

CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №6, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ WOMAN'S HEALTH

Психологический стресс и нарушения менструального цикла. Причины и последствия

Беременность: прегравидарная подготовка и профилактика возможных осложнений

Инфекционно-воспалительные заболевания в практике акушера-гинеколога

Менопауза: основные проблемы, прогнозирование, диагностика и рациональная помощь

Тазовая боль. Причины. Дифференцированный подход. Лекарственная терапия

Гормональная контрацепция. Алгоритм действий и выбор врача

Урогинекологические проблемы. Как помочь?

Экстрагенитальные заболевания. Рациональная тактика и профилактика

Клиническая фармакология для клинициста: вопросы лекарственной безопасности

CONSILIUM MEDICUM

2016 г., Том 18, №6
2016, VOL. 18, NO. 6

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hrmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2016 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 123592, Москва,
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А

Телефон/факс:
+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

Исполнительный директор:
Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая
редакция

**ММА «МедиаМедика»
ММА «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

**Менеджер по работе с ключевыми
клиентами:** Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аронов Д.М.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Гельфанд Б.Р.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Захарова И.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Маев И.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Поддубная И.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Прилепская В.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Смуглевич А.Б.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Чазова И.Е.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Шестакова М.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

EDITORIAL BOARD

David M. Aronov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Boris R. Gelfand,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Irina N. Zakharova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Igor V. Maev,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Irina V. Poddubnaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Vera N. Prilepskaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Anatoly B. Smulevich,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Irina E. Chazova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Marina V. Shestakova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantcev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaja, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L.Nikitina, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шуматова Т.А., профессор, д.м.н. (Владивосток)
Tatyana A. Shumatova, MD, PhD (Vladivostok, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. VizeI, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirow, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Копкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Petunina N.A. prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Стресс-зависимые нарушения менструального цикла

Б.А.Волель, А.А.Рагимова, Д.И.Бурчаков, М.Н.Бурчакова, И.В.Кузнецова 8

Негормональная коррекция вазомоторных симптомов в пери- и постменопаузе

С.А.Леваков, Е.И.Боровкова 14

Прогнозирование остеопоротических изменений у женщин в периоде менопаузального перехода

И.С.Захаров, Г.А.Ушакова, Г.И.Колпинский 20

Эффективность и безопасность применения альфакальцидола в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений в постменопаузальном периоде (обзор литературы)

Т.Ю.Пестрикова, Т.В.Ячинская 24

ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Терапия изжоги беременных: фокус на альгинаты

Д.И.Трухан, И.А.Гришечкина 29

Прегравидарная подготовка женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией

Т.Ю.Пестрикова, Ю.О.Панфилова 35

Влияние туберкулеза на течение беременности и развитие плода

Е.Н.Кравченко, Л.В.Пузырева, А.В.Мордык, Г.А.Валеева, Л.В.Куклина 38

Йододефицитные состояния во время беременности

Ф.М.Абдулхабирова 43

КОНТРАЦЕПЦИЯ

Гормональная контрацепция: эволюция или революция?

46

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Неалкогольная жировая болезнь печени у пациенток с синдромом поликистозных яичников

Ю.Б.Успенская, И.В.Кузнецова, Э.Р.Веджижева 52

Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа

М.П.Костинов, Е.А.Хромова, А.А.Сависько, А.М.Костинова 59

Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез. Современный подход к профилактике и лечению

Д.М.Магометханова, З.С.Зайдиева, Г.С.Богданова 63

Характеристика отдельных параметров адаптационных изменений на фоне применения гормональной контрацепции

Т.Ю.Пестрикова, В.А.Пруд 67

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Спаечная болезнь органов малого таза: современные возможности профилактики

И.С.Захаров, Г.А.Ушакова, Т.Н.Демьянова, С.Н.Болотова, Л.Е.Фетищева, Л.Н.Петрич, Г.Х.Додонова 71

Боль в молочной железе: дифференцированный подход к ведению пациенток

С.А.Леваков, Е.И.Боровкова 74

Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противоспаечной активности

И.А.Лапина, Л.А.Озолина, Ю.Э.Доброхотова, Н.И.Насырова, Л.И.Патрушев, М.В.Гаврилов 77

Тазовые боли у женщин: вопросы диагностики и лечения

Е.Л.Яроцкая 82

Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета

А.Е.Шульженко, Р.В.Шубелко, И.Н.Зуйкова 87

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

Пролапс гениталий и недержание мочи: возможности терапии

Ю.Э.Доброхотова 94

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка онкологической безопасности препарата Магнерот на модели карциномы легких

Л.В.Адамян, О.А.Громова, О.Н.Грачева, А.Г.Калачева, И.Ю.Торшин, М.В.Филимонова 98

ОБМЕН ОПЫТОМ

Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки

Н.А.Татарова, Е.А.Пустынная, Е.В.Жигалова 103

Contents

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY

Stress-related menstrual disorders

B.A.Volel, A.A.Ragimova, D.I.Burchakov, M.N.Burchakova, I.V.Kuznetsova 8

Non-hormonal correction of vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women

S.A.Levakov, E.I.Borovkova 14

Prediction of osteoporotic changes in women during the menopausal transition

I.S.Zakharov, G.A.Ushakova, G.I.Kolpinskiy 20

Efficacy and safety of alphacalcidol for treatment of deficient states and functional impairments in postmenopausal women (literature review)

T.Yu.Pestrikova, T.V.Yachinskaya 24

PREGNANCY PATHOLOGY

Heartburn pregnant therapy: focus on alginate

D.I.Trukhan, I.A.Grishechkina 29

Pregavid training for women with chronic cervicitis associated with HPV infection

T.Yu.Pestrikova, Yu.O.Panfilova 35

The influence of a tuberculosis infection on pregnancy and fetal development

E.N.Kravchenko, L.V.Puzyreva, A.V.Mordyk, G.A.Valeeva, L.V.Kuklina 38

Iodine deficiency during pregnancy

F.M.Abdulkhabirova 43

CONTRACEPTION

Hormonal contraception: evolution or revolution?

46

REAL CLINICAL PRACTICE

Nonalcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome

Yu.B.Uspenskaya, I.V.Kuznetsova, E.R.Vedzizheva 52

Features of the immune system functioning during physiological pregnancy and their relationship with vaccination against influenza

M.P.Kostinov, E.A.Khromova, A.A.Savisko, A.M.Kostinova 59

Fibrocystic disease of the breast. The modern approach to prevention and treatment

D.M.Magometkhanova, Z.S.Zaydieva, G.S.Bogdanova 63

Characteristics of the individual parameters of adaptive changes during treatment with hormonal contraception

T.Yu.Pestrikova, V.A.Prud 67

RATIONAL PHARMACOTHERAPY AND PREVENTION

Adhesive disease of the pelvic organs: modern prevention opportunities

I.S.Zakharov, G.A.Ushakova, T.N.Demyanova, S.N.Bolotova, L.E.Fetischeva, L.N.Petrich, G.H.Dodonova 71

The modern concept of mastodynia

S.A.Levakov, E.I.Borovkova 74

The treatment of endometriosis. Pharmacological aspects of anti-adhesive activity

I.A.Lapina, L.A.Ozolinya, Yu.E.Dobrokhotova, N.I.Nasyrova, L.I.Patrushev, M.V.Gavrilov 77

Pelvic pain in women: diagnosis and treatment issues

E.L.Yarotskaya 82

Recurrent mixed urogenital infections in women: correction strategy of mucosal immunity

A.E.Shulzhenko, R.V.Shchubelko, I.N.Zuykova 87

UROGYNECOLOGY

Genital prolapse and urinary incontinence: therapy options

Yu.E.Dobrokhotova 94

ORIGINAL RESEARCH

Evaluation of oncological safety of Magnerot on a model of lung carcinoma

L.V.Adamyant, O.A.Gromova, O.N.Gracheva, A.G.Kalacheva, I.Yu.Torshin, M.V.Filimonova 98

EXPERIENCE EXCHANGE

Efficiency of assisted reproductive technology in patients with infectious, inflammatory and dysplastic cervical disease

N.A.Tatarova, E.A.Pustynnaya, E.V.Zhigalova 103

Стресс-зависимые нарушения менструального цикла

Б.А.Волель^{1,2}, А.А.Рагимова¹, Д.И.Бурчаков^{✉1}, М.Н.Бурчакова³, И.В.Кузнецова¹

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБНУ Научный центр психического здоровья. 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34;

³АНО ВО Московский гуманитарный университет. 111395, Россия, Москва, ул. Юности, д. 5

В статье представлен систематический анализ литературных данных по проблеме нарушений менструального цикла, возникающих в результате психологического стресса. Обобщены данные зарубежных и отечественных публикаций последних 15 лет, проиндексированных в системе цитирования PubMed. Описаны современные теории механизма развития нарушений менструального цикла психогенного происхождения. Описаны особенности нарушений менструального цикла, развивающихся в результате действия психологического стресса. Проанализированы данные исследований, демонстрирующих отличия стрессовой чувствительности и особенности структуры личности у женщин, отвечающих нарушением менструальной функции на стресс. Описаны методы нефармакологического психотерапевтического лечения.

Ключевые слова: нарушения менструального цикла, ановуляция, аменорея, стресс, тревожность, депрессия.

✉dr.burchakov@yandex.ru

Для цитирования: Волель Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И. и др. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 8–13.

Stress-related menstrual disorders

B.A.Volel^{1,2}, A.A.Ragimova¹, D.I.Burchakov^{✉1}, M.N.Burchakova³, I.V.Kuznetsova¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²Mental Health Research Center. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe shosse, d. 34

³111395, Russian Federation, Moscow, ul. Lunosti, d. 5

In this systematic review of scientific literature on stress-related menstrual disorders we summarize the results presented in papers, published in course of last 15 years and indexed in PubMed. We describe contemporary theories considering the mechanism of psychogenic menstrual disorders development and review their specific features. We identify certain characteristics of sensitivity to stress and personality traits in women, reacting on stress with menstrual disorder. We also describe certain non-pharmacologic psychotherapeutic approaches to the management of these disorders.

Key words: menstrual disorders, anovulation, amenorrhea, stress, anxiety, depression.

✉dr.burchakov@yandex.ru

For citation: Volel B.A., Ragimova A.A., Burchakov D.I. et al. Stress-related menstrual disorders. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 8–13.

Стресс-зависимые нарушения менструального цикла (СНМЦ) представляют собой группу заболеваний/состояний, возникающих в результате стрессогенного воздействия и связанных с нарушением ритма менструаций или симптомами, ассоциированными с менструальным циклом. Палитра СНМЦ весьма разнообразна, но в фокусе внимания исследователей традиционно оказываются нарушения ритма менструаций – главным образом, вторичная аменорея (отсутствие менструаций в течение 3 мес и более при условии исходно регулярного менструального цикла), которая встречается у 3–5% женщин фертильного возраста [1, 2]. Первичная стрессогенная аменорея составляет всего 3% от всех случаев функциональной гипоталамической аменореи [3].

Стрессовые факторы, ассоциированные с нарушениями менструального цикла, необязательно носят объективно катастрофический характер (угроза жизни, тюремное заключение и пр.). Дистресс может быть связан и с субъективно значимыми (психогенными/кататимными) факторами, относящимися к повседневной производственной/учебной или семейной жизни (экзаменационная сессия, межличностные конфликты, изменения привычных условий жизни – длительные командировки и пр.) [4]. Поскольку такого рода стрессоры сопровождают нашу повседневную жизнь, высокая частота менструальных расстройств психогенного происхождения не удивляет.

Сбои менструального ритма, вызванные эмотивными факторами, значительно чаще встречаются у подростков и молодых женщин до 25 лет [2]. Именно к этой популяции относятся сведения о высокой распространенности нарушений ритма менструаций: в исследованиях, проведенных среди студентов вузов, олигоменорея встречалась с частотой до 10,9%, аменорея – 2,6%, при этом частота овуляторных циклов сокращалась примерно на 40% во время стрес-

са, связанного с нагрузкой при сдаче выпускных и вступительных экзаменов.

Отсутствие морфологического субстрата при описываемых расстройствах не должно быть причиной пренебрежительного отношения к ним, поскольку в перспективе эти нарушения провоцируют возникновение либо способствуют развитию гинекологических или других, не связанных с репродуктивной системой заболеваний, в числе которых соматическая, эндокринная, онкологическая и иная патология [5, 6]. Около 30% женщин, обратившихся за помощью в клинические центры, занимающиеся вопросами бесплодия в США, имели функциональную стресс-зависимую аменорею [7]. Кроме того, СНМЦ связаны с увеличением риска рака молочной железы до 20%, ишемической болезни сердца – до 50% и заболеваний опорно-двигательной системы – до 14% [6, 8].

Воздействие стресса на репродуктивную систему женщины реализуется в рамках континуума клинических расстройств: от значимых, выраженных нарушений менструального цикла: аномальные маточные кровотечения, аменорея [7, 9, 10] – до состояний, ассоциированных с менструальным циклом (дисменорея, менструальная мигрень, циклическая масталгия, предменструальный синдром), не всегда требующих лекарственной коррекции, но в значительной степени влияющих на эмоциональное состояние и качество жизни пациенток [7, 9, 11]. Помимо этого даже не манифестированная в виде изменений характеристик менструального цикла стрессогенная овуляторная и эндометриальная дисфункция становится причиной идиопатического бесплодия. Стрессовое воздействие, реализуясь через гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к нарушению образования доминантного фолликула и, как следствие, формированию ановуляторного цикла [12], а на уровне яичников способствует развитию окислительного стресса с последующей неполноцен-

ной лютеинизацией и ухудшением качества ооцитов даже при наличии овуляции [13].

Согласно мнению отечественных и зарубежных авторов, общей характеристикой для всех пациенток с СНМЦ является наличие не только стрессового фактора, но и психических (личностных) расстройств [14], среди которых на первый план выступают тревожные (до 23%) и депрессивные (до 35%) нарушения [5, 15]. При этом коррекция психических расстройств, включая психотерапевтические методы, у пациенток с функциональной аменореей оказывается эффективной до 87,5%, как в отношении нормализации эмоционального статуса женщины, так и стабилизации гормональных показателей [16]. К особенностям личностной структуры пациенток, «ответственным» за формирование СНМЦ (по данным психометрических методик), относятся следующие нерядоположенные dimensioni: чувствительность к мнению и оценке окружающих, эмоциональная неустойчивость, алекситимия [14].

История вопроса

Впервые нарушения менструального цикла, обусловленные стрессовым воздействием, были описаны в 1797 г. Впоследствии изучение аспекта стресс-зависимых сбоев менструации неоднократно встречалось в работах врачей-исследователей, но было привязано в основном к глобальным социальным событиям. Так, случаи массовой аменореи были описаны после обстрелов Страсбурга во время франко-прусской войны (1870 г.). В дальнейшем вплоть до периода Второй мировой войны (1939–1945 гг.) интерес к предмету СНМЦ носил спорадический характер. Однако в период военных действий, разгоревшихся в середине XX в., проблема СНМЦ вновь актуализировалась. Данные проведенных исследований были интересны и во многом неожиданны. Например, при обследовании санитарок, подвергавшихся стрессовому воздействию условий военного времени нарушения менструального цикла выявлялись в 50% случаев, из них в 23% наблюдений имела аменорея, и эти цифры превышали распространенность отсутствия менструаций среди заключенных концентрационных лагерей (14,8%). Объяснение этого факта можно найти в других исследованиях, проведенных на когортах бывших узниц концентрационных лагерей. В этих работах была отмечена связь между СНМЦ и микросоциальным окружением: так, у женщин, пребывавших в концлагерях с близкими, достоверно реже (в 2,5 раза) встречались нарушения менструального цикла по сравнению с когортой пациенток, не имевших в своем окружении кровных родственников.

Исследования характеристик менструального цикла у женщин, находящихся в заключении, были продолжены и в послевоенное время [17]. Менструальная дисфункция часто присутствовала в данной популяции: у 9% женщин наблюдалась аменорея, у 33% – нерегулярные менструации. Среди стрессоров, особо значимых в формировании нарушений менструального ритма у заключенных, выделялись: алкоголизм или наркомания у родителей (относительный риск – ОР 1,34, 95% доверительный интервал – ДИ 1,03–2,13), физическое или сексуальное насилие, перенесенное в детстве (ОР 1,49, 95% ДИ 1,0–1,8), сексуальное насилие, перенесенное в любом возрасте (ОР 1,49, 95% ДИ 1,03–2,14).

В послевоенные годы в качестве факторов, провоцирующих нарушения менструального цикла, все чаще рассматривались не трагические, необратимые последствия войны, а стрессы, связанные с необходимостью обучения в вузах и проживания вдали от семьи. В результате этих исследований было введено понятие аменореи, вызванной изменениями условий жизни (Fluchtamenorrhoe). Оказалось, что стрессовый фактор имеет не только объективное, но и

важное субъективное значение. Так, у части девушек с сохранной в военное время менструальной функцией аменорея в послевоенный период возникала в связи с отъездом из родного дома. СНМЦ, ассоциированные с проживанием вне родительской семьи (общажитие и пр.), позже были описаны в рамках синдрома «интернатской аменореи девушек», при этом СНМЦ у курсанток первого года обучения преобладали по сравнению с учащимися последующих курсов, что связывалось как с изменением образа жизни, так и с отделением (сепарацией) от семьи. Здесь очевидны параллели в формировании вторичной психогенной аменореи у пациенток, переехавших в менее комфортные жилищные условия, и женщин, находящихся в условиях дистресса концентрационных лагерей.

Не следует считать, что близость к семье обязательно является позитивным и стабилизирующим фактором с точки зрения риска возникновения СНМЦ. Стрессовые события, возникающие на фоне семейных конфликтов, также могут провоцировать нарушения цикла. Однако еще более значимой представляется возможная роль негативного «семейного климата» как фактора, предрасполагающего или поддерживающего, а не провоцирующего СНМЦ. В частности, можно предположить, что у молодых девушек, находящихся в аномально близких диадических отношениях с матерью, сепарация и изменения условий жизни вызывают более острую реакцию. С другой стороны, в случае, когда мать и дочь находятся в состоянии эмоционального разрыва, сепарация также проходит с много большим напряжением и количеством конфликтных эпизодов. Даже если девушка после отделения полностью прекращает контакты с матерью, психологически исходный конфликт остается неразрешенным, создавая богатую почву для психосоматических отклонений.

В середине XX в. учеными предпринимаются попытки разграничения понятий СНМЦ и расстройств, квалифицируемых как «гипоталамическая аменорея», также не связанной с органическими или эндокринными заболеваниями, но сопровождающейся значительными альтерациями нейрогормональных показателей, не соответствующими тяжести стрессового воздействия. Сравнение СНМЦ (аменорея военного времени) и гипоталамической аменореи привело к выводу, что нарушения менструального цикла, связанные исключительно с воздействием стресса, отличаются менее затяжным течением и благоприятным прогнозом по сравнению с гипоталамической аменореей, в генезе которой помимо стресса имеют значение исходная стрессовая чувствительность и неадекватная нейроэндокринная реакция на стресс.

В современных классификационных системах все нарушения ритма менструаций, спровоцированные стрессом, относятся к группе гипоталамических аменорей (N.91). Во многих исследованиях понятия «стресс-провоцированная», «стресс-зависимая» и «гипоталамическая» аменорея синонимичны, а понятие «гипоталамическая» иногда подменяется термином «психогенная» аменорея, в возникновении которой ведущая роль отводится нарушениям деятельности центральной нервной системы (ЦНС).

Направления

На текущем уровне развития медицинской науки большинство публикаций, затрагивающих проблему СНМЦ, концептуализируются в пределах двух направлений – физиологического, фокусируемого на изучении нейрогормональных функций [12], и психологического [7].

Согласно системной концепции Ганса Селье, стрессовое воздействие реализуется на уровне ЦНС при участии гипоталамуса как главного организующего звена. В ответ на сигнал о внешней угрозе в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса секретируются кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и аргинин-вазопрессин. Стресс-индуцирован-

ное высвобождение этих гормонов в порталный кровоток приводит к выбросу адренокортикотропного гормона из передней доли гипофиза, который, в свою очередь, стимулирует продукцию кортизола в коре надпочечников. Повышение уровня кортизола реализует тканевой ответ на стресс и одновременно по обратной связи выключает стрессовую реакцию [18]. У больных гипоталамической аменореей не происходит завершения стрессовой реакции, что подтверждается постоянно повышенным уровнем кортизола как в периферическом кровотоке, так и в спинномозговой жидкости [19].

В дополнение к гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГТН) нейроэндокринной стрессовой оси существует экстрагипоталамическая система ответа на стресс, берущая свое начало в миндалине [20]. Нейроны этой системы также продуцируют КРГ, но целью ее являются поведенческие ответы на стресс и контроль симпатической нервной системы [20]. Важно заметить, что, несмотря на тесное взаимодействие ГТН- и экстрагипоталамической стрессовых осей, последняя может проявлять активность вне зависимости от ГТН.

Несколько нейротрансмиттеров могут оказывать влияние на секрецию КРГ, среди них норадреналин, серотонин, эндогенные опиаты, γ -аминомасляная кислота и глутамат. Все перечисленные вещества объединяет способность регулировать поведение, психические функции и менструальный цикл, известно их участие в формировании стресс-зависимых психиатрических нарушений [21]. Регуляция менструального цикла вплоть до его выключения с развитием психогенной стресс-обусловленной аменореи реализуется нейротрансмиттерами через kiss-нейроны (снижение активности) [22] и гонадотропинингибирующий гормон в виде подавления импульсных выбросов гонадотропин-рилизинг-гормона, приводящего к снижению секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов с последующим торможением фолликулогенеза в яичниках [23]. Развитие биоинженерных и молекулярно-генетических технологий XXI в. позволило выявить, наряду с традиционными нейрогуморальными механизмами, отражающими этиопатогенез СНМЦ, вовлеченность множества других молекул в контроль репродукции. В числе этих биологически активных веществ – нейрпептид Y, лептин и грелин, на примере действия которых становится очевидной взаимосвязь между психическими, поведенческими и репродуктивными аномалиями [10, 24].

Нельзя игнорировать и такую важную составляющую регуляции функций ЦНС, как влияние половых гормонов, продуцируемых яичниками. Самую простую для изучения модель представляют эффекты эстрадиола и прогестерона на пищевое поведение. Так, в эксперименте было показано, что введение эстрогенов уменьшает прием пищи, в то время как прогестерон оказывает обратное влияние, подавляя анорексигенный эффект эстрадиола [25]. У женщин аппетит и потребление пищи в позднюю лютеиновую фазу цикла, когда уровни эстрадиола и прогестерона высоки, оказываются значительно более выраженными по сравнению с поздней фолликулярной фазой, когда наблюдается изолированное повышение уровня эстрадиола [26]. Нарушения пищевого поведения связаны с изменением баланса между эстрадиолом и прогестероном [27], причем гормональное взаимодействие ассоциировано с увеличением частоты эмоциональных нарушений [28], но не повышением приема пищи в результате физиологического чувства голода, что демонстрирует опосредованное влияние половых стероидов на пищевое поведение, результирующее их множественные эффекты в отношении настроения.

