediexpo.ru
+7 (929) 646-51-66
- › Менеджер проекта
Светлана Ранская
svetlana@mediexpo.ru
+7 (926) 610-23-74
- › Аккредитация СМИ
Савинская Ирина
pr@mediexpo.ru
+7 (926) 611-23-59

VI Общероссийская конференция
с международным участием

6–8 февраля 2020 года
Санкт-Петербург



ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству

В научной программе

Общие вопросы

- Новый статус клинических рекомендаций в переходный период 2019–2021 годов.
- Постантибиотиковая эра: что нас ожидает в ближайшем будущем?
- Ранняя выписка из родильного дома: модно или необходимо?
- Критерии назначения антибиотиков — что мы лечим?
- «Не по инструкции»: off-label в педиатрии и неонатологии.

Для неонатологов

- Критерии живорождения. Что главное — вес или срок гестации?
- Внутриутробное инфицирование: каковы критерии постановки диагноза?
- Неонатальный шок: что нового в диагностике и лечении?
- Внутригоспитальная транспортировка: вопрос первостепенной важности.
- Поздний недоношенный: почему нельзя относиться как к «почти здоровому»?
- Ребёнок, родившийся со ЗВУР. Может ли стандартизация фетометрии кардинально решить проблему?
- Профилактическая антибиотикотерапия — когда имеет смысл?
- Неонатальные судороги: дифференцированный диагноз — индивидуализированное лечение.

А также школы, мастер-классы, дискуссии,
круглые столы и многое другое...

+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru

Место проведения

Отель «Санкт-Петербург»
(Пироговская набережная, д. 5/2)

Для педиатров

- Новорождённый выписан из роддома. Что изменилось в правилах патронажа?
- Корь: новый вызов российскому здравоохранению.
- Синдром внезапной детской смерти: сравнение российских и мировых рекомендаций.
- Почему дети не едят? «Разбор полётов» с ведущим экспертом.
- Инфекции мочевых путей у детей: обзор клинических рекомендаций.
- Ранний детский аутизм. Что нужно знать о нём педиатру?
- Поликлиническая пульмонология. Освежающий курс профессорских лекций.
- Пищевая аллергия как бич современной педиатрии: что предпринять?
- Ожирение у детей как болезнь цивилизации.



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (800 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» — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- Спецвыпуски:** «Ревматология в общей врачебной практике», «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	<p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа)</p> <p>7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p>Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год</p> <p>(наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>
Квитанция	<p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа)</p> <p>7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p>Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год</p> <p>(наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>

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.ta@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

Силует®

низкодозированный комбинированный
оральный контрацептив

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



ВСЕГДА В ДВИЖЕНИИ

Постоянный контроль цикла

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

* Инструкция по медицинскому применению препарата Силует®



ГЕДЕОН РИХТЕР

Реклама

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.