Первичность и вторичность психической и гормональной дисфункции можно обсуждать в контексте разных заболеваний. У больных с синдромом поликистозных яич-

ников (СПКЯ) часто встречаются тревожные (32%) и депрессивные (5%) расстройства [29], и их возникновение связывают с измененным гормональным гомеостазом. Сами по себе стойкие нарушения менструального цикла, бесплодие, необходимость использования вспомогательных репродуктивных технологий, несомненно, влияют на психический статус женщин [30, 31], но при этом надо помнить, что и нарушения цикла, и бесплодие, и само развитие симптоматики СПКЯ могут оказаться результатом стрессовых событий. С другой стороны, такие явно психические расстройства, как нервная анорексия, сопровождаются нарушениями менструального цикла, обычно по типу олигоменореи/аменореи [32]. Позиция DSM-5 [33], согласно которой наличие аменореи при нервной анорексии отражает только низкий статус питания и не коррелирует с тяжестью психологических или поведенческих нарушений, представляется довольно странной, если учесть, что вне зависимости от массы тела при нервной анорексии наблюдаются не только аменорея, но и регулярный менструальный цикл [34].

Изучение данного феномена вернуло внимание исследователей к работам, выполненным в парадигме психофизиологического направления в конце XX в., где авторы впервые дифференцировали понятие «внутреннего» (биологического, зависящего от физиологических предрасположенностей и состояния организма) и «внешнего» (ситуационного, исходящего из окружающей среды) стресса, оказывающего разнообразное влияние на репродуктивную функцию человека. На моделях изучения пищевого поведения у женщин-близнецов были продемонстрированы генетические и средовые факторы формирования поведенческих расстройств, причем значимость генетического фактора увеличивалась с возрастом в течение пубертатного периода [35].

Клинические и экспериментальные исследования в области генетики [36] позволили выдвинуть гипотезу о наличии полиморфизма ряда генов, ассоциированных с функциональной аменореей любого происхождения: гены G260E/R756H, и R85H, и L173R, кодирующие рецептор фактора роста фибробластов 1-го типа и рецептор прокинетина 2-го типа; обсуждается также повышенная вероятность развития стресс-зависимой гипоталамической аменореи при аномальной экспрессии генов, кодирующих синтез компонентов серотонинергической системы [37, 38]. Эстрадиол, по-видимому, выступает как мощный эпигенетический регулятор активности генов, связанных со стрессовой реакцией и формированием поведения [28]. При наличии предрасположенности повышение секреции эстрадиола по мере становления репродуктивной системы становится серьезным фактором стресс-зависимых нарушений, и сам гормон выступает в роли стрессора, приводящего в итоге к последовательному формированию ановуляции, гиперэстрогении, гипозэстрогении и нарушению менструального цикла [34].

Основоположником второго направления исследований проблемы СНМЦ можно считать Зигмунда Фрейда. В рамках сформулированной им психодинамической концепции стресс-провоцированных нарушений менструального цикла автор рассматривал в качестве причины их возникновения в первую очередь нарушение половой самоидентификации в период раннего развития. Психоаналитическое направление в изучении функциональных изменений менструального цикла продолжается по настоящее время. При этом в качестве основных факторов, лежащих в основе СНМЦ, рассматриваются:

- 1) неосознанный страх перед утратой безопасности;
- 2) неприятие, внутренний отказ от сексуальности;
- 3) проблема с половой и/или ролевой идентичностью.

Развитие соматизированных/невротических состояний, ассоциированных с нарушением репродуктивной функ-

ции женщин и реализующихся в рамках тревожной реакции сепарации (разрыв с привычным социумом или человеком, с которым установлены доверительные отношения), описаны в европейской психоаналитической литературе [39]. В последние годы активно разрабатывается также концепция пренатального и перинатального стресса, причем в развитии ментальных расстройств у детей, переживших антенатальный стресс, определяется четкий гендерный диморфизм. Лонгитудинальные когортные исследования показали, что низкий гестационный возраст и маловесность новорожденных девочек связаны с относительным повышением риска депрессии в подростковом возрасте [40], так же как и депрессия у матери во время беременности и повышенный уровень кортизола во время беременности и лактации [41]. Большое значение в формировании высокой стрессовой чувствительности имеет сепарация – разлучение с матерью даже в пределах нескольких часов – в раннем возрасте [42]. Стрессовые события в детстве, определяющие негативный прогноз по психическим и менструальным нарушениям, связаны не только с лично перенесенными травмирующими событиями, но и с фигурами родителей [17, 43].

Семейное неблагополучие определяет повышенную стрессовую чувствительность девочек, которая впоследствии ложится в основу формирования как психологических/поведенческих, так и менструальных нарушений после действия даже умеренного стрессового фактора.

Результаты исследований

В рамках психопатологического направления изучения СНМЦ следует упомянуть также работы, свидетельствующие об эффективности некоторых психоаналитических и психотерапевтических методов в коррекции одновременно психических и менструальных расстройств [7, 37, 44]. В частности, в одном проспективном рандомизированном исследовании приняли участие 16 молодых женщин с функциональной гипоталамической аменореей. Женщины в основной группе проходили курс когнитивно-поведенческой терапии, направленной на коррекцию проблемных убеждений. Из 8 женщин у 6 восстановилась овуляция, еще у 1 были отмечены признаки восстановления функции яичников без овуляции, у 1 женщины изменений не произошло. В контрольной группе овуляция восстановилась только у 1 пациентки, еще у 1 восстановление функции было частичным, у остальных 6 изменений не произошло [51]. В еще одной работе того же авторского коллектива 17 женщин с гипоталамической аменореей были рандомизированы в 2 группы. В основной группе по сравнению с контрольной отметили достоверное снижение уровня кортизола. Таким образом, немедикаментозные методы лечения способны не только восстановить функцию яичников, но и нормализовать деятельность ГГН-оси [52]. Для лечения аменореи также апробирована клиническая гипнотерапия. В силу сложившихся стереотипов восприятия гипнотерапия зачастую воспринимается как метод грубой манипуляции и агрессивного внушения пациентам. Между тем современный подход к клиническому гипнозу наоборот подразумевает активное сотрудничество врача и пациента. В отличие от классического гипноза, техники современного гипноза достаточно часто применяются в разговорном формате, порой вообще без формального наведения транса. Также в этом подходе к гипнозу активно используется терапевтическая метафора. В одном пилотном исследовании 12 женщинам с гипоталамической аменореей однократно проводили сеанс клинического гипноза длительностью 45–70 мин. В рамках сеанса после наведения транса в режиме беседы гипнотерапевт рассказывал женщинам терапевтическую метафору о пересохшей реке. В рамках этого упражнения женщина в своем воображении могла отправиться вверх

по руслу этой реки и обнаружить там камень, преграждающий поток, убрать его и увидеть, как река возобновляет свое течение. Принцип действия терапевтических метафор основан на изоморфизме ситуации, в данном случае высохшая река – это метафора аменореи, подъем «вверх» по руслу – это метафора обращения к ЦНС. После сеанса женщин наблюдали в течение 12 нед. За этот период у 9 из них возобновились менструации, а остальные отметили улучшение качества жизни и повышение самооценки. Таким образом, клиническая гипнотерапия также обладает потенциалом для лечения СНМЦ. Существует ряд требований к врачу, осуществляющему такое лечение, однако на сегодняшний день любой врач способен освоить гипнотические методики на уровне, позволяющем работать с терапевтической метафорой [53].

Относительно небольшое число исследований, рассматривающих проблему СНМЦ, выполнено в традициях клинической медицины с применением психометрических методов обследования [45, 46]. В этих работах с высокой частотой были выявлены коморбидные СНМЦ депрессивные и тревожные расстройства [7]. Интересно, что данные лабораторных тестов продемонстрировали достоверную корреляцию между наличием депрессивных симптомов и снижением пульсирующей секреции лютеинизирующего гормона. Вместе с тем было отмечено, что настроение женщин существенно зависит от содержания в плазме крови половых стероидов, особенно эстрогенов [47]. У молодых пациенток с функциональной гипоталамической аменореей гипозестрогенизм тесно связан с изменениями активности в головном мозгу разных нейропептидов, нейротрансмиттеров, нейростероидов – в модуляции настроения у женщин с аменореей особое значение придают флуктуациям серотонина, дофамина, аллопрегненолона [48]. Еще один гормональный механизм модуляции настроения ассоциирован с гиперкортизолиемией, которая весьма характерна для больных аменореей: уровень кортизола плазмы крови позитивно коррелирует с оценкой выраженности тревоги и депрессии в соответствии с Hamilton Rating Scale [49]. При обследовании пациентки демонстрируют особую восприимчивость к жизненным событиям, ограничительные формы пищевого поведения, депрессивные черты и психосоматические нарушения [14]. Психопатологические аспекты аменореи включают проблемы зрелости, социальной безопасности, интроверсию, тенденцию к депрессивности, избыточное внимание к диетам и страх прибавки массы тела [46].

Таким образом, СНМЦ, связанные с нарушениями менструального ритма, формируются в рамках разных психических нарушений, среди них расстройства адаптации, астенические, астенодепрессивные, тревожно-ипохондрические, тревожно-депрессивные расстройства. Личностная структура пациенток с СНМЦ также имеет ряд особенностей, большинство из которых относится к категории тревожной акцентуации при расстройствах личности эмоционально-неустойчивого и истерического типов.

Помимо аменореи СНМЦ включают ряд других нарушений: аномальные маточные кровотечения дисфункционального происхождения, болевые синдромы, соматические и аффективные циклические расстройства (предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство). Нейроэндокринные характеристики стрессовой реакции у женщин с перечисленными вариантами менструальной дисфункции принципиально отличаются от таковых у больных гипоталамической аменореей. При наличии гиперкортизолиемии как неотъемлемой части стресс-зависимых нарушений у пациенток с болевыми синдромами, к примеру, наблюдается относительно высокий уровень пролактина [14], тогда как для гипоталамической аменореи свойственна низкая секреция гормона. Психопатологические особенности больных с

альтерациями секреции пролактина также описываются в рамках тревожно-депрессивных нарушений, но поведенческие характеристики и личностный портрет этих женщин существенно отличаются от портрета пациенток с гипогонадотропным статусом. Это в очередной раз обращает наше внимание на еще не исследованные области формирования ГН- и экстрагипоталамической стрессовых реакций, их генетической детерминации и реализации в виде индивидуальных фенотипических вариантов нарушений менструального цикла и психопатологических особенностей.

Заключение

Очевидно, что стресс оказывает сильное воздействие на репродуктивную систему. Между ГН- и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осями существуют реципрокные отношения, и активация одной из них приводит к подавлению другой. Эстрогены модулируют гипоталамо-гипофизарный ответ [25, 27, 28], а повторная, особенно хроническая активность систем стрессовых ответов подавляет секрецию эстрогенов или, через симпатическую нервную систему и норэпинефрин, приводит к нециклической ановуляторной дисфункции с развитием кист. Стрессовая реакция имеет самостоятельное влияние на поведение и психические функции [20, 21]. Вместе с тем стероидзависимая модуляция нейрональных систем головного мозга вносит свой вклад в развитие ментальных и поведенческих нарушений, формируя особые личностные портреты пациенток с СНМЦ. Сочетание СНМЦ и психических расстройств ожидаемо, но вариации взаимодействия менструальной и психической стресс-обусловленной дисфункции у женщин подлежат дальнейшим исследованиям.

Литература/References

- Агарков В.А., Бронфман С.А., Кудяева Л.М., Уварова Е.В. Психологические аспекты патогенеза функциональной аменореи. Психическое здоровье. 2012; 7 (74): 70–8. / Agarkov V.A., Bronfman S.A., Kudaeva L.M., Uvarova E.V. Psikhologicheskie aspekty patogeneza funktsional'noi amenorei. Psikhicheskoe zdorov'e. 2012; 7 (74): 70–8. [in Russian]
- Palm-Fischbacher S, Ehler J. Dispositional resilience as a moderator of the relationship between chronic stress and irregular menstrual cycle. J Psychosom Obstet Gynaecol 2014; 2 (35): 42–50.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2006; 86: S148.
- Williams NI, Berga SL, Cameron JL. Synergism between psychosocial and metabolic stressors: impact on reproductive function in cynomolgus monkeys. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293: E270–276.
- Кузнецова И.В., Конавалов В.А. Нарушения менструального цикла и их гормональная коррекция в контексте стрессзависимых, психовегетативных расстройств. Акушерство и гинекология. 2014; 9: 2–6. / Kuznetsova I.V., Kononov V.A. Narusheniia menstrual'nogo tsikla i ikh gormonal'naiia korrektsiia v kontekste stresszavisimyykh, psikhovegetativnykh rasstroistv. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 9: 2–6. [in Russian]
- Meczekalski B, Katulski K. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. J Endocrinol Invest 2014; 37: 1049–56.
- Berga SL, Loucks TL. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. Ann N Y Acad Sci 2006; 1092: 114–29.
- Podfigurna-Stopa A, Pludowski P, Jaworski M et al. Skeletal status and body composition in young women with functional hypothalamic amenorrhea. Gynecol Endocrinol 2012; 28 (4): 299–304.
- Berga SL, Loucks TL. Stress and Reproductive Function. Fem Patient 2009; 34: 13–6.
- Liu JH, Bill AH. Stress-associated or functional hypothalamic amenorrhea in the adolescent. Ann N Y Acad Sci 2008; 1135: 179–984.
- Parashar R, Bhalla P, Rai NK et al. Migraine: is it related to hormonal disturbances or stress? Int J Women's Health 2014; 6: 921–5.
- Gordon C. Functional Hypothalamic Amenorrhea. New Engl J Med 2010; 363 (4): 364–71.
- Tamura H, Takasaki A, Taketani T et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. Endocr J 2013; 60 (1): 1–13.
- Bomba M, Gambera A, Bonini L et al. Endocrine profiles and neuropsychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents. Fertil Steril 2007; 87 (4): 876–85.
- EkbKck M, Lindberg M, Benzein E, Brestedt K. Health-related quality of life, depression and anxiety correlate to the degree of hirsutism. Dermatology 2013; 227: 278–84.
- Berga SL, Loucks TL. Stress Induced Anovulation. Elsevier 2007; p. 615–31.
- Allsworth JE, Clarke J, Peipert JF et al. The influence of stress on the cycle among newly incarcerated women. Women's Health Issues 2007; 17 (4): 202–9.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nature Reviews. Neuroscience 2009; 10: 397–409.
- Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M et al. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotrophic hypogonadal syndromes. Front Endocrinol (Lausanne) 2014; 5: 109.
- Koob GF. Brain stress systems in the amygdala and addiction. Brain Research 2009; 1293: 61–75.
- Uhart M, Wand GS. Stress, alcohol and drug interaction: An update of human research. Addiction Biology 2009; 14: 43–64.
- Roa J, Tena-Sempere M. KiSS-1 system and reproduction: comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. Gen Comp Endocrinol 2007; 153: 132–40.
- Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100 (3): 812–24.
- Meczekalski B, Genazzani AR, Genazzani AD et al. Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. Gynecol Endocrinol 2006; 22: 239–43.
- Butera PC. Estradiol and the control of food intake. Physiol Behav 2010; 99: 175–80.
- McVay MA, Copeland AL, Geiselman PJ. Eating disorder pathology and menstrual cycle fluctuations in eating variables in oral contraceptive users and non-users. Eat Behav 2011; 12: 49–55.
- Klump KL, Keel PK, Culbert KM, Edler C. Ovarian hormones and binge eating: exploring associations in community samples. Psychol Med 2008; 38: 1749–57.
- Klump KL, Keel PK, Racine SE et al. The interactive effects of estrogen and progesterone on changes in emotional eating across the menstrual cycle. J Abnorm Psychol 2013; 122: 131–7.
- Bazarganipour F, Ziaei S, Montazeri A et al. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome. Health Qual Life Outcomes 2013; 11: 141.
- Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. Obstet Gynecol Surv 2006; 61 (11): 723–2.
- Ching HL, Burke V, Stuckey BGA. Quality of Life and Psychological Morbidity in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Body Mass Index, Age and the Provision of Patient Information Are Significant Modifiers. Clin Endocrinol 2007; 66 (3): 373–9.
- Poyastro Pinheiro A, Thornton LM, Platonikov KH et al. Patterns of menstrual disturbance in eating disorders. Int J Eat Disord 2007; 40: 424–34.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. American Psychiatric Publishing; 2013. (DSM-5) ed.
- Jappe LH, Cao L, Crosby RD et al. Stress and eating disorder behavior in anorexia nervosa as a function of menstrual cycle status. Int J Eat Disord 2014; 47 (2): 181–8.
- Klump KL, Burt SA, McGue M, Iacono WG. Changes in genetic and environmental influences on disordered eating across adolescence: a longitudinal twin study. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 1409–15.
- Caronia LM, Martin C, Welt CK. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 2011; 364 (3): 215–25.
- Bethea CL, Lima FB, Centeno ML et al. Effects of Citalopram on Serotonin and CRF Systems in the Midbrain of Primates with Differences in Stress Sensitivity. J Chem Neuroanat 2011; 41 (4): 200–18.
- Bethea CL, Phu K, Reddy AP, Cameron JL. The effect of short moderate stress on the midbrain corticotropin-releasing factor system in a macaque model of functional hypothalamic amenorrhea. Fertil Steril 2013; 100 (4): 1111–21.
- Кинодо Ж.М. Приручение одиночества: сепарационная тревога в психоанализе М.: Когито-Центр, 2008; с. 254. / Kinodo Zh.M. Priruchenie odinochestva: separatsionnaya trevoga v psikhoanalize M.: Kogito-Tsentr, 2008; s. 254. [in Russian]
- Van Lieshout R, Boylan K. Increased depressive symptoms in female but not male adolescents born at low birth weight in the offspring of a national cohort. Can J Psychiatry 2010; 55: 422–9.
- Sandman C, Glynn L, Davis E. Is there a viability-vulnerability tradeoff? Sex differences in fetal programming. J Psychosom Res 2013; 75: 327–35.

42. Claessens SE, Daskalakis NP, van der Veen R et al. Development of individual differences in stress responsiveness: an overview of factors mediating the outcome of early life experiences. *Psychopharmacology* 2011; 214 (1): 141–54.
43. Scott S. Parenting quality and children's mental health: biological mechanisms and psychological interventions. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25 (4): 301–6.
44. Горячук И.В., Финогенко Е.И. Профилактика и коррекция дезадаптивных состояний у студентов, формирующихся воздействием информационного стресса. Молодежный вестник ИрГТУ. 2012. / Goriachuk I.V., Finogenko E.I. Profilaktika i korrektsiia dezadaptivnykh sostoianii u studentov, formiruiushchikhsia vozdeistviem informatsionnogo stressa. *Molodezhnyi vestnik IrGTU*. 2012. [in Russian]
45. Петрова Н.Н., Подольхов Н.Е., Гзгзян А.М. и др. Психические расстройства и личностно-психологические особенности у женщин с бесплодием при лечении ЭКО. Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2013; 2: 42–9. / Petrova N.N., Podol'khov N.E., Gzgzyan A.M. i dr. Psikhicheskie rasstroistva i lichnostno-psikhologicheskie osobennosti u zhenshchin s besplodiem pri lechenii EKO. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii*. 2013; 2: 42–9. [in Russian]
46. Bomba M, Corbetta F, Bonini L et al. Psychopathological traits of adolescents with functional hypothalamic amenorrhea: a comparison with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2013; 19: 41–8.
47. McEwen BS, Akama KT, Spencer-Segal JL et al. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav Neurosci* 2012; 126: 4–16.
48. Kormos V, Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans. *Neuropeptides* 2013; 47: 401–19.
49. Lawson EA, Donoho D, Miller KK et al. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4710–16.
50. Toufexis D, Rivarola MA, Lara H, Viau V. Stress and the reproductive axis. *J Neuroendocrinol* 2014; 26 (9): 573–86.
51. Berga S, Marcus M, Loucks TL et al. Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril* 2003; 80 (4): 976–81.
52. Michopoulos V, Mancini F, Loucks TL, Bergs SL. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2013; 99 (7): 2084–91.
53. Tschugguel W, Berga SL. Treatment of functional hypothalamic amenorrhea with hypnotherapy. *Fertil Steril* 2003; 80 (4): 982–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волеель Беатриса Альбертовна – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и психосоматики ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, ст. науч. сотр. ФГБНУ НЦПЗ

Рагимова Айгуль Алигеевдовна – аспирант каф. психиатрии и психосоматики ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Бурчаков Денис Игоревич – науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru.

Бурчакова Милана Николаевна – аспирант каф. психологии развития и акмеологии АНО ВО МГУ

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Негормональная коррекция вазомоторных симптомов в пери- и постменопаузе

С.А.Леваков, Е.И.Боровкова✉

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Частота климактерических симптомов в перименопаузе достигает 40–60%. Одной из основных причин нейровегетативных реакций, развивающихся при климаксе, являются изменение функционального состояния гипоталамических центров и нарушение секреции нейротрансмиттеров. Проведено проспективное исследование, включившее 30 пациенток с вегетативными проявлениями климактерического синдрома. В течение 3 мес проведена терапия мелатонином (препарат Мелаксен) в суточной дозе 3 мг. Динамика психоэмоциональных состояний оценена по специализированным шкалам самооценки: Спилберга–Ханина, опроснику А.М.Вейна и модифицированному менопаузальному индексу Купермана. Гормональное исследование проведено перед началом терапии и через 3 мес. Субъективная оценка качества жизни и уровень тревожности у пациенток позволяют отнести их в группу высокого риска по развитию синдрома вегетативной дисфункции. На фоне 3-месячного курса применения мелатонина выявлено улучшение показателей качества жизни пациенток.

Ключевые слова: климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, вазомоторные симптомы, приливы, мелатонин, Мелаксен, качество жизни.

✉katyanikitina@mail.ru

Для цитирования: Леваков С.А., Боровкова Е.И. Негормональная коррекция вазомоторных симптомов в пери- и постменопаузе. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 14–19.

Non-hormonal correction of vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women

S.A.Levakov, E.I.Borovkova✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Frequency of climacteric symptoms in menopausal reaches 40–60%. One of the main reasons of neurovegetative reactions that develop during menopause, is a change in the functional state of hypothalamic centers and violation of neurotransmitter secretion. A prospective study including 30 patients with autonomic manifestations of climacteric syndrome was held. Within 3 months of therapy based on melatonin (Melaxen) in a daily dose of 3 mg was used. Dynamics of psycho-emotional state of self-assessed by a specialized scales: Spielberger–Khanin, A.M.Wayne questionnaire and modified menopausal index by Cooperman. Hormonal study was carried out before treatment and at 3 months. Subjective assessment of the quality of life and the level of anxiety in patients allow them to carry a high risk of developing the syndrome of autonomic dysfunction. Against the background of the 3-month course of the use of melatonin showed improvement of quality of patients.

Key words: menopause, menopausal hormone therapy, vasomotor symptoms, hot flashes, melatonin, Melaxen, the quality of life.

✉katyanikitina@mail.ru

For citation: Levakov S.A., Borovkova E.I. Non-hormonal correction of vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 14–19.

В течение последних 40 лет численность женщин в возрастной группе в периоде перименопаузы значительно возросла, и к 2030 г. этот показатель может достигнуть 1 млрд 200 млн. Согласно данным эпидемиологических исследований возрастная группа женщин в Российской Федерации, находящихся в периоде пери- и постменопаузы, составляет около 21 млн, и к началу XXI в. женщина в состоянии дефицита эстрогенов или в менопаузе будет находиться 1/3 своей жизни.

Частота климактерических симптомов в перименопаузе достигает 40–60%. Для климактерия характерен определенный симптомокомплекс, развивающийся в период угасания функции яичников на фоне субинволюции всего организма. Наиболее типичные проявления синдрома – приливы жара и усиленная потливость, которые имеют вазомоторную причину и характеризуются повышением кожной температуры. Эти наиболее частые симптомы нередко сопровождаются расширением периферических сосудов, транзиторным учащением сердцебиения. Вазомоторные симптомы или приливы жара появляются у 40% женщин в перименопаузальном возрасте и достигают 80% в постменопаузе [1–3].

Только 20–30% женщин нуждаются в применении лекарственных средств в связи с выраженными вазомоторными проявлениями [4]. У части пациенток позднего репродуктивного возраста симптоматика приливов появляется на фоне сохраняющегося ритма менструаций и характеризуется выраженными вазомоторными проявлениями накануне менструации и полным их исчезновением после ее окончания. Около 9% пациенток продолжают испытывать приливы в возрасте до 72 лет, что значительно ухудшает качество жизни женщин [5, 6].

Этиопатогенез

Одной из основных причин нейровегетативных реакций, развивающихся при климаксе, являются изменение функционального состояния гипоталамических центров, нарушение секреции нейротрансмиттеров (норадреналина, серотонина, дофамина, катехолаэстрогенов, опиатов, опиоидных пептидов), участвующих в процессе терморегуляции. Повышение тонуса норадренергических и дофаминергических структур центральной нервной системы (ЦНС) может явиться причиной пароксизмального расширения кожных сосудов и появления приливов жара. Взаимосвязь между повышенной возбудимостью гипоталамических центров и последующим появлением приливов жара была выявлена и у женщин в климактерии.

Согласно современным представлениям о природе климактерия, большое значение в развитии ряда симптомов имеют возрастные изменения функционального состояния ЦНС и гипоталамических структур, регулирующих пульсирующий ритм секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), и центров, регулирующих вазомоторные реакции. Показателями возрастных функциональных изменений нервных центров, наряду с вазомоторными симпато-тоническими проявлениями, служат такие факторы, как повышение секреции гонадотропных гормонов и уровня артериального давления, увеличение массы тела и развитие гиперхолестеринемии. Эти явления могут появиться у женщин позднего репродуктивного возраста, на несколько лет предшествуя нарушениям менструального цикла.

Не всегда ощущение приливов жара к лицу связано с менопаузальными изменениями. Выделяют физиологи-

ческие (питье горячих напитков, анафилактические реакции, эмоциональные всплески), фармакологические (на фоне применения алкоголя, бромкриптоина, леводопы, дилтиазема, никотиновой кислоты) и симптоматические приливы (карциноидный синдром, феохромоцитома, медулярный рак щитовидной железы, карцинома почки и хроническая базофильноклеточная лейкемия).

На сегодняшний день доказано, что патогенез приливов связан с дисфункцией центра терморегуляции в гипоталамусе и с дефицитом эстрогенов. В перименопаузе происходит инициация механизмов рассеивания тепла при повышении температуры тела на 0,4°C, что значительно отличается от состояния системы терморегуляции в репродуктивном возрасте [7]. При даже незначительном повышении температуры тела происходит вазодилатация с увеличением периферического кожного кровотока. Потоотделение приводит к быстрой потере тепла и снижению внутренней температуры тела меньше нормальной. Дрожь развивается как компенсаторный нормальный механизм, необходимый для восстановления температуры тела до нормы. Дефицит эстрогенов не является основным в развитии приливов, но на фоне их применения выраженность приливов значительно снижается или исчезает полностью в связи со стабилизацией функционирования зоны терморегуляции.

Развитие приливов не связано с импульсами выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ). В непосредственной близости от медиальной преоптической области (главной зоны терморегуляции) выявлена высокая плотность ГнРГ-содержащих нейронов, что определяет возможность одновременной активации всплеска высвобождения ГнРГ и терморегуляторных изменений. Доказано, что у девочек в препубертатном периоде эндогенный уровень эстрогена очень низкий, но клинических проявлений приливов нет, что доказывает, что гипоестрогемия не является основной причиной развития приливов [7, 8].

Особенности течения

Отмечено, что лишь у 18% женщин симптомы климактерия исчезают в течение первого года с момента их появления. В 56% случаев эти симптомы продолжается от 1 до 5 лет, а у 26% имеют более длительное течение.

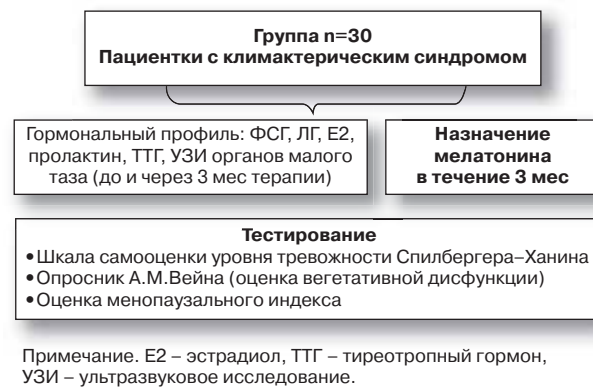
Наибольший интерес для клиницистов представляет перименопауза, включающая в себя одновременно три фазы климактерия: менопаузальный переход, менопаузу и 1-й год постменопаузы. Разнообразие клинических проявлений в этот период обусловлено широким спектром изменений эндокринного статуса на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, начиная от сокращения количества фолликулов, снижения уровня эстрадиола и ингибина В, повышения уровня гонадотропных гормонов и ановуляции до полного исчезновения фолликулярного запаса яичников и прекращения менструальной и репродуктивной функции.

Перименопауза продолжается несколько лет и нередко сочетается с предменструальным синдромом, масталгией, чередованием регулярного менструального цикла и олигоменореи, гиперпластическими процессами эндометрия на фоне ановуляции, аномальными маточными кровотечениями и развитием функциональных кист в яичниках.

При возникновении приливов в ночное время пациенты часто отмечают нарушение сна, так как в 65% случаев ночные приливы сочетаются с полным пробуждением [9]. Ночные приливы более характерны для первых 4 ч в период быстрого сна [8].

Женщины со средней выраженностью приливов обычно не нуждаются в применении лекарственных препаратов. Соблюдение простых рекомендаций, таких как поддержание пониженной температуры в помещении, ис-

Дизайн исследования.



пользование вентиляторов, ношение многослойной одежды, исключение триггеров (острая пища, горячие напитки, спиртное, стрессовые ситуации), могут снизить количество приливов [10]. У данных пациенток эффективно применение негормональных препаратов.

Женщины с умеренно выраженными приливами обычно нуждаются в проведении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с учетом противопоказаний и желания самой пациентки. Для женщин, которым применение МГТ противопоказано, рекомендовано применение негормональных препаратов (селективные модуляторы серотониновых рецепторов, обратимые ингибиторы серотонин-норэпинефриновых рецепторов, препараты с противоэпилептической активностью, антидепрессанты). Эти препараты также назначают пациенткам, у которых приливы сохраняются после отмены МГТ.

От 50 до 75% женщин в постменопаузе используют альтернативные методы лечения [11, 12]. Для большинства из них безопасность и эффективность не установлены. Противоречивые доказательства эффективности имеются у соевых продуктов и травяных сборов. Изофлавоны (генистеин и даидзеин) содержатся в сое, орехах и чечевице и считаются самыми мощными из фитоэстрогенов, но большинство исследований не доказало значимых отличий при их применении по сравнению с плацебо [13–19].

Адаптогены

В рамках поиска новых методов улучшения качества жизни пациенток с вазомоторными проявлениями нами было проведено проспективное исследование эффективности применения адаптогена мелатонина у пациенток с приливами. Мелатонин обладает широким спектром активности, но основным его приложением является инициация и поддержание сна. Доказана активность мелатонина в качестве антиоксиданта, адаптогена, антидепрессанта, вещества, замедляющего процессы старения и подавляющего рост опухоли. Участие мелатонина в регуляции менструального цикла и фолликулогенезе яичников широко обсуждается в настоящее время. В ряде исследований показано, что искусственное увеличение продолжительности светового периода в течение дня у крыс приводит к увеличению продолжительности эстрального цикла и в некоторых случаях к его нарушению. Воздействие света ночью укорачивает продолжительность менструального цикла у женщин, способствует развитию дисменореи и другой гинекологической патологии. Кроме того, выявлено кофакторное взаимодействие мелатонина, триптофана и серотонина, что позволяет предположить участие всех этих веществ в развитии вазомоторных нарушений [7].

Целью исследования явилась оценка эффективности применения мелатонина (препарат Мелаксен) у пациенток с климактерическим синдромом.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование, включившее 30 человек. Дизайн исследования представлен на рисунке.

Критериями включения пациенток были возраст от 45 до 56 лет, наличие вегетососудистых проявлений климактерического синдрома, отсутствие злокачественных опухолей, кровотечения, тяжелой соматической патологии (ожирение, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, системные заболевания), письменное информированное согласие пациентки на участие в проводимом исследовании.

Динамика психоэмоциональных состояний оценивалась по специализированным шкалам самооценки: Спилбергера–Ханина (с оценкой реактивной – РТ и личностной тревожности – ЛТ), опросник А.М.Вейна (оценка вегетативной дисфункции) и модифицированный менопаузальный индекс Купермана (с оценкой выраженности психоэмоциональных изменений).

Шкала самооценки Спилбергера–Ханина является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности и ЛТ. Шкала самооценки состоит из двух частей, отдельно оценивающих РТ (высказывания 1–20) и ЛТ (высказывания 21–4). Показатели РТ и ЛТ подсчитываются по формулам:

$$РТ = Z - G + 35,$$

где Z – сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18; G – сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20);

$$ЛТ = Z - G + 35,$$

где Z – сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; G – сумма остальных цифр по пунктам 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Интерпретация результатов: до 30 – низкая тревожность, 31–45 – умеренная тревожность, 46 и более – высокая тревожность.

При оценке результатов опросника А.М.Вейна общая сумма баллов, полученная при изучении признаков, у здоровых лиц не должна превышать 15. В случае превышения 15 баллов можно говорить о наличии вегетативной дисфункции.

Степень тяжести климактерического синдрома (вазомоторных симптомов) оценивали по числу приливов в сутки: менее 10 – легкое течение; от 10 до 25 – средней степени тяжести; больше 25 в сутки – тяжелое течение.

Статистическую обработку полученных данных производили по общепринятому методу вариационной статистики. Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p).

После формирования группы всем пациенткам был назначен мелатонин (препарат Мелаксен) в дозе 3 мг за 30 мин до сна в непрерывном режиме в течение 3 мес.

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток – от 48 до 56 лет и составлял в среднем $51,6 \pm 1,3$ года. На момент включения в исследование у 18 (60%) женщин была аменорея ($8 \pm 0,3$ мес), у 10 (33,3%) сохранялся регулярный менструальный цикл, у 2 (6,6%) – постменопауза. Продолжительность вегетативных проявлений климактерического синдрома составила в среднем $3,8 \pm 1,1$ года. В табл. 1 представлены данные соматического анамнеза пациенток.

Средний возраст менархе – $13,1 \pm 1,9$ года. Данные о частоте и характере гинекологических заболеваний приведены в табл. 2.

Данные об акушерском анамнезе обследуемых пациенток представлены в табл. 3.

Таблица 1. Характеристика экстрагенитальных заболеваний

Заболевания	n=30	
	абс.	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы:	20	66,6
• нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу	2	6,6
• варикозная болезнь	12	40
• артериальная гипертензия	6	20
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта:	22	73,3
• хронический гастрит	12	40
• хронический гастродуоденит	4	13,3
• хронический холецистит	6	20
• дискинезия желчевыводящих путей	0	0
Заболевания органов дыхания:	8	26,6
• хронический бронхит	5	16,6
• хронический тонзиллит	3	10
Заболевания почек и мочевыводящих путей:	16	53,3
• хронический пиелонефрит	2	6,6
• хронический цистит	5	16,6
• мочекаменная болезнь	9	30

Таблица 2. Характеристика гинекологических заболеваний

Гинекологические заболевания	n=30	
	абс.	%
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	3	10
Эктопия шейки матки	12	40
Дисфункция яичников	4	13,3
Кандидозный кольпит	24	80
Хламидиоз	3	10
Миома матки	7	23,3
Гиперпластический процесс эндометрия	5	16,6
Полип эндометрия	8	26,6
Бесплодие	3	10
Эндометриоз	11	26,6
Ретенционные кисты яичников	4	13,3
Внематочная беременность	1	3,3

Таблица 3. Исходы предыдущих беременностей

Исходы предыдущих беременностей	n=30	
	абс.	%
Искусственный аборт	15	30
Самопроизвольный выкидыш	6	20
Роды	27	90
Родов не было	2	6,6

Таблица 4. Результаты оценки гормонального профиля

ФСГ, мМЕ/мл		ЛГ, мМЕ/мл		Эстрадиол, пмоль/л		Пролактин, мМЕ/л		ТТГ, мМЕ/л	
до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
$42,6 \pm 14,3$	$37,3 \pm 9,1$	$35,3 \pm 5,4$	$31,1 \pm 8,1$	$84,6 \pm 9,5$	$98,6 \pm 5,4$	211 ± 19	238 ± 24	$2,81 \pm 0,6$	$2,35 \pm 0,4$

Гормональное обследование проводилось всем женщинам перед началом исследования и после 3 мес применения мелатонина. Забор крови проводился на 5–7-й день цикла (при сохраненном менструальном цикле) или в любой день на фоне аменореи.

В табл. 4 представлены результаты гормонального обследования пациенток перед началом терапии и через 3 мес после ее проведения.

Анализ полученных результатов гормонального обследования до и после применения мелатонина не позволил выявить значимых и достоверных различий. У пациенток с климактерическим синдромом через 3 мес применения мелатонина отмечены незначительное снижение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ и умеренное повышение концентрации эстрадиола. Но данные изменения не были статистически значимыми.

При балльной оценке психологического статуса женщин с наличием климактерического синдрома по шкале Спилбергера–Ханина установлено, что средний уровень тревожности у пациенток был значительно повышен ($62,8 \pm 0,3$ балла). Показатели психологического статуса были несколько лучше у пациенток с сохраненным ритмом менструаций, чем у женщин с аменореей. Кроме того, прослеживалась прямая зависимость показателей от возраста пациентки и выраженности вегетативных проявлений. Чем меньше был возраст и чем менее выражены были проявления климактерического синдрома, тем ниже был уровень тревожности.

При балльной оценке психологического статуса женщин с наличием предменструального и климактерического синдромов по шкале Спилбергера–Ханина установлено, что средний уровень тревожности был значительно повышен как в первой ($57,4 \pm 1,2$ балла), так и во второй группе ($62,8 \pm 0,3$ балла). Показатель психологического статуса был несколько лучше у пациенток репродуктивного возраста, чем у женщин с климактерическим синдромом.

По показателям субъективной оценки здоровья в структуре качества жизни также выявлена корреляционная зависимость между обобщенным показателем качества жизни пациенток и возрастом ($F=34,03$ при $p<0,005$). У женщин от 41 до 49 лет этот показатель составил $45,5 \pm 2,7$ балла, а у женщин 50 лет и старше показатель качества жизни был в пределах $37,0 \pm 1,9$ балла.

При оценке результатов опросника А.М.Вейна у всех пациенток с климактерическим синдромом общая сумма баллов не превышала 15 и составила $9,7 \pm 1,3$. Таким образом, ни у одной из пациенток не было выявлено значимых признаков синдрома вегетативной дисфункции.

Оценка менопаузального индекса Купермана выявила, что у 24 (80%) женщин климактерический синдром был средней тяжести ($16 \pm 2,1$ прилива), у 3 (10%) – легкого течения ($5,4 \pm 0,9$ прилива) и у 3 (10%) – тяжелого течения ($27,3 \pm 1,6$ прилива). Всем пациенткам с тяжелым течением климактерического синдрома дополнительно были назначены препараты МГТ (в дальнейшем пациентки были исключены из сравнительного анализа).

Через 3 мес после применения мелатонина средний показатель качества жизни по шкале Спилбергера–Ханина составил $49,2 \pm 1,8$ балла. Средний уровень тревожности достоверно снизился на фоне применения адаптогенов.

При оценке результатов опросника А.М.Вейна также отмечалось умеренное снижение показателей, общая сумма баллов составила $8,5 \pm 2,1$. Таким образом, общие показатели качества жизни, тревожности и вегетативной дисфункции улучшились через 3 мес на фоне проводимой терапии.

Оценка менопаузального индекса Купермана показала, что на фоне применения адаптогенов у 24 (80%) женщин течение климактерического синдрома несколько улучшилось, частота приливов составила $13,3 \pm 1,8$ в сутки, у 3 (10%) сохранилось легкое течение с частотой приливов

до $4,8 \pm 1,1$ в сутки, 3 (10%) пациентки с тяжелым течением климактерического синдрома на фоне применения МГТ отметили снижение частоты приливов до 5–8 за сутки.

Заключение

По определению Всемирной организации здравоохранения качество жизни – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. Качество жизни определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами жизни человека, имеющими для него важное значение и влияющими на него. Таким образом, качество жизни можно определить как степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках социума.

Социальная оценка качества жизни включает 12 параметров, из которых на первом месте стоит здоровье. Качество жизни, связанное со здоровьем, является интегральной характеристикой физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, которое основано на его субъективном восприятии.

Общий показатель качества жизни коррелирует с состоянием здоровья или уровнем благополучия человека.

Понятие качества жизни положено в основу новой парадигмы понимания болезни и определения эффективности методов ее лечения. Именно поэтому пациент, являясь главным потребителем медицинских услуг, дает наиболее объективную оценку полученной медицинской помощи.

Таким образом, исследование качества жизни является надежным, высокоинформативным, чувствительным и экономичным инструментом оценки состояния здоровья и эффективности использования новых фармакологических методов лечения.

Качество жизни женщин с климактерическим синдромом значительно снижено. Субъективная оценка качества жизни и уровень тревожности у пациенток позволяют отнести их в группу высокого риска по развитию синдрома вегетативной дисфункции.

На фоне 3-месячного курса применения препарата Мелаксен в качестве адаптогена было выявлено существенное улучшение показателей качества жизни пациенток. Исследование показало возможность применения адаптогенов в составе монотерапии при легком или умеренном течении климактерического синдрома. При тяжелом течении климактерического синдрома показано применение МГТ.

Литература/References

1. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6106.
2. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1003.
3. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38: 489.
4. Soules MR, Sherman S, Parrott E et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76: 874.
5. Huang AJ, Grady D, Jacoby VL et al. Persistent hot flashes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 840.
6. Röddström K, Bengtsson C, Lissner L et al. A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002; 9: 156.
7. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol* 2001; 13: 453.
8. Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause* 2006; 13: 576.
9. de Zambotti M, Colrain IM, Javitz HS, Baker FC. Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women. *Fertil Steril* 2014; 102: 1708.
10. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64: 204.

11. Newton KM, Buist DS, Keenan NL et al. Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based survey. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 18.
12. Keenan NL, Mark S, Fugh-Berman A et al. Severity of menopausal symptoms and use of both conventional and complementary/alternative therapies. *Menopause* 2003; 10: 507.
13. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137: 805.
14. Van Patten CL, Olivetto IA, Chambers GK et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1449.
15. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L et al. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236.
16. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1068.
17. Nikander E, Kilkkinen A, Metsä-Heikkilä M et al. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1213.
18. MacGregor CA, Canney PA, Patterson G et al. A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 708.
19. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1363.
20. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW et al. Cimicifugaracemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005; 51: 397.
21. Osmers R, Friede M, Liske E et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1074.
22. Verhoeven MO, van der Mooren MJ, van de Weijer PH et al. Effect of a combination of isoflavones and *Actaeoracemosa* Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005; 12: 412.
23. Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2836.
24. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 869.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леваков Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: katiyanikitina@mail.ru

Прогнозирование остеопоротических изменений у женщин в периоде менопаузального перехода

И.С.Захаров[✉], Г.А.Ушакова, Г.И.Колпинский

ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Целью настоящего исследования стали изучение изменений минеральной плотности кости (МПК) в зависимости от показателей фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) и определение пороговых значений данного гормона при формировании остеопоротических изменений у женщин в периоде менопаузального перехода. Были получены данные об обратной статистически значимой связи между ФСГ и уровнем МПК поясничных позвонков у женщин в переходном к менопаузе периоде ($r=-0,44$; $p=0,001$). При оценке колебаний МПК в зависимости от уровня ФСГ был определен его классификационный порог, составивший 34,7 мМЕ/мл, при котором увеличивался риск развития остеопоротических изменений, при этом отношение шансов формирования указанных нарушений в периоде менопаузального перехода составило 3,063 (1,558–6,022).

Ключевые слова: остеопороз, диагностика, период менопаузального перехода, фолликуло-стимулирующий гормон.

[✉]isza@mail.ru

Для цитирования: Захаров И.С., Ушакова Г.А., Колпинский Г.И. Прогнозирование остеопоротических изменений у женщин в периоде менопаузального перехода. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 20–23.

Prediction of osteoporotic changes in women during the menopausal transition

I.S.Zakharov[✉], G.A.Ushakova, G.I.Kolpinskiy

Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a

The aim of this study was to evaluate bone mineral density (BMD) changes depending on the performance of follicle stimulating hormone and identification thresholds of the hormone, the formation of osteoporotic changes in women during the menopausal transition. The results showed a negative correlation between the levels of follicle stimulating hormone and lumbar spine BMD in women during the menopausal transition ($r=-0.44$; $p=0.001$). In assessing BMD fluctuations depending on the level of follicle stimulating hormone was determined classification threshold of this hormone, amounting to 34.7 mIU/ml in which the increased risk of osteoporotic changes. The odds ratio for the formation of these disorders in menopausal transition period amounted to 3.063 (1.558–6.022).

Key words: osteoporosis, diagnosis, during the menopausal transition, follicle stimulating hormone.

[✉]isza@mail.ru

For citation: Zakharov I.S., Ushakova G.A., Kolpinskiy G.I. Prediction of osteoporotic changes in women during the menopausal transition. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 20–23.

Изменение гормонального статуса женщины, связанное с инволюционными возрастными процессами, влечет за собой развитие различных метаболических нарушений, одним из которых является постменопаузальный остеопороз [1]. Менопаузальные расстройства представляют системный ответ на возрастную гипоестрогению. Остеопоротические изменения относятся к поздневременным проявлениям климактерического синдрома. В то же время известно, что снижение костной массы начинается задолго до наступления менопаузы [2]. Данная патология представляет междисциплинарную проблему, требуя взаимодействия врачей разных специальностей. Рост распространенности постменопаузального остеопороза в мире связан с рядом причин – прежде всего с увеличением продолжительности жизни и нарастанием воздействия различных негативных факторов, влияющих на костный обмен [3]. Сложность многофакторного влияния на развитие остеопоротических изменений влечет необходимость использования комплексного подхода при осуществлении диагностических мероприятий и прогнозировании.

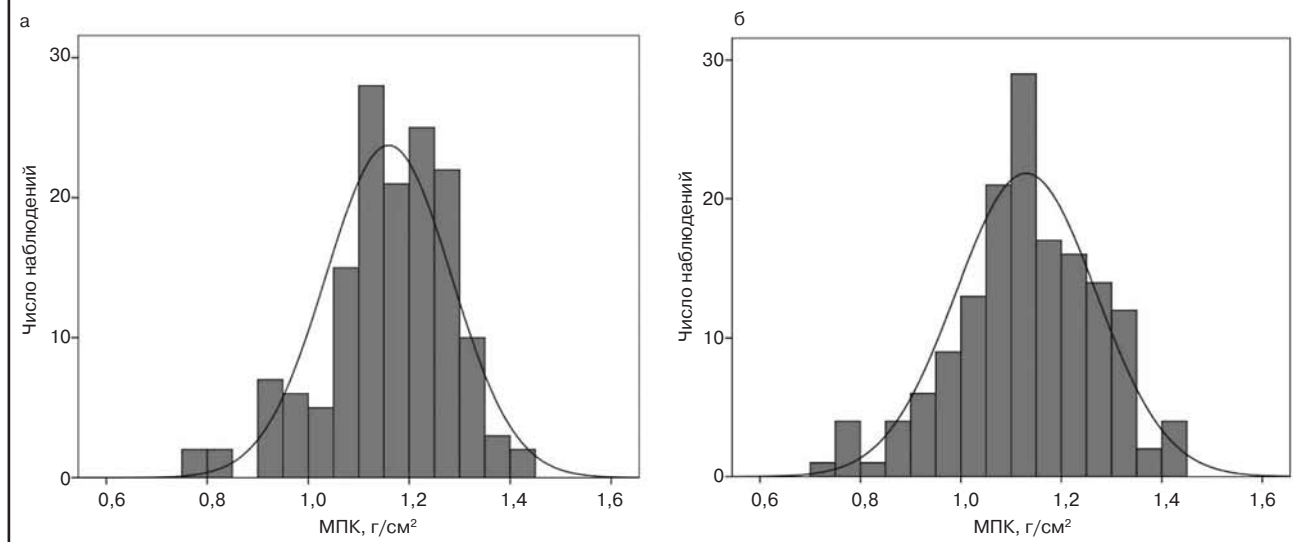
Хорошо известна ведущая роль лучевых методов в выявлении остеопороза [4], одной из основных характеристик которого является снижение минеральной плотности кости (МПК). При этом уровень костной массы в постменопаузе зависит как от пиковых значений МПК в молодом возрасте, так и от темпов ее потери в последующие возрастные интервалы. В настоящее время приоритет в диагностике имеет двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, при проведении которой полученные показатели МПК сравниваются с референтными значениями, заложенными в денситометрические системы [5, 6]. В большинстве денситометров нашла широкое

применение база данных, созданная на основе Национального обсервационного исследования по здоровью и питанию (США) – NHANES III [7]. Однако оценка МПК с использованием указанных референтных значений может снижать достоверность диагностики остеопороза в других популяционных группах. В литературе представлены результаты исследований, в которых проводился сравнительный анализ популяционных показателей МПК жительниц областей Российской Федерации, отличающихся между собой по своим климатогеографическим и экологическим характеристикам [8–11]. В результате были выявлены отличительные региональные особенности возрастной динамики МПК. Кроме того, отмечены статистически значимые отличия МПК с данными NHANES III [12].

Заключение при проведении рентгеновской денситометрии выполняется не на основании абсолютных значений МПК, а согласно рассчитанным Z- и T-критериям. У женщин до 50 лет применяется Z-критерий, который соответствует количеству стандартных отклонений от средних показателей МПК лиц соответствующего возраста; старше 50 лет используется T-критерий – количество стандартных отклонений от среднего показателя максимальных значений МПК молодых людей.

Необходимо отметить, что NHANES III не принимает во внимание особенностей периода менопаузального перехода у женщин в возрасте до 50 лет. Учитывая, что показатели МПК имеют тесную связь с уровнем эстрогенов, при использовании референтных данных МПК необходимо учитывать состояние гормонального профиля на момент исследования. Представляет интерес тот факт, что согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (ISCD, 2013) считается возможным с целью диагностики остеопоротических изменений у жен-

Рис. 1. Гистограммы распределения МПК поясничных позвонков: а – у женщин 40–44 лет; б – у женщин 45–49 лет.



щин менопаузального перехода до 50-летнего возраста использовать Т-критерий (вместо Z-критерия) [13]. В то же время в рекомендациях ISCD отсутствуют четкие характеристики выбора того или иного критерия. В связи с этим возникает вероятность расхождений в интерпретации результатов из-за отличий порогов оценки.

Ключевым маркером, характеризующим угасание эстрогенпродуцирующей функции яичников, является фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Существуют публикации, показывающие зависимость МПК от уровня ФСГ [14]. По результатам симпозиума рабочей группы по изучению этапов старения репродуктивной системы STRAW+10 концентрация ФСГ, превышающая 25 мМЕ/л, характерна для периода менопаузального перехода [15]. В то же время отсутствуют публикации, описывающие границы данного гормона, ассоциирующиеся с возникновением остеопении и остеопороза.

В связи с этим была определена цель настоящего исследования – изучить изменения МПК в зависимости от показателей ФСГ и определить пороговые значения данного гормона при формировании остеопоротических изменений у женщин в периоде менопаузального перехода.

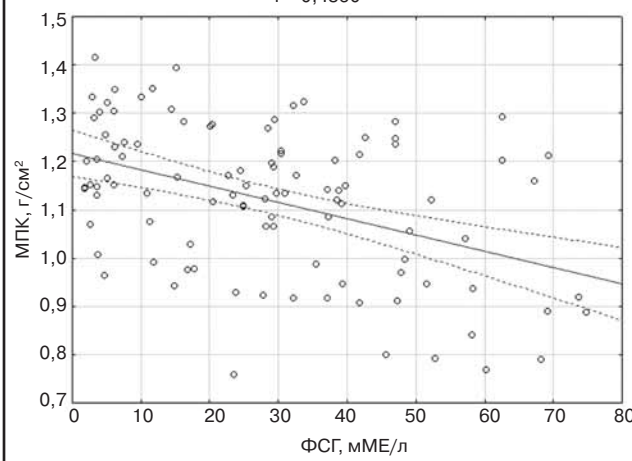
Материал и методы

В представленное исследование были включены женщины, находящиеся в периоде менопаузального перехода ($n=301$).

Критерии включения: возраст 40–49 лет, период перехода в менопаузу, согласие на проведение исследования. Критерии исключения: заболевания и прием лекарственных препаратов, приводящих к формированию вторичного остеопороза, прием гормональной контрацепции, препаратов менопаузальной гормональной терапии, отказ от исследования.

Рентгеновская остеоденситометрия выполнялась костным денситометром Lunar DPX NT (GE Healthcare). Зонами интереса были I–IV поясничные позвонки. Оценка ФСГ осуществлялась на анализаторе IMMULITE 2000 методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ StatSoft Statistica 6.1 и IBM SPSS Statistics 21. При оценке нормальности распределения показателей применялся критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При наличии нормального распределения выборки количественные показатели описывались с использованием средних арифметических значений и их стандартных отклонений. Связь

Рис. 2. Корреляция показателей ФСГ и МПК поясничных позвонков у женщин в периоде менопаузального перехода. $r=-0,4390$ 

между показателями оценивалась на основании коэффициента корреляции Пирсона.

Для проверки статистической значимости различий количественных признаков при отсутствии нормального распределения применялся непараметрический Н-критерий Краскела–Уоллиса. С целью изучения зависимости МПК от показателей ФСГ у женщин в периоде перехода в менопаузу был выбран метод бинарной логистической регрессии с последующим проведением ROC-анализа.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин, вошедших в исследование, составил $44,5 \pm 3,2$ года. Обследованные были стандартизованы по антропометрическим показателям. При изучении индекса массы тела у лиц разных возрастных групп не было выявлено статистически значимых различий. Критерий Краскела–Уоллиса (Н) составил 4,1 ($p=0,9$); $\chi^2=6,7$ ($p=0,6$).

В изучаемой выборке проведена оценка динамики МПК в зависимости от возраста. Заслуживает внимания отсутствие равномерности возрастного распределения МПК поясничных позвонков у женщин 40–49 лет. При относительно стабильных значениях МПК в период 40–44 лет в возрастном интервале 45–49 лет возникает выраженное снижение костной массы. Критерий Краскела–Уоллиса (Н) составил 20,6 ($p=0,01$); $\chi^2=21,1$ ($p=0,01$). Полученные данные являются свидетельством статистически значимых

Рис. 3. Гистограммы распределения показателей ФСГ: а – у женщин 40–44 лет; б – у женщин 45–49 лет.

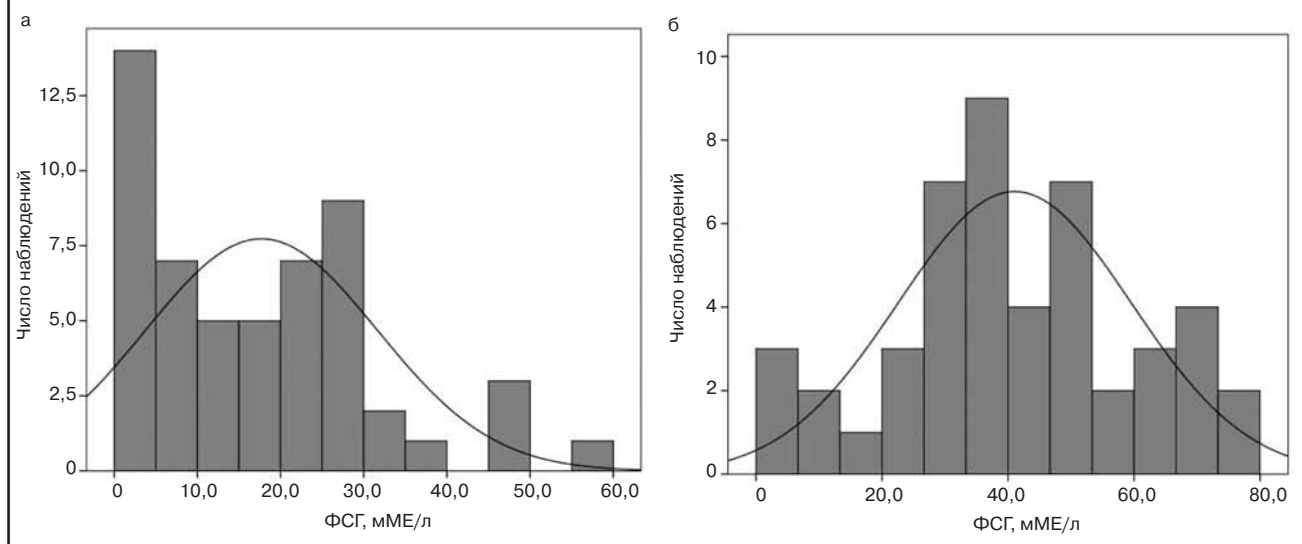
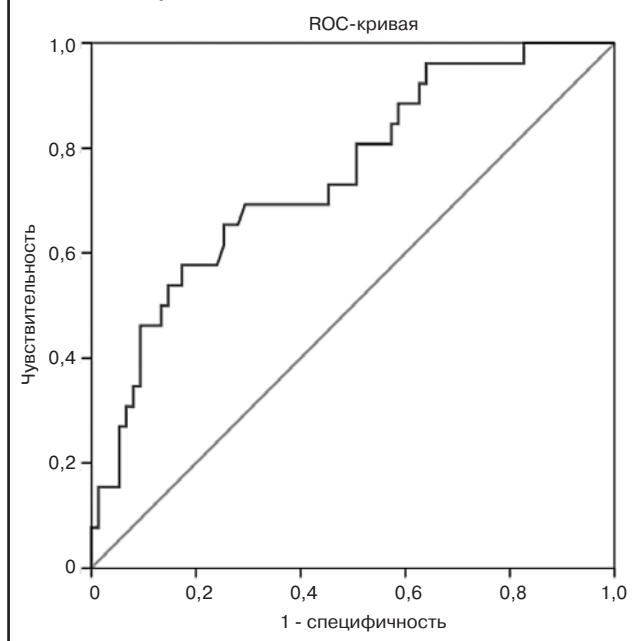


Рис. 4. ROC-кривая созданной модели.



колебаний МПК у женщин в периоде менопаузального перехода.

Уровень МПК в интервале 40–44 лет был близок к показателем 30–39-летних женщин, составляя $1,159 \pm 0,124$ г/см². В то же время у женщин 45–49 лет средний показатель МПК поясничных позвонков был равен $1,129 \pm 0,139$ г/см², приближаясь к уровню МПК лиц возрастной группы 50–54 лет (рис. 1).

Оценка связи между ФСГ и уровнем МПК поясничных позвонков у женщин в периоде перехода в менопаузу в возрасте 40–49 лет определила статистически значимую отрицательную корреляцию ($r = -0,44$; $p = 0,001$); рис. 2.

При изучении показателей ФСГ у лиц 40–44 лет средняя величина данного гормона составила $17,7 \pm 13,9$ мМЕ/мл, у женщин 45–49-летнего возраста – $41,0 \pm 18,4$ мМЕ/мл ($p = 0,001$); рис. 3. Рост ФСГ является свидетельством вхождения женщины в переходный к менопаузе период.

При оценке колебаний МПК в зависимости от уровня ФСГ у женщин в периоде менопаузального перехода границей бинарной классификации был выбран показатель минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков, соответствующий начальным проявлениям ос-

теопении (Т-критерий – 1). При проведении статистической обработки определен оптимальный классификационный порог ФСГ (cut-off value), равный 34,7 мМЕ/мл. Площадь под ROC-кривой составила 0,747 (0,638–0,856), что свидетельствует об удовлетворительном качестве созданной модели (рис. 4).

При оценке отношения шансов развития остеопении и остеопороза у женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода, при показателях ФСГ, превышающих уровень 34,7 мМЕ/мл, была получена величина 3,063 (1,558–6,022).

Заключение

Таким образом, женщины до 50 лет, находящиеся в переходном к менопаузе периоде, с показателями $\text{ФСГ} > 34,7$ мМЕ/мл имеют статистически значимо более высокий риск формирования остеопении и остеопороза. Учитывая, что МПК у женщин позднего периода менопаузального перехода близка к уровню МПК лиц, находящихся в постменопаузе, при значениях ФСГ, превышающих пороговые, целесообразно использовать Т-критерий, как и у лиц постменопаузального периода. Это позволит сохранить преэминентность в оценке результатов остеоденситометрии у женщин после 50-летнего возраста.

Литература/References

1. Медицина климатерия. Под ред. В.П.Сметник. Ярославль: Литера, 2006. / Meditsina klimakterii. Pod red. V.P.Smetnik. Iaroslavl: Litera, 2006. [in Russian]
2. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И.Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. / Rukovodstvo po osteoporozu. Pod red. L.I.Benevolenskoi. M.: BINOM. Laboratoriia znani, 2003. [in Russian]
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 2013; 8: 136.
4. Захаров И.С. Особенности костной денситометрии у женщин в постменопаузальном периоде. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2015; 60 (2): 56–9. / Zakharov I.S. Osobennosti kostnoi densitometrii u zhenshchin v postmenopauzal'nom periode. Med. radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2015; 60 (2): 56–9. [in Russian]
5. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Pod red. O.M.Lesniak, L.I.Benevolenskoi. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
6. Колпинский Г.И., Захаров И.С. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза. Кемерово, 2015. / Kolpinskiy G.I., Zakharov I.S. Diagnostika i prognozirovaniye postmenopauzal'nogo osteoporoz. Kemerovo, 2015. [in Russian]

7. Lumbar spine and proximal femur bone mineral density, bone mineral content, and bone area: United States, 2005–2008. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). DHHS Publication (PHS) 2012–1601, Series 11, №251.
8. Кривова А.В. Оптимизация диагностики остеопороза и профилактики низкоэнергетических переломов на региональном уровне (Тверская область). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. / Krivova A.V. Optimizatsiia diagnostiki osteoporoz i profilaktiki nizkoenergeticheskikh perelomov na regional'nom urovne (Tverskaia oblast'). Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2012. [in Russian]
9. Фаламеева О.В. Научные основы профилактики остеопороза в детском, подростковом и юношеском возрасте на популяционном уровне. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2008. / Falameeva O.V. Nauchnye osnovy profilaktiki osteoporoz v detskom, podrostkovo i iunosheskom vozraste na populiatsionnom urovne. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Novosibirsk, 2008. [in Russian]
10. Шевцов В.И., Свешников А.А., Овчинников Е.Н. и др. Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета. Гений ортопедии. 2004; 1: 129–37. / Shevtsov V.I., Sveshnikov A.A., Ovchinnikov E.N. i dr. Vozrastnye izmeneniia mineral'noi plotnosti kostei skeleta. Genii ortopedii. 2004; 1: 129–37. [in Russian]
11. Зельский И.А. Показатели минеральной плотности костной ткани у жителей Екатеринбурга и Свердловской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006. / Zel'skii I.A. Pokazateli mineral'noi plotnosti kostnoi tkani u zhitelei Ekaterinburga i Sverdlovskoi oblasti. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg, 2006. [in Russian]
12. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А. Референтные показатели двухмерной минеральной плотности кости поясничных позвонков для жительниц Кузбасса. Политравма. 2014; 3: 63–8. / Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova G.A. Referentnye pokazateli dvukhmernoi mineral'noi plotnosti kosti poiasnichnykh pozvonkov dlia zhitel'nits Kuzbassa. Politravma. 2014; 3: 63–8. [in Russian]
13. These are the Official Positions of the ISCD as updated in 2013. Available at: <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult> (accessed April 24, 2014).
14. Wu XY, Yu SJ, Zhang H et al. Early bone mineral density decrease is associated with FSH and LH, not estrogen. Clin Chim Acta 2013; 415: 69–73.
15. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric 2012; 15 (2): 105–14.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаров Игорь Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: isza@mail.ru

Ушакова Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ

Колпинский Глеб Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО КемГМУ

Эффективность и безопасность применения альфакальцидола в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений в постменопаузальном периоде (обзор литературы)

Т.Ю.Пестрикова[✉], Т.В.Ячинская

ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

В статье рассмотрены преимущества активного метаболита витамина D (альфакальцидола) перед нативным витамином D, его биологические и клинические эффекты, реализующиеся через действие 1,25(OH)₂D₃ и определяющие целесообразность использования для лечения остеопороза у женщин в периоде постменопаузы. Показано, что применение альфакальцидола (Альфа Д3-Тева®) является важным звеном в профилактике падений и переломов у таких пациентов.

Ключевые слова: дефицит витамина D, профилактика, лечение, 25(OH)D, альфакальцидол, остеопороз, постменопауза, аналог D-гормона, постменопаузальный остеопороз.

[✉]typ50@rambler.ru

Для цитирования: Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Эффективность и безопасность применения альфакальцидола в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений в постменопаузальном периоде (обзор литературы). Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 24–28.

Efficacy and safety of alphacalcidol for treatment of deficient states and functional impairments in postmenopausal women (literature review)

T.Yu.Pestrikova[✉], T.V.Yachinskaya

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35

Benefits of active metabolite of vitamin D (alfacalcidol) over native vitamin D as well as its biological and clinical effects mediated via activity of 1,25(OH)₂D₃ and discussed, which determine a rationale for its use in treatment of osteoporosis in postmenopausal women. It is demonstrated that use of alphacalcidol (Alpha D3-Teva®) is among important links in prophylaxis of falls and fractures in such patients.

Key words: vitamin D deficiency, prevention, treatment, 25(OH)D, alphacalcidol, osteoporosis, postmenopause, D-hormone analogs, postmenopausal osteoporosis.

[✉]typ50@rambler.ru

For citation: SPestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Efficacy and safety of alphacalcidol for treatment of deficient states and functional impairments in postmenopausal women (literature review). Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 24–28.

Общее увеличение продолжительности жизни, отмечаемое по результатам анализа мировой статистики во всех странах, – огромное достижение цивилизации, совместная заслуга результативного здравоохранения и грамотной социальной политики. Число женщин старше 50 лет в ближайшие годы будет прогрессивно увеличиваться, а их растущая социальная включенность обусловит стремление к активному и здоровому долголетию. Последнее обстоятельство накрепко связывает две важнейшие задачи в ведении таких пациенток: повышение качества жизни за счет устранения неприятных симптомов, связанных с неизбежным возрастным дефицитом эстрогенов, с одной стороны, и профилактикой состояний, угрожающих жизни и долголетию, – с другой [1].

Изменения, развивающиеся в организме женщины на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов в связи с генетически детерминированным процессом выключения функции репродуктивной системы, объединяют в понятие «менопаузальный синдром» [2].

По времени появления симптомы дефицита эстрогенов традиционно делят на три группы. Ранние симптомы менопаузального синдрома включают вазомоторные и психоэмоциональные. Через 2–5 лет после наступления менопаузы начинают прогрессировать средневременные симптомы – урогенитальные расстройства, порой причиняющие значительные страдания, сексуальная дисфункция, диспареуния, а также косметические проблемы за счет изменений кожи и ее придатков. И наконец, группа поздних нарушений, возникающих через 5 лет менопаузы и более, которые проявляются повышенным риском кардиоваскулярных заболеваний, постменопаузального остеопороза с

патологическими переломами и болезнью Альцгеймера. Крайне негативное влияние инволюционных гормональных изменений на минеральную плотность костной ткани проявляется тем, что 85% всех эпизодов остеопороза у представительниц женского пола приходится на постменопаузальный период. Одно из самых грозных осложнений этого состояния – перелом шейки бедренной кости, самого уязвимого места у пациенток старшей возрастной группы, – не подлежит консервативному лечению и без эндопротезирования тазобедренного сустава, как правило, становится причиной инвалидизации больных (45%) или вовсе летального исхода (26%) [1].

Остеопороз – заболевание, тесно связанное с функцией яичников. Hoshino и соавт. показали, что ускорение костного метаболизма происходит за 4 года до наступления менопаузы. Медленное снижение минеральной плотности в бедре начинается уже после 30 лет и ускоряется в ранней постменопаузе [3]. При этом специалисты подчеркивают, что остеопороз – заболевание, которое можно предупредить и излечить. На сегодняшний день определены факторы риска и механизм патогенеза заболевания, разработаны методы первичной и вторичной профилактики остеопороза, совершенствуются способы лечения с использованием разных групп лекарственных препаратов. Одним из наиболее значимых корригируемых факторов риска развития остеопороза является дефицит витамина D [4].

От витамина D к D-гормону

Биологической активностью обладает гидроксированный в первом положении витамин D, или 1,25(OH)₂D₃, или D-гормон. Неактивная форма витамина D образуется в

Таблица 1. Уровень концентрации 25(OH)D₃ в крови у пациентов

Категория статуса витамина D	Уровень 25(OH)D, нг/мл	Уровень 25(OH)D, нмоль/л
Гиповитаминоз и авитаминоз	<12	<30
Риск неадекватного потребления	12–29	30–49
Достаточное потребление	30–100	50–125
Уровень, выше которого применение витамина D рекомендовано с осторожностью; по показаниям; при уровне выше 100 – нежелательно	>100 (обсуждается)	–

Примечание. Единицы измерения: нг/мл×2,496=нмоль/л.

Таблица 2. Сравнительная эффективность добавки витамина D или активных метаболитов витамина D

Витамин D [25(OH)D]	Альфакальцидол, кальцитриол
Пищевая добавка (невозможно предсказать фармакокинетику)	Лекарство (предсказуемая фармакокинетика)
Эффективна только у пациентов с дефицитом витамина D [25(OH)D<30 нмоль/л или <12 нг/мл]	Увеличивает содержание D-гормона в органах-мишенях как при дефиците витамина D, так и при нормальном содержании витамина D в сыворотке крови
При достаточном содержании витамина D в сыворотке крови не приводит к увеличению концентрации D-гормона	Дефицит D-гормона может быть устранен независимо от функции почек (независимо от активности 1α-гидроксилазы)
Пациенты с дефицитом D-гормона (снижение активности 1α-гидроксилазы) и/или дефицитом рецептора к D-гормону резистентны к терапии добавкой витамина D	Эффективен при резистентности к витамину D, способен индуцировать синтез рецептора к D-гормону в органах-мишенях

коже под воздействием ультрафиолетовых лучей определенной длины волны (290–315 нм), кроме того, витамин D содержится в некоторых животных продуктах (яйца, печень, жирные молочные продукты). В печени происходит гидроксилирование витамина D в положении 25 с помощью фермента 25-гидроксилазы. Следующим этапом в почках витамин D гидроксилируется в положении 24 с образованием неактивного метаболита или в положении 1 с помощью фермента 1α-гидроксилаза, активность которого зависит от функции почек, с образованием активной формы витамина D, или D-гормона [5].

Оценка статуса

В настоящее время разработаны методы лабораторной оценки каждого из этапов преобразования витамина D. Так, измерение уровня 25(OH)D₃ – это стандартный инструмент оценки статуса витамина D, измерение уровня 1,25(OH)₂D₃ – инструмент для оценки действия витамина D, а измерение уровня 24,25(OH)₂D₃ – инструмент для оценки распада витамина D. Для достижения максимального уровня активности фермента 25-гидроксилазы (CYP27B1), участвующего в гидроксилировании 25(OH)D₃, необходим определенный уровень субстрата – 25(OH)D₃. По результатам исследований этот уровень примерно должен соответствовать 40 нг/мл; максимальная же активность данного фермента развивается при концентрации 25(OH)D₃ на уровне примерно 100 нг/мл [6].

Таким образом, эффективность витамина D как элемента эндокринной системы зависит от концентрации циркулирующего 25(OH)D₃. Активность процессов, за которые отвечает эндокринная система, обеспечивается только при уровне 25(OH)D₃, превышающем 30 нг/мл, в то время как оптимальной она становится на уровне 40 нг/мл [6].

Нормы концентрации

Достаточное потребление витамина D должно обеспечивать его содержание в крови в диапазоне от 30 до 100 нг/мл (табл. 1) [7].

Метаанализы демонстрируют в целом тот факт, что уровень витамина D менее 30 нг/мл и в ряде случаев менее 40 нг/мл приводит к нестабильному воспроизведению структуры костной ткани после переломов [8]. В отличие от нижней границы нормы ее верхняя граница вызывает гораздо больше споров. Имеющиеся данные клинических исследований показывают, что гиперкальциемия отмечается у единичных пациентов только при приближении уровня витамина D к значениям 180–200 нг/мл [9].

Распространенность недостаточности витамина D

Нормальный средний уровень витамина D имеет место лишь в одной северной стране – Швеции и нескольких странах Юго-Восточной Азии. Российская Федерация, многие страны Европы, в частности Польша и Германия, находятся в зоне субоптимального уровня. Польское исследование, проведенное в 2012 г., выявило большую долю людей с экстремально низкими уровнями витамина D – менее 10 нг/мл.

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в России, средний уровень 25(OH)D₃ у женщин составил 53 нмоль/л (20 нг/мл) [6].

Фармакологическая коррекция дефицита D-гормона

Различают два основных типа дефицита D-гормона, или синдрома D-недостаточности. Первый из них обусловлен дефицитом/недостаточностью природной прогормональной формы витамина D₃, из которой образуется активный метаболит 1α,25(OH)₂D₃. Другой тип дефицита витамина D характеризуется снижением продукции D-гормона в почках [при этом типе дефицита может наблюдаться либо нормальный, либо слегка повышенный уровень 25(OH)D в сыворотке крови] или снижением его рецепции в тканях (резистентность к гормону), что рассматривается как функция возраста у женщин в периоде постменопаузы [10].

Снижение почечной продукции 1α,25(OH)₂D₃ нередко наблюдается при остеопорозе, заболеваниях почек, у жен-

щин старше 65 лет, при дефиците половых гормонов, гипопаратиреозе, сахарном диабете, приеме глюкокортикоидных препаратов. Развитие резистентности к $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обусловлено, как полагают, снижением числа рецепторов к витамину D в тканях-мишенях, таких как кишечник, почки и скелетные мышцы [11].

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы: нативные и активные. Нативные витамины D₂ и D₃ всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника, поступая в составе хиломикронов в его лимфатическую систему, печень и далее в кровеносное русло [10].

Цели для назначения витамина D

Назначение препаратов витамина D преследует цель поддержания активности ферментов в цепи метаболизма витамина D как ренальной, так экстраренальной локализации на должном уровне [6].

Что является эффективным: добавка витамина D или активные метаболиты витамина D?

По данным одного из метаанализов, назначение добавок витамина D имеет некоторый положительный эффект по снижению риска падений. Всего было включено 9 рандомизированных контролируемых исследований: относительный риск падений у женщин в постменопаузе среди пациентов, получавших витамин D, составил 0,92 (95% доверительный интервал 0,75–1,12), однако различия (χ^2 -тест) по сравнению с теми пациентами, которые не получали добавку витамина D, были недостоверными [12].

Необходимо обратить внимание на то, что у женщин в постменопаузе уровень фермента 1α -гидроксилазы снижается, что приводит к нарушению синтеза D-гормона. Также при недостаточности функции почек нарушается образование активных метаболитов витамина D. Поэтому назначение витамина D₃ у таких пациентов неэффективно. Результаты сравнительной эффективности представлены в табл. 2 [13].

Активные метаболиты

Повышенный интерес к метаболизму витамина D₃ и понимание его роли в состоянии костной ткани и других систем способствовали появлению за последние десятилетия значительного количества пролекарств, являющихся синтетическими аналогами витамина D₃ и требующих одного этапа гидроксилирования, чтобы стать биологически активными. Обычно в клинической практике применяются кальцитриол и альфакальцидол. Использование этих препаратов позволяет миновать второй этап активации витамина D₃ – 1α -гидроксилирование в почках, что особенно важно при лечении больных старше 45 лет и тех, кто страдает хроническими заболеваниями почек, у кого до страдания в практику этих препаратов развивалась почечная остеодистрофия, вызванная нарушением метаболизма витамина D₃ [14].

Сравнительный анализ кальцитриола и альфакальцидола

Как показали результаты исследований, применение кальцитриола эффективно снижает уровень паратормона, маркеров костной резорбции (NTX) и повышает концентрацию маркеров костеобразования (остеокальцина). Для достижения этих эффектов достаточно 4 нед приема препарата. Однако авторы обзора отмечают недостаточное количество исследований, посвященных влиянию приема препарата на увеличение костной массы и снижение риска переломов. Широкому применению кальцитриола в клинической практике мешает высокий риск развития гиперкальциемии (до 40%). Препарат связывается с рецепторами $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в кишечнике сразу после прие-

ма, происходит быстрая абсорбция кальция, а следовательно, повышается риск острой гиперкальциемии, которая обычно наблюдается, если кальцитриол принимается 2 раза в сутки [14].

Альфакальцидол – синтетический аналог кальцитриола, отличающийся от последнего только отсутствием гидроксильной группы в положении 25. Фармакологическое действие альфакальцидола обусловлено его трансформацией в кальцитриол. В отличие от кальцитриола альфакальцидол в кишечнике находится в неактивной форме и становится активным только после биотрансформации в печени или непосредственно в костях. В отличие от нативного витамина D он превращается в D-гормон $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ за одну метаболическую стадию (минуя почки) при помощи печеночного фермента 25-гидроксилазы. Скорость образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из альфакальцидола намного выше, чем из нативного витамина D, поэтому биологические эффекты первого проявляются быстрее и интенсивнее. Это приводит к более низким концентрациям $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, чем при приеме кальцидола. Поскольку альфакальцидол дольше задерживается в костях, он ассоциируется с меньшим риском гиперкальциемии, следовательно, препарат безопаснее кальцитриола. Этим и определяется более широкое его использование в клинической практике. Альфакальцидол дозозависимо подавляет костную резорбцию (независимо от подавления секреции паратормона), стимулирует костеобразование, повышает минеральную плотность кости, механическую прочность кости с особенно выраженным эффектом на кортикальную кость [14].

Необходимо отметить, что клинически значимые эффекты нативного витамина D проявляются только у лиц с его исходным дефицитом при нормальной функции почек, в то время как альфакальцидол активно превращается в D-гормон вне зависимости от уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ и функции почек [15].

Наибольший опыт применения активных метаболитов витамина D в России имеет препарат Альфа Д3-Тева®, международный и российский опыт применения которого позволяет рекомендовать его для лечения разных форм остеопороза и предотвращения связанных с этим заболеванием падений и переломов. Для лечения остеопороза препарат назначается по 0,5–1 мкг/сут, продолжительность приема определяется индивидуально [14].

Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®), активный метаболит витамина D, при поступлении в организм трансформируется в D-гормон $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Механизм действия альфакальцидола представляется следующим образом: регулирует активное всасывание поступающего с пищей кальция – процесс, почти полностью зависящий от действия этого гормона, а в почках он наряду с другими кальциемическими гормонами регулирует реабсорбцию кальция в петле нефрона. Указанный метаболит повышает активность остеобластов и способствует минерализации костного матрикса. Гистоморфометрические исследования, выполненные спустя 6 мес от начала лечения альфакальцидом, подтвердили нормализацию метаболизма костной ткани увеличением объема трабекулярной кости. Метаболиты витамина D₃ способствуют формированию микрозолей в костях и заживлению микропереломов, что повышает прочность и плотность костной ткани. Было установлено преимущество альфакальцидола (Альфа Д3-Тева®) по сравнению с нативным витамином D в снижении риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов при глюкокортикоидном остеопорозе. Так, при лечении альфакальцидом в дозе 1 мкг/сут в сочетании с 500 мг кальция в течение 3 лет риск переломов любых локализаций снизился почти в 2 раза по сравнению с приемом нативного витамина D в дозе 1000 МЕ/сут в сочетании с 500 мг кальция [17].

Обоснование терапии альфакальцидолом (Альфа Д3-Тева®)

У пациентов пожилого возраста для остеопороза характерна перестройка структуры костной ткани, обусловленная дефицитом не только половых гормонов и инсулиноподобного фактора роста, но и витамина D в сочетании с ослаблением синтеза D-гормона (активного метаболита витамина D – кальцитриола) в почках. Кроме того, отмечается уменьшение плотности рецепторов D-гормона и/или снижение аффинности этих рецепторов к D-гормону в органах-мишенях. Следует принимать во внимание и уменьшение концентрации D-гормона, и высокий уровень паратиреоидного гормона, поскольку снижение тонуса проксимальных мышц – один из характерных клинических симптомов гиперпаратиреоза и нарушений метаболизма витамина D при сахарном диабете, хронических воспалительных заболеваниях и нарушениях функций почек (клиренс креатинина менее 65 мл/мин). Рецепторы к витамину D обнаруживаются в скелетных мышцах и на нейронах [18].

Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®), представляющий собой активный метаболит витамина D, является пролекарством, активирующимся в печени. Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) индуцирует активное всасывание кальция и фосфата, способствует минерализации скелета и нормализует нервно-мышечную проводимость. Усиливая всасывание кальция, аналоги D-гормона опосредованно подавляют продукцию паратгормона, функции которого обычно нарастают в пожилом возрасте [18].

Ухудшение функций почек сказывается на метаболизме D-гормона. Согласно данным L.Dukas и соавт., полученным в ходе проведения мультивариабельного контролируемого анализа в группе лиц (мужчины и женщины с остеопорозом)

старше 70 лет, низкий клиренс креатинина (менее 65 мл/мин) ассоциирован с уменьшением концентрации D-гормона в сыворотке крови и 4-кратным повышением риска падений по сравнению с испытуемыми с нормальным клиренсом креатинина. После 36 нед лечения альфакальцидолом (Альфа Д3-Тева®) в дозе 1 мкг/сут риск падений на фоне низкого клиренса креатинина уменьшился на 71%. В целом же альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) способен значительно сократить частоту переломов костей. Так, на фоне терапии альфакальцидолом (Альфа Д3-Тева®) в ежедневной дозировке 1 мкг частота переломов шейки бедра вследствие остеопороза у больных с перенесенными инсультами снижается уже через 6 мес, а у пожилых людей с болезнью Паркинсона (т.е. у лиц, склонных к падениям) – через 18 мес [18].

Лечение пациентов с остеопорозом альфакальцидолом в дозе 1 мкг в течение 3–6 мес привело к относительному увеличению мышечных волокон типа А и некоторому уменьшению волокон типа В, что сочеталось с увеличением поперечного сечения волокон типа А. Клинически время, которое требовалось пациентам, чтобы одеться, статистически значимо уменьшилось. Кроме того, терапия альфакальцидолом в течение 6 мес у пожилых женщин с дефицитом витамина D привела к статистически значимому увеличению мышечной силы (изометрической силы разгибания колена) и улучшению функциональных возможностей пациентов [18].

Результаты исследований по остеопорозу свидетельствуют о том, что альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) предотвращает потерю костной массы и сокращают частоту переломов (как тел позвонков, так и бедра) в 2 раза эффективнее, чем пищевые добавки с витамином D. В случае глюкокортикостероид-индуцированного остеопороза аналоги

D-гормона препятствуют резорбции костной ткани тел позвонков и, в меньшей степени, других отделов скелета, хотя для формулирования окончательных выводов по поводу эффективности этих препаратов на более длительном сроке необходимы дальнейшие исследования. В этом плане аналоги D-гормона могут рассматриваться как весьма перспективные средства для усиления прочности костей и профилактики переломов в результате остеопороза. Уникальной является их способность влиять одновременно на функции мышц и нейромышечную координацию, что и обуславливает положительный эффект – снижение частоты падений и связанных с ними переломов [18]. В ряде исследований продемонстрировано положительное влияние альфакальцитриола на мышечную силу, равновесие, координацию тела и функциональные возможности пациентов [19].

Заключение

Остеопороз и остеопатии, возникающие в постменопаузальном периоде, а также на фоне ряда эндокринных заболеваний, характеризуются патогенетическими и клиническими особенностями, которые открывают широкие возможности и перспективы для назначения терапии активным метаболитом витамина D – альфакальцитриолом. Активные метаболиты витамина D, к которым относится альфакальцитриол (Альфа Д3-Тева®), могут рассматриваться как перспективные средства для укрепления костной ткани и профилактики переломов при остеопорозе [20].

Литература/References

1. Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. Информационный бюллетень. М.: StatusPraesents, 2014; с. 3–4. / Khamoshina M.B., Bril' Yu.A. Menopauzal'nye rasstrostva: variativnost' terapevticheskikh podkhodov. Informatsionnyi biulleten'. M.: StatusPraesents, 2014; s. 3–4. [in Russian]
2. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов. Гинекология. Эндокринология. Доктор. Ру. 2015; 14 (115): 32–7. / Radzinskii V.E., Khamoshina M.B., Shestakova I.G., Os'makova A.A. Menopauzal'nyi sindrom – terapiia i profilaktika: dokazannye vozmozhnosti fitoestrogenov. Ginekologiya. Endokrinologiya. Doktor. Ru. 2015; 14 (115): 32–7. [in Russian]
3. Юренина С.В., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. Акушерство и гинекология. 2014; 3: 21–7. / Iurenina S.V., Il'ina L.M. Starenie reproduktivnoi sistemy zhenshchin: ot teorii k klinicheskoi praktike. Chast' I. Endokrinnye i klinicheskie kharakteristiki stadii reproduktivnogo starenia zhenshchin. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 3: 21–7. [in Russian]
4. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Алексеева О.Г. Значение витамина D в терапии. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2013; 2 (52): 44–50. / Dydykina I.S., Dydykina P.S., Alekseeva O.G. Znachenie vitamina D v terapii. Effektivnaia farmakoterapiia. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya. 2013; 2 (52): 44–50. [in Russian]
5. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфакальцитриол (Альфа Д3-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов. Остеопороз и остеопатии. 2008; 1: 22–8. / Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.A., Sosunova N.V. Alfakaltsidol (Alfa D3-Teva) – preparat s mnogokomponentnym deistviem na snizhenie riska perelomov. Osteoporoz i osteopatii. 2008; 1: 22–8. [in Russian]
6. D-дефицит – это болезнь или фактор риска заболеваний? Обзор выступления П.Плудовского. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 1: 36–42. / D-deficit – eto bolezni' ili faktor riska zabolevaniy? Obzor vystupleniya P.Pludovskogo. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2016; 1: 36–42. [in Russian]
7. Громова О.А. Витамин D и его синергисты. Лекция. Педиатрия. 2015; 1: 14–9. / Gromova O.A. Vitamin D i ego sinergisty. Lektsiya. Pediatriia. 2015; 1: 14–9. [in Russian]
8. Bischoff-Ferrari HA. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2009.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266–81.
10. Зоткин Е.Г., Шварц Г.Я. Возможности клинического применения витамина D и его активных метаболитов. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск. 2013; 2 (38): 50–6. / Zotkin E.G., Shvarts G.Ia. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia vitamina D i ego aktivnykh metabolitov. Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiya. Spetsvypusk. 2013; 2 (38): 50–6. [in Russian]
11. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. Рус. мед. журн. 2009; 7: 477–86. / Shvarts G.Ia. Defitsit vitamina D i ego farmakologicheskaya korrektsiia. Rus. med. zhurn. 2009; 7: 477–86. [in Russian]
12. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D₃) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. Q J Med 2007; 100: 185–92.
13. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфакальцитриол (Альфа Д3-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов. Остеопороз и остеопатии. 2008; 1: 22–8. / Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.A., Sosunova N.V. Alfakaltsidol (Alfa D3-Teva) – preparat s mnogokomponentnym deistviem na snizhenie riska perelomov. Osteoporoz i osteopatii. 2008; 1: 22–8. [in Russian]
14. Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцитриола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014; 1 (10): 16–24. / Lesniak O.M. Effektivnost' i bezopasnost' alfakaltsidola v lechenii osteoporoz i preduprezhdenii perelomov: obzor sovremennykh dannykh. Effektivnaia farmakoterapiia. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya. 2014; 1 (10): 16–24. [in Russian]
15. Ринг Дж.Д. Кальций, витамин D и его метаболиты в лечении остеопороза, связанного с длительным применением глюкокортикоидов. Рус. мед. журн. 2002; 10: 22. / Ring Dzh.D. Kal'tsii, vitamin D i ego metabolity v lechenii osteoporoz, svyazannogo s dlitel'nym primeneniiem gliukokortikoidov. Rus. med. zhurn. 2002; 10: 22. [in Russian]
16. Дыдыкина И.С. Остеопороз: серьезная медико-социальная проблема. Роль витамина D в патогенезе и лечении остеопороза. Рус. мед. журн. 2008; 4: 186. / Dydykina I.S. Osteoporoz: ser'eznaia mediko-sotsial'naiia problema. Rol' vitamina D v patogeneze i lechenii osteoporoz. Rus. med. zhurn. 2008; 4: 186. [in Russian]
17. Ringe JD, Dorst A, Faber H et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheumatol Int 2004; 24 (2): 63–70.
18. Беляя Ж.Е., Сосунова Н.В., Рожинская Л.Я. Альфакальцитриол – препарат с многокомпонентным действием, направленным на снижение риска переломов и предупреждение падений (обзор литературы). Остеопороз и остеопатии. 2008; 1. / Belaia Zh.E., Sosunova N.V., Rozhinskaya L.A. Alfakaltsidol – preparat s mnogokomponentnym deistviem, napravlenным na snizhenie riska perelomov i preduprezhdenie padenii (obzor literatury). Osteoporoz i osteopatii. 2008; 1. [in Russian]
19. Dukas L, Schacht E, Bischoff HA. Better functional mobility in community dwelling elderly is related to D-hormone and a minimal calcium intake of more than 512 mg/day. Osteoporos Int 2003; 14: S34.
20. Кукес В.Г., Аникин Г.С., Минина Е.С. Остеопороз в практике врача-терапевта: роль альфакальцитриола. Справ. поликли. врача. 2015; 3: 47–51. / Kukes V.G., Anikin G.S., Minina E.S. Osteoporoz v praktike vracha-terapevta: rol' alfakaltsidola. Sprav. poliklin. vracha. 2015; 3: 47–51. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru
Ячинская Татьяна Витальевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ. E-mail: yachinskaya@yandex.ru

Терапия изжоги беременных: фокус на альгинаты

Д.И.Трухан[✉], И.А.Гришечкина

ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

Изжога является одной из самых частых жалоб во время беременности. В ряде исследований изжогу беременных выделяют как отдельный симптом, появляющийся на фоне беременности и связанный с ней. Актуальность проблемы изжоги беременных обусловлена ее высокой распространенностью, тесной связью с последующим развитием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и снижением качества жизни. Благодаря доказанной высокой эффективности и безопасности, отсутствию побочных эффектов альгинатсодержащие препараты, такие как Гевискон Форте, являются препаратами выбора для лечения изжоги беременных. Показатели эффективности и безопасности препарата Гевискон Форте подтверждены многочисленными клиническими и токсикологическими исследованиями, что позволяет рекомендовать его к применению у беременных и лактирующих женщин.

Ключевые слова: изжога, беременность, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, альгинаты, Гевискон Форте.

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Гришечкина И.А. Терапия изжоги беременных: фокус на альгинаты. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 29–34.

Heartburn pregnant therapy: focus on alginate

D.I.Trukhan[✉], I.A.Grishechkina

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, 12

Heartburn is one of the most common complaints during pregnancy. In a number of heartburn pregnant studies it is isolated as a separate symptom that appears on the background of pregnancy and due to it. The urgency of the problem of heartburn among pregnant women is due to its high prevalence, the close relationship with the subsequent development of gastroesophageal reflux disease and with reduced quality of life. Due to the proven efficacy, safety and lack of side effects alginate-containing drugs such as Gaviscon Forte are the drugs of choice for the treatment of heartburn during pregnancy. Indicators of efficiency and safety of the drug Gaviscon Forte are confirmed by numerous clinical and toxicological studies that can be recommended for use in pregnant and lactating women.

Key words: heartburn, pregnancy, gastro-esophageal reflux disease, treatment, alginates, Gaviscon Forte.

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I., Grishechkina I.A. Heartburn pregnant therapy: focus on alginate. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 29–34.

Этиопатогенез

Изжога – субъективный симптом, воспринимаемый как чувство жжения или тепла различной интенсивности и продолжительности, возникающее за грудиной (на уровне ее нижней трети) и/или в подложечной области, распространяющееся вверх от мечевидного отростка [1], может возникать натощак или после сытной еды, употребления большого количества сладостей, пряных или острых блюд. Курение, животные жиры, шоколад, кофе, томаты, цитрусовые и алкоголь также могут провоцировать изжогу. Нередко она появляется при горизонтальном положении, процессе физической работы, особенно связанной с подъемом тяжестей, наклонами туловища вниз [2].

Изжога в настоящее время считается наиболее характерным симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), который встречается у 83% пациентов и возникает в результате длительного контакта кислого ($\text{pH} < 4,0$) или щелочного ($\text{pH} > 7,0$) желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода [2]. При ГЭРБ изжога может сопровождаться другими пищеводными симптомами: регургитация (срыгивание, пищеводная рвота), отрыжка, гиперсаливация, дисфагия (затрудненное прохождение пищи) и одинопфагия (боль при проглатывании пищи), а также ряд внепищеводных проявлений: глоссит, осиплость голоса, заложенность носа, покашливание, перебои в работе сердца. При ГЭРБ нет четких параллелей между выраженностью клинических проявлений болезни и наличием или отсутствием патологических изменений слизистой оболочки пищевода, свидетельствующих о наличии эзофагита [3, 4].

Изжога относится и к типичным симптомам скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, сопровождающейся гастроэзофагеальным рефлюксом вследствие нарушения запирающей функции кардии.

Одними из наиболее частых причин упорной изжоги являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический неатрофический гиперсекреторный антральный гастрит (хронический гастрит типа В). Эти заболевания в большинстве случаев протекают на фоне по-

вышенной желудочной секреции, усиленной выработки соляной кислоты и пищеварительных ферментов в желудке. Однако не стоит забывать, что изжога может встречаться не только при нормальной и повышенной кислотности желудочного сока, но даже при ахилии.

Изжоге могут сопутствовать и другие гастроэнтерологические симптомы, ассоциированные с нарушением моторики и/или гиперчувствительностью желудка к растяжению: чувство тяжести, переполнения, раннего насыщения, вздутие живота, которые способны возникать во время или сразу после приема пищи [5, 6]. Разграничение патологии пищевода и функциональной диспепсии является весьма сложным аспектом диагностики. В материалах Римского консенсуса III констатируется, что изжога и диспепсия широко распространены и могут существовать одновременно. Наличие изжоги не исключает диагноза постпрандиального дистресс-синдрома или эпигастрального болевого синдрома. При доминировании диспепсических жалоб ГЭРБ без эзофагита считается сопутствующим диагнозом [7].

Изжога может быть обусловлена приемом лекарственных препаратов, которые снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера (антагонисты кальция, антихолинэргические препараты, β -адреноблокаторы, теофиллин, прогестерон, антидепрессанты, нитраты) или сами могут явиться причиной воспаления (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные гормоны, бисфосфонаты, доксициклин, хинидин) [8, 9].

Среди других возможных причин возникновения изжоги следует учитывать состояния, приводящие к повышению внутрибрюшного давления: асцит, гепатоспленомегалия, метеоризм, запор, хроническая обструктивная болезнь легких и др. Адекватное лечение основного заболевания в данном случае является гарантией ликвидации и симптомокомплекса изжоги [9, 10].

Изжога беременных

Изжога является одной из самых частых жалоб во время беременности. В ряде исследований изжогу беременных

выделяют как отдельный симптом, появляющийся на фоне беременности и связанный с ней [11–14]. Актуальность проблемы изжоги беременных обусловлена ее высокой распространенностью, тесной связью с последующим развитием ГЭРБ и снижением качества жизни. Согласно результатам эпидемиологических исследований изжога при беременности беспокоит 30–50%, по некоторым данным, до 80% и более беременных женщин. Чаще изжога отмечается в III триместре беременности [15–17].

Возможные причины появления изжоги у беременных женщин подразделяются на две группы: гормональные (снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера в результате действия прогестерона) и физические (увеличение размеров матки, в результате чего происходят нарушение взаиморасположения внутренних органов и повышение внутрибрюшного давления и давления в желудке). Изжога обычно развивается после еды, особенно после употребления обильной жирной жареной и острой пищи. Иногда женщины, чтобы избежать появления изжоги, принимают пищу 1 раз в сутки, что может обусловить потерю массы тела. Продолжительность изжоги составляет от нескольких минут до часов, может повторяться многократно по несколько раз в день, усиливаясь в горизонтальном положении, при наклонах туловища и повороте с одного бока на другой.

Собственные данные

В нашем исследовании [18, 19] наличие изжоги у беременных в III триместре было ассоциировано со сроком беременности ($p=0,482, p<0,05$), а ее интенсивность – с наличием запора ($p=0,437, p<0,05$) и приемом острой пищи ($p=0,535, p<0,05$). По степени интенсивности: очень интенсивная изжога беспокоила 18,9% опрошенных, интенсивная – 27,3%, средней интенсивности – 50%, легкая – 4,5%. Утренняя изжога беспокоила 4,5% женщин, дневная – 22,7%, вечерняя – 31,8%, ночная – 13,6% и в течение всего дня и ночью – 27,3%. Необходимо отметить, что изжога у беременных может сопровождаться тягостным чувством тошноты, подавленным настроением. У пациенток с изжогой достаточно часто отмечается гиперсаливация.

Прогноз

В большинстве случаев (80%) изжога исчезает после родов, однако длительное персистирование изжоги во время беременности предполагает возможность рецидива заболевания в последующем [20, 21]. При этом чем больше беременностей, тем этот риск выше. Так, по данным исследования, в которое были включены 1180 женщин репродуктивного возраста, при наличии изжоги хотя бы в одну из беременностей вероятность последующего развития ГЭРБ составляла 17,7%, в течение двух беременностей и более – 36,1% [22].

Терапевтические мероприятия

Купирование изжоги у беременных весьма затруднительно.

Прежде всего, следует обратить внимание пациентки на необходимость коррекции характера и режима питания; изменения образа жизни. Общие диетические рекомендации сводятся к следующим основным правилам:

- с целью уменьшения массы тела пища не должна быть слишком калорийной;
- необходимо исключить систематическое переедание, перекусывание в ночное время;
- целесообразен прием пищи малыми порциями;
- между блюдами оправдан 15–20-минутный интервал;
- после еды нельзя ложиться, лучше всего походить в течение 20–30 мин;
- последний прием пищи должен быть не менее чем за 3–4 ч до сна;

- не употреблять любые газированные напитки (они увеличивают внутрижелудочное давление, стимулируют кислотообразование в желудке);
- исключить из рациона продукты, богатые жиром (цельное молоко, сливки, жирную рыбу, гуся, утку, свинину, жирные говядину и баранину, торты, пирожные), напитки, содержащие кофеин (кофе, крепкий чай, колу), шоколад, продукты, содержащие мяту перечную и перец (все они снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера), цитрусовые, томаты, лук, чеснок, жареные блюда (эти продукты оказывают прямое раздражающее действие на слизистую оболочку пищевода);
- ограничить употребление сливочного масла и маргарина.

К советам врача по изменению образа жизни относятся следующие рекомендации:

- исключение строго горизонтального положения во время сна (необходимо поднять головной конец кровати на 15–20 см). Это реально снижает число рефлюксных эпизодов и их продолжительность, так как повышает эзофагеальное очищение (пищеводный клиренс) за счет влияния силы тяжести;
- контроль массы тела;
- исключение поднятия тяжестей массой более 8–10 кг и работ, связанных со статической нагрузкой, наклонами туловища вперед, физических упражнений, связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса (система йогов и т. п.);
- исключение ношения корсетов, бандажей, тугих поясов, повышающих внутрибрюшное давление.

Однако часто меры по изменению питания и образа жизни недостаточно эффективны [23–27].

Применение народных и нетрадиционных способов устранения изжоги в период беременности также недостаточно эффективно и даже потенциально опасно. Многие из лекарственных трав во время беременности могут принести вред как женщине, так и ее будущему ребенку.

Поэтому и при выборе лекарственного препарата большое внимание уделяется его оценке с позиции безопасности для плода и потенциального влияния на течение беременности [28, 29].

В 1979 г. в США была разработана получившая наиболее широкое распространение в мире буквенная классификация безопасности лекарств при беременности с акцентом на тератогенное действие препаратов (см. таблицу). Информация была основана на полученных в ходе доклинических испытаний результатах экспериментов на животных, которые требовались для регистрации препарата. В разных странах Европы появились различные буквенные классификации тератогенности лекарств, суть которых была в целом похожа. Так, в Швеции четырехбуквенная классификация (A, B, C, D) появилась раньше американской – в 1978 г. В Австралии подобная классификация была принята в 1989 г. – она включала в себя черты шведской и американской, но в отличие от них была более детализированной – в группе «B» было три уточняющих подгруппы.

В 2002 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) выпустило Руководство для производителей лекарств по созданию регистров применения лекарств при беременности, и в настоящее время отдел по женскому здоровью FDA поддерживает актуальный перечень таких регистров. В Европейском союзе с 2005 г. действует документ «Рекомендации по воздействию медицинских продуктов при беременности: необходимость пострегистрационных исследований». В рекомендациях подчеркнуто, что в связи с невозможностью получить адекватную информацию о безопасности лекарств при беременности на доклиническом этапе основной задачей фармаконадзора являются сбор информации о применении препаратов и выявление потенциально

небезопасных из них или подтверждение низкой токсичности остальных в пострегистрационном периоде.

Действующее законодательство ЕС о содержимом информационного листа-вкладыша (пересмотр 2009 г.) предусматривает наличие обязательного раздела «Беременность», в котором должны быть указаны выводы, полученные в ходе исследований репродуктивной токсичности, перечень и частота обнаружения нежелательных реакций со стороны эмбриона, плода, новорожденного и беременной женщины.

В России до настоящего времени специалисты здравоохранения неофициально используют буквенную классификацию. В Федеральном законе от 06.12.2011 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» отмечено, что инструкция к лекарственному препарату должна содержать «указание возможности и особенностей медицинского применения лекарственного препарата беременными, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания». Такая формулировка приводит к тому, что отечественные препараты содержат в этом разделе одну и ту же фразу, позволяющую избежать ответственности за назначение: «применение при беременности противопоказано» или «применение при беременности возможно в случае, если польза превышает риск» [28, 29].

Альгинаты по классификации FDA относятся к препаратам категории В, в то время как большинство лекарственных препаратов, традиционно применяемых при ГЭРБ, имеют ограничения к применению при беременности и в период лактации.

Альгинаты

Наиболее безопасной группой лекарств, применение которых при гастроэзофагеальном рефлюксе патогенетически обосновано, являются препараты из группы альгинатов [13, 25–27, 30–32]. Их способность эффективно препятствовать рефлюксу, быстро и на продолжительный срок устранять основные симптомы ГЭРБ, отсутствие системного действия, а также доказанная в рандомизированных клинических исследованиях безопасность для беременных и кормящих женщин позволяют широко использовать данную группу препаратов в лечении изжоги беременных.

Альгинаты являются натуральными веществами, выделенными из бурых морских водорослей (*Phaeophyceae*, в частности, из *Laminaria hyperborea*), которые применяются в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности более 100 лет. Альгиновые кислоты (от лат. *alga* – морская трава, водоросль) представляют собой полисахариды, молекулы которых построены из остатков L-гиалуроновой и D-маннуроновой кислот. Остатки маннуроновой кислоты придают альгинатам вязкость. Соли альгиновой кислоты при приеме внутрь реагируют с соляной кислотой в просвете желудка, в результате чего уже через несколько минут формируется вязкозный гелеобразный «барьер-плот», обладающий близким к нейтральному рН и низкой плотностью, что позволяет ему плавать на по-

верхности кислотного кармана и сохранять свои защитные свойства в течение 4 ч [33–35].

Образование геля происходит путем связывания остатков гиалуроновой кислоты с участием ионов кальция, которые «сшивают» цепочки полисахаридов. В состав альгинатных препаратов входит натрия бикарбонат, который при взаимодействии с соляной кислотой образует углекислый газ. Пузырьки углекислого газа превращают гель в пену. Это позволяет гелю плавать на поверхности содержимого желудка, подобно плоту, нейтрализуя соляную кислоту [35, 36].

Такой механический «барьер-плот» предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. При этом не нарушается механизм выработки соляной кислоты в желудке и как следствие – процесс пищеварения. В случае регургитации гель попадает в пищевод, где он уменьшает раздражение слизистой оболочки [36]. Помимо антирефлюксного действия альгинаты обладают рядом полезных эффектов, обеспечивающих их эффективность в лечении гастроэзофагеального рефлюкса: прокинетическим, обволакивающим, легким слабительным, цитопротективным, гемостатическим [33, 37, 38].

Способность альгинатных/бикарбонатных составов образовывать плавающую пену-гель привела к разработке препарата Гевискон [37], на сегодняшний день являющегося единственным (по данным IMS health от 28.07.2015 и IMS Retail Audit 28.07.2015) препаратом из группы альгинатов, зарегистрированным в Российской Федерации. На сегодняшний день линейка препаратов Гевискон в РФ представлена следующими формами: Гевискон в виде суспензии и в форме жевательных таблеток, Гевискон Форте в виде суспензии, Гевискон Двойное действие в виде суспензии и в форме жевательных таблеток. Применение всех форм выпуска препарата Гевискон в соответствии с инструкциями по применению разрешено во время беременности и лактации.

Клинические исследования эффективности

Высокая эффективность препарата Гевискон подтверждена и в исследованиях с участием беременных женщин. Так, в открытом многоцентровом исследовании 150 беременных с изжогой на сроке 38 нед и менее выявлено, что назначение препарата Гевискон Форте курсом в течение 4 нед приводит к купированию симптомов у 90% женщин [39, 40]. В работе французских ученых показано, что назначение препарата Гевискон Форте 50 беременным женщинам в течение 1 мес способствовало достоверному уменьшению частоты, длительности и интенсивности жалоб у 98% [41]. Высокая степень эффективности и безопасности препарата Гевискон Форте была продемонстрирована также в немецком [42] и итальянском [43] исследованиях препарата. В многоцентровом британском проспективном открытом исследовании препарата Гевискон Форте в форме суспензии в лечении изжоги у беременных [44] его эффективность отмечена у 91% женщин. Во всех исследованиях показана хорошая переносимость препарата беременными, особенно отмечается нормальное содержа-

Американская классификация лекарственных препаратов по безопасности для плода (FDA, 2002)	
Класс	Критерии безопасности
A	Контролируемые исследования показали отсутствие риска для плода
B	Отсутствие доказательств риска для плода – у животных обнаружен риск для плода, но у людей не выявлен, либо в эксперименте риск отсутствует, но у людей недостаточно исследований
C	Риск для плода не может быть исключен – у животных выявлены побочные эффекты, но у людей недостаточно исследований. Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода
D	Наличие убедительных доказательств риска – у людей доказан риск для плода, однако ожидаемые результаты от применения препарата для будущей матери могут превысить потенциальный риск для плода
F	Применение при беременности не может быть оправданным – опасное для плода средство, когда негативное воздействие на плод превышает потенциальную пользу от этого препарата у будущей матери

ние натрия в сыворотке крови на фоне приема препарата и отсутствие серьезных побочных эффектов. Необходимо отметить, что Гевискон Форте не содержит углеводов, что позволяет использовать его у беременных с сопутствующим сахарным диабетом или гестационным сахарным диабетом. Безопасность альгинатов была оценена FAG/WHO Объединенным экспертным комитетом по пищевым добавкам (JECFA), который установил приемлемое ежедневное потребление как «неограниченное» для альгиновой кислоты и ее солей [45]. Высокий профиль эффективности и безопасности Гевискона Форте при лечении изжоги беременных отмечен в ряде отечественных исследований и обзоров [13, 23, 25–27, 30–32, 46, 47].

Собственные данные

В нашем открытом «поперечном» наблюдении [18, 19] приняли участие 24 беременные женщины в III триместре беременности (Ме – 37,5 нед, LQ – 35,5 нед, UQ – 38 нед), имеющие пищеводные симптомы ГЭРБ, в возрасте от 19 до 43 лет (Ме – 28 лет, LQ – 25 лет, UQ – 31,5 года). Для купирования изжоги пациентки принимали Гевискон Форте в виде суспензии: 11 (45,8%) женщин 1 раз в день, 1–3 раза в день – 12 (50%) и более 3 раз – 1 (4,2%). Полностью исчезновение изжоги на фоне приема препарата отметили 18 (75%) пациенток, существенное уменьшение выраженности изжоги – 5 (20,8%), на отсутствие выраженного эффекта указала 1 (4,2%) женщина.

Таким образом, в настоящее время, благодаря доказанной высокой эффективности и безопасности, альгинатсодержащие препараты, такие как Гевискон Форте, являются препаратами выбора для лечения изжоги беременных.

Литература/References

1. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изжога – актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения. Мед. альманах. 2013; 1: 91–5. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Izhoga – aktual'nye voprosy differentsial'noi diagnostiki i lecheniia. Med. al'manakh. 2013; 1: 91–5. [in Russian]
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Изжога – симптом, требующий от врача мозгового штурма. Мед. вестн. 2012; 36: 12–3. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Izhoga – simptom, trebuiushchii ot vracha mozgovogo shturma. Med. vestn. 2012; 36: 12–3. [in Russian]
3. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. Рос. мед. вестн. 2013; 1: 16–25. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolez'n' v praktike vracha pervogo kontakta. Ros. med. vesti. 2013; 1: 16–25. [in Russian]
4. Трухан Д.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 5: 77–85. / Trukhan D.I. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolez'n' i funktsional'naia dispepsiia: vybor prokinetika s pozitsii klinicheskoi effektivnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 5: 77–85. [in Russian]
5. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Bolezni pishchevoda, zheludka i dvenadsatiperstnoi kishki. Klinika, diagnostika i lechenie. SPb: SpetsLit, 2014. [in Russian]
6. Трухан Д.И. Диагностическая и лечебная тактика при изжоге на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Гастроэнтерология. 2016; 1: 17–22. / Trukhan D.I. Diagnosticheskai i lechebnaia takтика pri izzhoge na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. Gastroenterologiya. 2016; 1: 17–22. [in Russian]
7. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Боль в области желудка: вопросы дифференциальной диагностики. Справочник поликлинического врача. 2013; 2: 7–10. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Bol' v oblasti zheludka: voprosy differentsial'noi diagnostiki. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013; 2: 7–10. [in Russian]
8. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Багисева Н.В. Боль в грудной клетке, связанная с заболеваниями органов пищеварения. Дневник Казанской мед. shk. 2014; 1: 49–54. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Bagisheva N.V. Bol' v grudnoi kletke, svyazannai s zabolevaniiami organov pishchevareniia. Dnevnik Kazanskoi med. shk. 2014; 1: 49–54. [in Russian]
9. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh gastroenterologicheskikh sindromov i simptomov. M.: Prakticheskai meditsina, 2016. [in Russian]
10. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А. Прокинетики: в фокусе внимания итوپрида гидрохлорид. Рос. мед. вестн. 2013; 3: 29–40. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Grishechkina I.A. Prokinetiki: v foke vnimaniia itoprida gidrokhlord. Ros. med. vesti. 2013; 3: 29–40. [in Russian]
11. Бурков С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности. Гинекология. 2004; 5: 275–8. / Burkov S.G. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolez'n' u zhenshchin v period beremennosti. Gynecology. 2004; 5: 275–8. [in Russian]
12. Елохина Т.В., Тютюнник В.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности. Лечащий врач. 2009; 4: 67–70. / Elokhina T.B., Tiutunnik V.L. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolez'n' pri beremennosti. Lechashchii vrach. 2009; 4: 67–70. [in Russian]
13. Цуканов В.В., Горобец Э.А., Рожанский А.А., Онучина Е.В. Симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных. Лечащий врач. 2010; 2: 88–90. / Tsukanov V.V., Gorobets E.A., Rozhanskii A.A., Onuchina E.V. Simptomy gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni u beremennykh. Lechashchii vrach. 2010; 2: 88–90. [in Russian]
14. Dall'Alba V, Fornari F, Krahe C et al. Heartburn and regurgitation in pregnancy: the effect of fat ingestion. Digest Dis Sci 2010; 55 (6): 1610–4.
15. Зайдиева З.С., Прозоров В.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных: патогенез, клиника, профилактика, лечение. Рус. мед. журн. 2010; 19: 1199–203. / Zaidieva Z.S., Prozorov V.V. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolez'n' u beremennykh: patogeneiz, klinika, profilaktika, lechenie. Rus. med. zhurn. 2010; 19: 1199–203. [in Russian]
16. Еремина Е.Ю. Изжога беременных: информация, размышления и резюме для практического врача. Мед. альманах. 2010; 2: 162–5. / Eremina E.Iu. Izhoga beremennykh: informatsiia, razmyshleniia i reziume dlia prakticheskogo vracha. Med. al'manakh. 2010; 2: 162–5. [in Russian]
17. Naumann CR, Zelig C, Napolitano PG, Ko CW. Nausea, vomiting, and heartburn in pregnancy: a prospective look at risk, treatment, and outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25 (8): 1488–93.
18. Гришечкина И.А., Кусакина А.А., Миерманова М.К. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных. Молодой ученый. 2015; 13: 263–5. / Grishechkina I.A., Kusakina A.A., Miermanova M.K. Osobennosti techeniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni u beremennykh. Molodoi uchenyi. 2015; 13: 263–5. [in Russian]
19. Гришечкина И.А., Лисняк М.В., Трухан Д.И. и др. Симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и беременность. Междунар. журн. экспериментального образования. 2015; 7: 152–3. / Grishechkina I.A., Lisniak M.V., Trukhan D.I. i dr. Simptomy gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni i beremennost'. Mezhdunar. zhurn. eksperimental'nogo obrazovaniia. 2015; 7: 152–3. [in Russian]
20. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 (9): 749–57.
21. Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. Am J Gastroenterol 2007; 102 (11): 2395–400.
22. Bor S, Kitapcioglu G, Dettmar P, Baxter T. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5 (9): 1035–9.
23. Цуканов В.В., Горобец Э.А., Рожанский А.А., Онучина Е.В. Эффективность применения альгинатов в лечении изжоги у беременных. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 6: 23–7. / Tsukanov V.V., Gorobets E.A., Rozhanskii A.A., Onuchina E.V. Effektivnost' primeniia al'ginatov v lechenii izzhogi u beremennykh. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2009; 6: 23–7. [in Russian]
24. Ушкалова Е.А. Безопасность лекарственных средств, применяемых во время беременности при тошноте (рвоте) и кислотозависимых заболеваниях. Врач. 2013; 8: 34–8. / Ushkalova E.A. Bezopasnost' lekarstvennykh sredstv, primeniaemykh vo vremia beremennosti pri toshnote (rvote) i kislotozavisimyykh zabolevaniiaakh. Vrach. 2013; 8: 34–8. [in Russian]
25. Чухарева Н.А., Ушкалова Е.А., Карцева В.С. Лечение изжоги у беременных. Акуш. и гинекол. 2015; 9: 110–4. / Chukhareva N.A., Ushkalova E.A., Kartseva V.S. Lechenie izzhogi u beremennykh. Akush. i ginekol. 2015; 9: 110–4. [in Russian]
26. Карцева В.С., Есаян Р.М., Чухарева Н.А. Современные возможности фармакотерапии изжоги во время беременности. Акуш. и гинекол. 2015; 12: 133–6. / Kart-

- seva V.S., Esaian R.M., Chukhareva N.A. Sovremennye vozmozhnosti farmakoterapii izzhogi vo vremia beremennosti. Akush. i ginekolog. 2015; 12: 133–6. [in Russian]
27. Аргунова И.А. Изжога беременных: житейская мелочь, которую надо терпеть, или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, которую следует купировать? Поликлиника. 2015; 4 (2): 14–8. / Argunova I.A. Izhoga beremennykh: zhteiskaia meloch', kotoruiu nado terpet', ili gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni', kotoruiu sleduet kupirovat'? Poliklinika. 2015; 4 (2): 14–8. [in Russian]
28. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 9–16. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Lekarstvennaia bezopasnost' i ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologicheskoi praktike. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013; 5: 9–16. [in Russian]
29. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. Экспериментальная и клин. гастроэнтерология. 2013; 4: 81–7. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Lekarstvennaia bezopasnost' v gastroenterologii. Eksperimental'naia i klin. gastroenterologiya. 2013; 4: 81–7. [in Russian]
30. Успенский Ю.П., Барышников Н.В. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных: актуальность использования альгинатов. Лечащий врач. 2012; 11: 17–20. / Uspenskii Yu.P., Baryshnikova N.V. Izhoga i gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni' u beremennykh: aktual'nost' ispol'zovaniia al'ginatov. Lechashchii vrach. 2012; 11: 17–20. [in Russian]
31. Успенский Ю.П., Барышников Н.В., Белоусова Л.Н. Использование альгинатов при разных вариантах изжоги. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2014; 2: 43–6. / Uspenskii Yu.P., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Ispol'zovanie al'ginatov pri raznykh variantakh izzhogi. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2014; 2: 43–6. [in Russian]
32. Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Мубаракшин Э.А. Роль альгинатов в фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в период беременности. Акush. i ginekolog. 2015; 5: 96–100. / Mubarakshina O.A., Somova M.N., Mubarakshin E.A. Rol' al'ginatov v farmakoterapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni v period beremennosti. Akush. i ginekolog. 2015; 5: 96–100. [in Russian]
33. Hampson FC, Farndale A, Strugala V et al. Alginate rafts and their characterisation. Int J Pharm 2005; 294: 137–47.
34. Hampson FC, Jolliffe IG, Bakhtyari A et al. Alginate-antacid combinations: raft formation and gastric retention studies. Drug Dev Ind Pharm 2010; 36: 614–23.
35. Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34 (1): 59–66.
36. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 669–90.
37. Мандел К.Г., Дегги Б.П., Броди Д.А., Джейкоби Г.И. Альгинатсодержащие препараты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Справочник поликлинического врача. 2008; 10: 46–9. / Mandel K.G., Deggi B.P., Brodi D.A., Dzeikobi G.I. Al'ginatoderzhashchie preparaty v lechenii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2008; 10: 46–9. [in Russian]
38. Деттмар П.У., Хэмпсон Ф.Ч., Тубел Дж. и др. Предотвращение гастроэзофагеального рефлюкса при помощи альгинатов. Справочник поликлинического врача. 2008; 14–15: 47–52. / Dettmar P.U., Khempson F.Ch., Toubel Dzh. i dr. Predotvrashchenie gastroezofageal'nogo refluksa pri pomoshchi al'ginatov. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2008; 14–15: 47–52. [in Russian]
39. Lindow SW, Regnell P, Sykes J, Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. Int J Clin Pract 2003; 57 (3): 175–9.
40. Линдоу С.В., Регнелл П., Сайке Д., Литтл С. Открытое многоцентровое исследование по оценке безопасности и эффективности нового средства от изжоги (Гевискон форте) во время беременности. Рус. мед. журн. 2008; 6: 439–44. / Lindou S.V., Regnell P., Saika D., Littl S. Otkrytoe mnogotsentrovoye issledovanie po otsenke bezopasnosti i effektivnosti novogo sredstva ot izzhogi (Geviskon forte) vo vremia beremennosti. Rus. med. zhurn. 2008; 6: 439–44. [in Russian]
41. Uzan M, Uzan S, Sureau C, Richard-Berthe C. Heartburn and regurgitation in pregnancy. Efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension. Rev Franc Gynecol d'Obstetiq 1988; 83 (7–9): 569–72.
42. Hutt HJ, Tauber O, Flach D. Gaviscon in the treatment of reflux disease. Results of an observational study. Fortschritte Medizin 1990; 108: 598–600.
43. De Bellis I, Epifani S, Maiorino R, Tardio R. Gastroesophageal reflux in pregnancy. Giornale Ital Ostetric Ginecolog 1999; 21 (1): 17–9.
44. Strugala V, Bassin J, Swales VS et al. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. ISRN Obstet Gynecol 2012; 2012: 481870.
45. Васильев Ю.В. Гевискон как производное альгинатов в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рус. мед. журн. 2012; 15: 800–2. / Vasil'ev Yu.V. Geviskon kak proizvodnoe al'ginatov v terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Rus. med. zhurn. 2012; 15: 800–2. [in Russian]
46. Романова И.С., Кожанова И.Н., Гавриленко Л.Н., Сачек М.М. Фармакотерапия изжоги в период беременности (реальная практика назначения врачей и рекомендации в соответствии с принципами доказательной медицины). Рецпт. 2014; 1: 73–82. / Romanova I.S., Kozhanova I.N., Gavrilenko L.N., Sachek M.M. Farmakoterapiia izzhogi v period beremennosti (real'naia praktika naznachenii vrachei i rekomendatsii v sootvetstvii s printsipami dokazatel'noi meditsiny). Retsept. 2014; 1: 73–82. [in Russian]
47. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности. Клин. мед. 2015; 8: 8–18. / Tsimmerman Ya.S., Mikhaleva E.N. Vozmozhnosti farmakoterapii pri lechenii gastroenterologicheskikh zabolevanii v period beremennosti. Klin. med. 2015; 8: 8–18. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Гришечкина Ирина Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ

Прегавидарная подготовка женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией

Т.Ю.Пестрикова[✉], Ю.О.Панфилова

ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

Прегавидарная подготовка 43 женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ), включала проведение комплексного лечения с использованием иммуностимулирующего препарата с противовирусным действием Изопринозин (инозин пранобекс). Пациенткам были назначены три курса приема препарата в суточной дозе 3000 мг с интервалом 10 дней. Эффективность лечения оценивали на основании клинических данных, Пап-теста, кольпоскопии и определения ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типа методом полимеразной цепной реакции через 6 и 12 мес от начала лечения. Перед проведением комплексной терапии у пациенток достоверно чаще наблюдалась аномальная кольпоскопическая картина ($p < 0,001$). На фоне комплексной терапии, включающей применение препарата Изопринозин, элиминация ВПЧ высокого онкологического риска произошла у 93,02% женщин.

Ключевые слова: хронический цервицит, вирус папилломы человека, инозин пранобекс, Изопринозин.

[✉]typ50@rambler.ru

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О. Прегавидарная подготовка женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 35–37.

Pregravid training for women with chronic cervicitis associated with HPV infection

T.Yu.Pestrikova[✉], Yu.O.Panfilova

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35

Pregravid training 43 women with chronic cervicitis associated with HPV, included a comprehensive treatment with an immunostimulatory drug with antiviral effect Isoprinosine (inosine pranobex). Patients were taken through 3 courses of drug administration in a daily dose of 3000 mg with 10 days intervals. Treatment efficacy was evaluated on the basis of clinical data, the PAP-test, colposcopy and HPV PCR determination 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 after 6 and 12 months of starting treatment. Prior to the combination therapy significantly more often in patients was observed an abnormal colposcopic picture ($p < 0,001$). Against the background of a complex therapy, including the use of the drug Isoprinosine high oncological risk HPV elimination occurred in 93,02% of patients.

Key words: chronic cervicitis, human papilloma virus, inosine pranobex, Isoprinosine.

[✉]typ50@rambler.ru

For citation: Pestrikova T.Yu., Panfilova Yu.O. Pregravid training for women with chronic cervicitis associated with HPV infection. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 35–37.

Введение

Особое значение проблема хронического цервицита (ХЦ) представляет во время беременности, так как в этот период высока вероятность невынашивания беременности, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода, гнойно-септических послеродовых осложнений [1].

Инфекции, передаваемые половым путем, в том числе и вирусные, условно-патогенные микроорганизмы и их ассоциации приводят к хронизации процесса в нижних отделах гениталий и эндометрии [2, 3].

Наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, считается папилломавирусная. Вирус папилломы человека (ВПЧ) передается от матери к плоду, поражая клетки трофобласта, что может являться причиной прерывания беременности [4, 5].

По данным исследования A.Arbelaez, ВПЧ был обнаружен в образцах плаценты в 13,5% случаев [6].

По данным других исследований, установлено, что в 46,2% случаев ВПЧ выявлялся у новорожденных при верифицированном ВПЧ у матери [7].

В настоящее время не существует эффективных препаратов, избирательно воздействующих на ВПЧ. Лечебные мероприятия направлены на ликвидацию фоновых и предраковых образований, вызванных ВПЧ. Комплексное лечение включает наряду с деструктивным методом назначение противовирусных и иммунокорректирующих препаратов. Включение в комплекс мероприятий иммуномодулирующих препаратов, активизирующих неспецифический иммунитет, способствует элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ [8, 9].

Цель исследования – показать эффективность применения инозина пранобекса у пациенток с ХЦ, ассоциирован-

ным с ВПЧ высокого онкологического риска, в процессе прегавидарной подготовки.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами были проведены комплексное обследование и лечение 43 женщин в возрасте от 18 до 35 лет. У всех пациенток был ХЦ, ассоциированный с ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типа.

Для первичного обследования, а также оценки эффективности лечения нами были проанализированы клинические данные.

Оценку результатов цитологического исследования проводили согласно классификационной системе Папаниколау в соответствии с классификацией Бетесда. Изменения на шейке матки, связанные с дисплазией легкой, умеренной и тяжелой степени, соответствовали термину «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени».

Определение типирования ВПЧ осуществлялось при помощи метода полимеразной цепной реакции. Вирусная нагрузка ВПЧ 16 и 18-го типа определялась методом гибридного захвата – ВПЧ Digene-тест.

Кольпоскопию проводили по общепринятой методике на аппарате Olympus 500. Интерпретация кольпоскопической картины осуществлялась по Международной классификации кольпоскопических терминов Рио-де-Жанейро (2011 г.). Полученные результаты позволили выявить аномальные кольпоскопические картины (мозаика, пунктация, ацетобелый эпителий, атипичные сосуды) и другие образования (кондиломы, полипы) шейки матки.

Результаты проведенных исследований были подвергнуты методике статистической обработки с вычислением

Рис. 1. Динамика цитологической картины в процессе лечения.

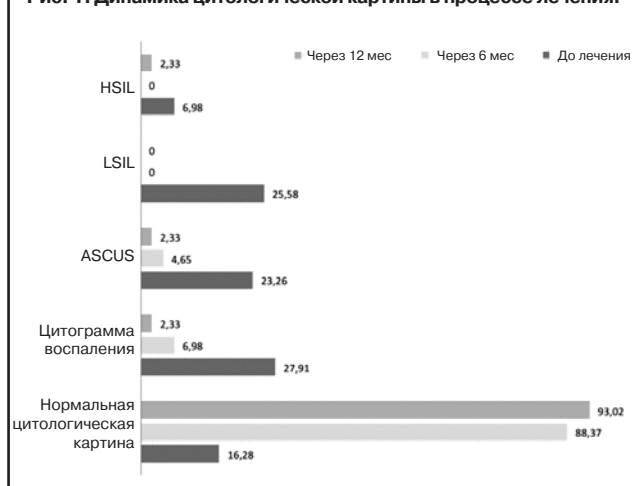
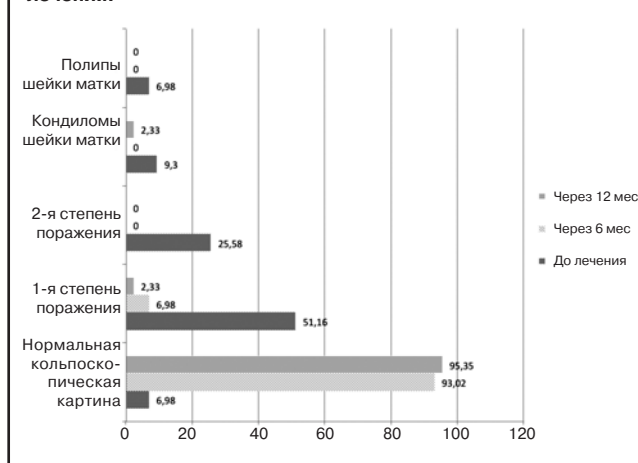


Рис. 2. Динамика кольпоскопической картины в процессе лечения.



средней арифметической величины (М), средней арифметической ошибки (m) и достоверного различия между показателями (p) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента–Фишера.

После верификации диагноза на этапе прегравидарной подготовки пациенткам была предложена комплексная терапия, состоящая из трех этапов.

Первый этап – целенаправленная антибактериальная терапия + первый курс инозина пранобекса.

Второй этап – деструкция патологического очага на шейке матки (метод радиоволновой терапии на аппарате «Сургитрон»).

Третий этап – назначение второго и третьего курсов инозина пранобекса.

Инозин пранобекс – синтетическое комплексное производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. Механизм его противовирусного действия связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптеротсинтазы, участвующего в репликации некоторых вирусов, усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитами обладающих противовирусными свойствами интерферонов α и γ [9].

Инозин пранобекс (препарат Изопринозин) был назначен пациенткам по следующей схеме: 1000 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Лечение включало три курса с интервалом 10 дней.

Эффективность терапии оценивалась проведением анализа клинических данных, цитологического и кольпоскопического исследования, а также определением качественного анализа на ВПЧ высокого онкогенного риска и вирусной нагрузки ВПЧ 16 и 18-го типа через 6 и 12 мес от начала лечения.

Результаты и обсуждение

До начала лечения большинство пациенток предъявляли жалобы на зуд и жжение в области наружных половых органов (79,07±6,20%) и выделения из половых путей (55,81±7,57%). Через 6 мес от начала лечения 86,05±5,28% пациентки жалоб не предъявляли. Выделения продолжали беспокоить 11,63±4,89% женщин, зуд и жжение – 9,30±4,43%. При обследовании через 12 мес после начала лечения 95,35±3,21% пациенток жалоб не предъявляли.

До начала терапии щелочная среда влагалища ($pH > 4,5$) была у 65,12±7,27% женщин. Наличие положительного аминотеста было выявлено у 81,40±5,93% пациенток. Повышенное количество лейкоцитов в мазках определялось у 88,37±4,89% женщин.

Рис. 3. Элиминация ВПЧ через 6 мес после начала лечения (%).

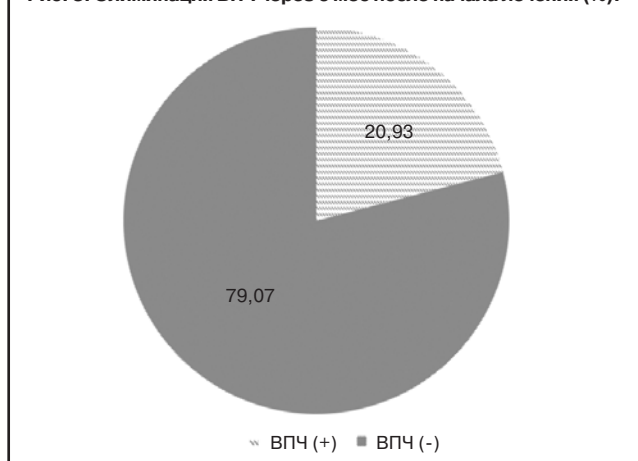
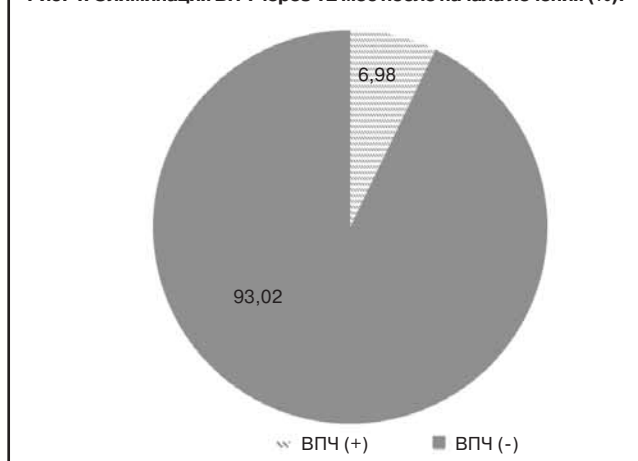


Рис. 4. Элиминация ВПЧ через 12 мес после начала лечения (%).



Динамика показателей на фоне проводимой терапии инозином пранобексом была следующей: $pH > 4,5$ через 6 и 12 мес был у 6,98±3,88% и 4,65±3,21% пациенток соответственно.

Повышенное количество лейкоцитов через 6 мес от начала лечения определялось у 13,95±5,28% пациенток, а через 12 мес – у 2,33±2,30%. Аминотест был положительный у 6,98±3,88% женщин через 6 мес и 2,33±2,30% – через 12 мес.

Результаты цитологического исследования до начала лечения были следующими: атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASCUS) были выявлены у 23,26±6,44%, LSIL – у 25,58±6,65%, HSIL – у 6,98±3,88% обследуемых. Через 6 мес от начала лечения нормальная ци-

Частота различных типов ВПЧ у женщин ОГ			
Тип ВПЧ	ОГ (n=43)		
	абс.	%	p (степень достоверности)
16	10	20,93±6,20	p<0,01; p ₁ <0,05
18	5	11,63±4,89	
31	2	4,65±3,21	
33	2	4,65±3,21	
35	1	2,33±2,30	
39	1	2,33±2,30	
45	1	2,33±2,30	
51	3	6,98±3,88	
52	2	4,65±3,21	
56	2	4,65±3,21	
58	1	2,33±2,30	
59	1	2,33±2,30	
Ассоциации нескольких типов ВПЧ	12	27,91±6,84	p ₂ <0,01, p ₃ <0,001

Примечание: p – достоверные различия показателей между группами ВПЧ 16 и 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59-го типа; p₁ – достоверные различия показателей между ВПЧ 16 и 51-го типа; p₂ – достоверные различия показателей между ассоциациями ВПЧ и ВПЧ 31, 33, 51, 52, 56-го типа; p₃ – достоверные различия показателей между ассоциациями ВПЧ и ВПЧ 35, 39, 45, 58, 59-го типа.

тологическая картина была у 88,37±4,89% женщин, и только у 4,65±3,21% пациенток были ASCUS. Через 12 мес после проведенной терапии в 93,02±3,88% случаев наблюдалась нормальная цитологическая картина, рецидив HSIL был выявлен у 1 (2,33±2,30%) пациентки, ASCUS были выявлены у 1 (2,33±2,30%) женщины. Динамика цитологической картины представлена на рис. 1.

Нормальная кольпоскопическая картина до лечения наблюдалась у 3 (6,98±3,88%) пациенток, аномальная кольпоскопическая картина – у 33 (76,74±6,44%), из них 1-я степень поражения – у 22 (51,16±7,62%), 2-я степень поражения – у 11 (25,58±6,65%) обследуемых.

Помимо ХЦ нами были выявлены у пациенток кондиломы (9,30±4,43%) и полипы шейки матки (6,98±3,88%). Через 6 мес от начала лечения кольпоскопическая картина, соответствующая 1-й степени поражения, была выявлена у 6,98±3,88% обследуемых, в остальных 93,02±3,88% случаев мы наблюдали нормальную кольпоскопическую картину. Рецидив кондилом и 1-я степень поражения через 12 мес встречались с одинаковой частотой – по 2,33±2,30%. Нормальная кольпоскопическая картина была у 95,35±3,21% пациенток через 12 мес от начала лечения. Кольпоскопическая картина в процессе проведенного лечения представлена на рис. 2.

Частота различных типов ВПЧ представлена в таблице. Достоверно чаще в нашем исследовании был выявлен ВПЧ 16-го типа (p<0,01; p₁<0,05), а также ассоциации разных типов ВПЧ (p₂<0,01, p₃<0,001).

При типировании ВПЧ через 6 мес после начала лечения элиминация вируса произошла у 79,07% пациенток. Через 12 мес элиминацию вируса выявили у 93,02% женщин (рис. 3, 4).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности комбинированного лечения с применением препарата Изопринозин у женщин с ХЦ, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией.

Таким образом, адекватная иммунотерапия, проведенная с использованием Изопринозина, способствует элиминации ВПЧ у 93,02% пациенток.

Немаловажным преимуществом препарата Изопринозин в сравнении с другими иммуномодуляторами является наличие лекарственной формы для перорального приема, ко-

торая особенно приветствуется пациентками, учитывая продолжительность необходимого эффективного курса лечения. Прием препарата перорально значительно предпочтительнее по сравнению с другими формами введения, так как не требует ежедневной помощи медицинского персонала и исключает возможные осложнения, связанные с внутримышечными и внутривенными инъекциями, при сохранении терапевтической эффективности. Доступность применения препарата позволяет широко применять инозин пранобекс (Изопринозин), не нарушая привычный образ жизни пациенток [9].

Выводы

1. При обследовании пациенток с ХЦ, ассоциированным с ВПЧ, цитогарма, соответствующая LSIL и ASCUS, встречалась в 25,58±6,65 и 23,26±6,44% соответственно.
2. Достоверно чаще до начала комплексного лечения у пациенток с ХЦ, ассоциированным с ВПЧ высокого онкогенного риска, наблюдалась аномальная кольпоскопическая картина (p<0,001).
3. Среди различных вариантов ВПЧ достоверно чаще преобладал ВПЧ 16-го типа (p<0,01), а также ассоциации разных типов ВПЧ высокого онкологического риска (p<0,01).
4. Применение препарата Изопринозин способствовало элиминации вируса и выздоровлению у 93,02% пациенток.

Литература/References

1. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Буянова Н.В. Тактика ведения пациенток с заболеваниями шейки матки при персистирующей ВПЧ-инфекции: возможности комбинированного лечения. Гинекология. 2014; 16 (6): 12–5. / Radzinski V.E., Ordians I.M., Buianova N.V. Taktika vedeniia patsientok s zabolevaniiami sheiki matki pri persistiruiushchei VPCh-infektsii: vozmozhnosti kombinirovannogo lecheniia. Ginekologiya. 2014; 16 (6): 12–5. [in Russian]
2. Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Телешева Л.Ф. и др. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом. Уральский мед. журн. 2010; 3: 91–4. / Dolgushina V.F., Akhmatova A.N., Telesheva L.F. i dr. Persistentsiia papillomavirusnoi infektsii u zhenshchin s khronicheskim tservitsitom. Ural'skii med. zhurn. 2010; 3: 91–4. [in Russian]
3. Прилепская В.Н., Новикова Е.П. Возможности раннего лечения и профилактики папилломавирусной инфекции. Гинекология. 2013; 15 (1): 94–7. / Prilepskaia V.N., Novikova E.P. Vozmozhnosti rannego lecheniia i profilaktiki papillomavirusnoi infektsii. Ginekologiya. 2013; 15 (1): 94–7. [in Russian]
4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литтерра, 2008. / Pestrikova T.Yu., Iurasova E.A., Butko T.M. Perinatal'nye poteri. Rezervy snizheniia. M.: Litterra, 2008. [in Russian]
5. Савельева И.В., Полянская И.Б., Иванова О.В. Опыт использования инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных поражениях слизистых оболочек и кожи у женщин. Рус. мед. журн. 2015; 20: 1209–12. / Savel'eva I.V., Polianskaia I.B., Ivanova O.V. Opyt ispol'zovaniia inozina pronabeksa pri VPCh-assotsiirovannykh porazheniiakh slizistykh obolochek i kozhi u zhenshchin. Rus. med. zhurn. 2015; 20: 1209–12. [in Russian]
6. Arbelaiz A, Gongora S, Fernandez D et al. Detection of human papillomavirus in placentin. Final program and abstracts, 2010.
7. Кустова М.А., Кравченко С.С., Теслова О.А. и др. Вирус папилломы человека у новорожденных при генитальной папилломавирусной инфекции матери. Мед. журн. 2013; 2 (44): 93–6. / Kustova M.A., Kravchenko S.S., Teslova O.A. i dr. Virus papillomy cheloveka u novorozhdennykh pri genital'noi papillomavirusnoi infektsii materi. Med. zhurn. 2013; 2 (44): 93–6. [in Russian]
8. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Гришин И.И. и др. Комплексное лечение дисплазии шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ-инфекции. Гинекология. 2015; 17 (1): 8–12. / Dobrokhotova Iu.E., Venediktova M.G., Grishin I.I. i dr. Kompleksnoe lechenie displazii sheiki matki umerennoi i tiazhelei stepeni na fone VPCh-infektsii. Ginekologiya. 2015; 17 (1): 8–12. [in Russian]
9. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Медикаментозная терапия в практике акушера-гинеколога. М.: Литтерра, 2011. / Pestrikova T.Yu., Iurasova E.A., Iurasov I.V. Medikamentoznaia terapiia v praktike akushera-ginekologa. M.: Litterra, 2011. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Панфилова Юлия Олеговна – заочный аспирант каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ, врач акушер-гинеколог КГБУЗ Уссурийская центральная городская больница. E-mail: pan-love@mail.ru

Влияние туберкулеза на течение беременности и развитие плода

Е.Н.Кравченко[✉], Л.В.Пузырева, А.В.Мордык, Г.А.Валеева, Л.В.Куклина

ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

В статье представлены литературные данные по проблеме влияния туберкулезной инфекции на развитие беременности, течение родов и раннего послеродового периода, а также на развитие плода и новорожденного. Большинство авторов указывают на негативное влияние специфической инфекции, однако это мнение неоднозначно. Перечислены абсолютные показания и противопоказания для прерывания беременности у женщин с туберкулезом легких, однако окончательное решение о вынашивании беременности зависит от матери. Поэтому врачи-фтизиатры, акушеры-гинекологи и педиатры в последнее время все чаще озабочены проблемой сохранения жизни плода и матери, больной туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез и беременность, прерывание беременности, влияние туберкулеза на плод, туберкулез и новорожденный.

[✉]kravchenko.en@mail.ru

Для цитирования: Кравченко Е.Н., Пузырева Л.В., Мордык А.В. и др. Влияние туберкулеза на течение беременности и развитие плода. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 38–42.

The influence of a tuberculosis infection on pregnancy and fetal development

E.N.Kravchenko[✉], L.V.Puzyreva, A.V.Mordyk, G.A.Valeeva, L.V.Kuklina

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, 12

Literary data on a problem of the influence of tuberculosis on pregnancy and its development, the course of childbirth and the early postnatal period, and also on development of the fetus and the newborn are presented in the article. Most of authors indicate negative influence of a specific infection, however this opinion isn't unambiguous. Absolute indications and contraindications for interruption of pregnancy at women with lung tuberculosis are listed, however the final decision on incubation of pregnancy depends on the mother. Therefore, phthisiatricians, obstetricians – gynecologists and pediatricians, recently, are even more often anxious about the problem of preservation of life of both the fetus and the mother with lung tuberculosis.

Key words: tuberculosis and pregnancy, pregnancy interruption, influence of tuberculosis on the fetus, tuberculosis and the newborn.

[✉]kravchenko.en@mail.ru

For citation: Kravchenko E.N., Puzyreva L.V., Mordyk A.V. et al. The influence of a tuberculosis infection on pregnancy and fetal development. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 38–42.

Проблемы туберкулеза у женщин в последние годы привлекают все больше внимания ведущих специалистов многих стран мира, отчасти в связи с сохраняющимися высокими показателями заболеваемости и смертности от этого заболевания [1–4]. По данным О.Б.Нечаевой (2012 г.), отмечается рост доли женщин, впервые заболевших туберкулезом, с 30,2 в 2008 г. до 31,3 в 2012 г. на 100 тыс. человек. Сокращается соотношение показателей заболеваемости туберкулезом мужчин и женщин (в 2008 г. 2,7:1; в 2012 г. 2,5:1). При этом девочки в возрасте 0–17 лет болеют несколько чаще мальчиков [1].

Профилактика и снижение материнской заболеваемости и смертности являются одним из важнейших направлений деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации, органов и учреждений здравоохранения субъектов РФ. Современная демографическая ситуация в России, существенно снижающая показатели национального здоровья, ставит острые практические и профессиональные вопросы о негативной динамике рождаемости, безопасности для репродуктивного здоровья женщин и будущего поколения [5–7]. Согласно статистическим данным, в целом в России в 2012 г. «катастрофическим» показателем остается регистрация медицинских аборт (число прерываний беременности – 10 873, медицинских аборт – легальных, до 12 нед. – 7980 случаев), влекущих множество рисков для репродуктивного здоровья женщин [6]. Наличие таких показателей остается социальным вызовом профессиональному медицинскому сообществу.

Проблема прерывания беременности в России в настоящее время определяется еще и тем, что каждый седьмой аборт в стране – вынужденный [8, 9]. Одним из заболеваний, являющихся показанием к прерыванию беременности, является туберкулез. Более 41% от всех случаев туберкулеза у женщин приходится на их детородный возраст [4].

Прерывание беременности у женщин с туберкулезом легких регламентировано приказом Минздрава России №736 от 05.12.2007 «Об утверждении перечня медицин-

ских показаний для искусственного прерывания беременности». Согласно этому документу прерывание беременности показано при всех активных формах туберкулеза [10]. К абсолютным показаниям относятся хронические, осложненные и прогрессирующие формы туберкулеза легких, в том числе сочетающиеся с тяжелыми хроническими заболеваниями, а также с выделением микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью [10]. К противопоказаниям для прерывания беременности при туберкулезе у женщины относились туберкулезный менингит, острый милиарный туберкулез легких. Считалось, что при этих формах заболевания прерывать беременность нецелесообразно, так как они приобретают особенно бурное течение после аборта. На сегодняшний день решать вопрос о прерывании или пролонгировании беременности в каждом конкретном случае необходимо индивидуально, консилиумом с привлечением всех заинтересованных специалистов [10].

В приказе также указаны варианты, когда можно сохранить беременность без риска для женщины и новорожденного: у женщин, закончивших курс специфического лечения с клиническим эффектом, имеющих неактивный и клинически излеченный туберкулез; с ограниченными неосложненными формами активного туберкулеза любой локализации, в том числе при очаговом туберкулезе легких, ограниченном инфильтративном туберкулезе, экссудативном плеврите [10]. Такие процессы эффективно лечатся на фоне беременности. Прогрессирование, как правило, не наступает [11].

Вопрос о сохранении беременности при наличии туберкулеза может быть правильно решен только с учетом всех возможностей лечения, условий быта женщины. Сам по себе факт обнаружения туберкулеза у беременной недостаточен для решения данного вопроса [12], во внимание принимается и желание женщины стать матерью [13, 14]. С усовершенствованием методов диагностики и лечения туберкулеза меняется и отношение к во-

просу сохранения и прерывания беременности у женщин с разными стадиями и формами специфического процесса [15, 16].

По данным разных авторов, больные, у которых туберкулез был обнаружен во время беременности и в послеродовом периоде, составляют от 1,9 до 26,5% среди всех женщин, заболевших туберкулезом в репродуктивном возрасте [17–21], среди состоящих в активных группах учета 34% женщин находятся в отпуске по уходу за детьми. По данным О.Б.Нечаевой и соавт. (2008 г.), беременность и лактация осложняли течение туберкулеза, приведшего к смерти, у 1,3% молодых женщин [2].

Многими авторами описывалось влияние туберкулеза на репродуктивное здоровье женщин, течение беременности и родов, здоровье новорожденного и родильницы [14, 22–25]. Известно, что беременность сопровождается мобилизацией защитно-приспособительных механизмов организма женщины, выраженными изменениями в деятельности жизненно важных органов, системы гормонального гомеостаза [26]. Несмотря на противоречивость взглядов исследователей по этому вопросу, не вызывает сомнения, что туберкулезная инфекция осложняет течение беременности и родов, ухудшает состояние плода и новорожденного за счет интоксикации, гипоксии и гипоксемии, приводя к высокой частоте перинатальной смертности – 17–52% [27, 28]. Минимальный интервал между беременностями и родами у данной категории женщин должен быть не менее 2–3 лет [13].

Сочетание туберкулеза легких и железодефицитной анемии не редкость. В группе женщин с активным туберкулезом легких на первом месте среди осложнений течения беременности находится анемия, на втором – плацентарная недостаточность, на третьем – гипоксия плода [29].

Железодефицитная анемия при беременности – состояние, обусловленное снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо в связи с увеличением объема циркулирующей крови и потребности в микроэлементах, снижением его депонирования, высоким темпом роста организма плода. Это одно из наиболее распространенных осложнений при беременности, которое оказывает неблагоприятное влияние на течение гестационного процесса, родов, состояние плода и новорожденного [30, 31]. Анемия у беременных, особенно существовавшая до беременности, значительно увеличивает перинатальные потери и заболеваемость новорожденных: повышение перина-

тальной смертности (14–15%) и заболеваемости, задержки развития плода (32%), гипоксии (63%), гипоксические травмы мозга (40%), инфекционно-воспалительные заболевания (37%) [32].

Периферическая кровь реагирует на истощение депо железа в последнюю очередь, в то время как перераспределение запасов железа между организмом матери и плода происходит в обязательном порядке. Кроме того, благодаря компенсаторным механизмам, улучшающим эффективность снабжения кислородом, симптомы, обусловленные тканевой гипоксией, могут не проявляться вплоть до падения уровня гемоглобина ниже 80 г/л [33].

Развитие гематологического синдрома при туберкулезе легких имеет свои особенности. Легкое является

иммунокомпетентным органом, в котором развиваются как иммунологические реакции местного характера, так и системные реакции клеточного и гуморального иммунитета [34]. При распространенных процессах, выраженной деструкции легочной ткани зачастую имеет место временная или стойкая депрессия Т-системы иммунитета [35]. Подавление клеточного иммунитета возмещается гиперпродукцией антител, в частности иммуноглобулина G. Возникновение аутоантител может быть обусловлено как компонентами микобактерий [36], так и изменениями в антигенной структуре легочной ткани. Имеются данные о полиспецифичности аутоантител, в частности их способности взаимодействовать с антигенами как легочной ткани, так и эритроцитов [34, 36, 37]. Циркуляция в сыворотке крови

антиэритроцитарных аутоантител является фактором риска развития гемолитической анемии у больных туберкулезом легких. Однако реализация патогенного действия этих аутоантител зависит от активности туберкулезного процесса. Очевидно, при массивном разрушении легочной ткани и выбросе протеолитических ферментов возникают условия, способствующие оседанию полиспецифических антител на эритроцитах и их последующему разрушению. Формирование синдрома гемолитической анемии аутоиммунного характера, в свою очередь, осложняет течение туберкулезного процесса [37, 38].

Сведения об анемии у больных туберкулезом легких беременных немногочисленны и ограничиваются констатацией анемий. Анализ клинических проявлений туберкулеза легких у беременных показал, что туберкулез сопровождается у данного контингента выраженным синдромом интоксикации с такими проявлениями, как слабость, снижение аппетита, те же симптомы могут быть и при раннем токсикозе беременных. Изменения красной крови у обследованных беременных с туберкулезным процессом характеризовались главным образом нарушением синтеза гемоглобина при значительном снижении числа эритроцитов [39]. Наличие железодефицитной анемии осложняет течение беременности и туберкулезного процесса, способствует стертости отдельных клинических признаков, наличию вспышек, удлиняет сроки специфической терапии за счет высокой доли побочных эффектов со стороны матери и плода [15, 27, 28, 40]. В результате дефицита железа страдают умственная, физическая, неврологическая, терморегулятивная функции; нарушаются поведение; снижаются толерантность к физическим нагрузкам и познавательные способности [41].

Известно, что у женщин с туберкулезом легких гораздо чаще возникают развитие гестозов – от 35,6 до 95%, аномалий родовой деятельности и анемии беременных разной степени выраженности – от 25 до 45%, патология сократительной деятельности матки [4, 14, 27, 29], а наличие анемии является частой причиной развития плацентарной недостаточности [31].

У больных активным туберкулезом органов дыхания по сравнению со здоровыми роженицами чаще развиваются акушерские осложнения в родах: преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, стремительные роды, родовой травматизм [29]. В своих трудах П.А.Ковганко (2005 г.) указывал на угрожающее прерывание беременности у 15,6% и токсикоз первой половины беременности у 45,1% женщин с активным туберкулезом органов дыхания. Часто наблюдались преждевременные и быстрые роды (15,2 и 16,9% соответственно), что подтверждает патогенетическую связь осложнений родового акта с туберкулезной интоксикацией [15, 42].

В трудах А.В.Якимовой (2010 г.) описаны морфологические изменения в плаценте женщин с туберкулезом легких, что приводит к развитию в 100% случаев плацентарной недостаточности, проявляющейся клинически в суб- и декомпенсированном варианте в виде задержки развития плода, его хронической гипоксии. В плаценте формируются микротромбы, которые являются частью патогенетического механизма развития плацентарной недостаточности при туберкулезе легких. Плацентарная недостаточность сочетается с 3-кратным увеличением объемной плотности межворсинчатого фибриноида, формированием афункциональных, «замурованных» в фибриноид ворсин, обуславливающих деструктивные процессы в плаценте и низкий уровень репаративной регенерации [4].

На большом клиническом материале О.В.Макаровым и соавт. (2003 г.) было показано, что в течение беременности у больных активным туберкулезом органов дыхания наблюдается более частое (по сравнению с беременными с неактивным туберкулезом органов дыхания и здоровыми

беременными) развитие следующих акушерских осложнений: ранний токсикоз (78,2%), анемия разной степени выраженности (74,5%), угроза выкидыша (29,1%), угроза преждевременных родов (20%), хроническая гипоксия плода (38,2%), плацентарная недостаточность (20%), задержка развития плода (14,5%) [14]. В родах у больных активным туберкулезом органов дыхания регистрируются такие акушерские осложнения, как стремительные роды (25%), преждевременные роды (15%), слабость родовой деятельности (13%), гипотоническое кровотечение (5%) [15, 27]. При этом у пациенток с наличием активного туберкулеза органов дыхания акушерские осложнения, возникающие в родах, отмечаются чаще, чем у рожениц с неактивными посттуберкулезными изменениями в легких и здоровых рожениц [14]. В послеродовом периоде у больных активным туберкулезом органов дыхания чаще наблюдается развитие послеродовой анемии (34,5%), в связи с чем рекомендуется проведение противоанемической терапии под контролем уровня гемоглобина в клиническом анализе крови. Кроме того, имеют место такие акушерские осложнения, как гипогалактия (10,9%), лохиометра и остатки плацентарной ткани (5,5%) и, как следствие, позднее послеродовое кровотечение (5,5%), при этом частота зарегистрированных послеродовых осложнений зависит от степени активности туберкулезного процесса [14, 43].

Для родов больную туберкулезом женщину направляют в специализированный родильный дом. Если такового нет, акушер-гинеколог и фтизиатр должны заранее поставить в известность родильное отделение для проведения организационных мер, исключающих контакт больной со здоровыми роженицами [44]. При туберкулезе легких с легочно-сердечной недостаточностью, при наличии искусственного пневмоторакса целесообразно оперативное родоразрешение кесаревым сечением.

Помимо акушерских осложнений, развивающихся у больных туберкулезом матерей, не менее актуальной является оценка состояния новорожденных. Имеются данные о зависимости частоты внутриутробной гипоксии плода, мертворождаемости, уродств, неонатальной смертности от формы и фазы легочного туберкулеза у матери [45, 46]. Однако другие авторы [40, 47] считают, что дети рождаются неполноценными, с низкой массой тела только от женщин, больных тяжелыми, прогрессирующими формами туберкулеза легких [48].

Некоторые авторы утверждают, что развитие осложнений в неонатальном периоде наблюдается в 3,7 раза чаще у детей, рожденных от матерей, больных туберкулезом легких, чем у детей от здоровых матерей, причем почти одинаково часто как при активном, так и при неактивном туберкулезе [15, 42]. По данным ряда авторов [49], дети, рожденные от матерей с неактивным туберкулезом легких, по состоянию развития существенно не отличаются от детей, рожденных от здоровых женщин. Врожденные особенности развития, задержка внутриутробного развития и маловесность чаще встречаются у детей, рожденных от матерей с активным туберкулезом органов дыхания [15, 42, 45, 49]. У них в большей степени выражено физиологическое убывание массы тела и более медленно идет ее восстановление, что отчасти связано с гипотрофией ребенка, вялым актом сосания [19, 48].

П.А.Ковганко (2003 г.) в своих научных работах указал, что дети, рожденные от больных туберкулезом легких матерей, являются группой наиболее повышенного риска по развитию асфиксии при рождении и неонатальной патологии, возникновению случаев антенатальной и интранатальной гибели плода, имеют меньшую массу тела при рождении, чем дети от здоровых матерей. Рождение крупных плодов у матерей, имеющих туберкулезный процесс в легких, наблюдалось в 2,1 раза реже, чем рождение крупных детей у здоровых женщин. Асфиксия при рождении

отмечена в 4,2 раза чаще у детей от больных туберкулезом легких матерей, чем у детей от здоровых женщин, причем почти в 1,5 раза чаще у детей от матерей с активным процессом, чем при неактивном туберкулезе [42].

Врожденный туберкулез встречается крайне редко, возникает обычно на фоне диссеминированного туберкулеза или туберкулезного эндометрита у беременной женщины [14, 49, 51, 52]. В мировой литературе описано всего около 300 случаев внутриутробного заболевания туберкулезом, для которого характерно острое течение с летальным исходом в первые месяцы жизни ребенка. Возникновение внутриутробного туберкулеза связано с туберкулезным поражением плаценты [53]. Вместе с тем имеется достаточно оснований предполагать, что проникновение микобактерий туберкулеза от матери к плоду отнюдь не является редкостью, но далеко не всегда приводит к заболеванию [12].

Ребенка сразу после рождения изолируют от больной туберкулезом матери, переводят на искусственное вскармливание, проводят вакцинацию БЦЖ (бацилла Кальметта–Герена – *Bacillus Calmette–Guérin*, BCG) и разобщают с матерью на период формирования иммунитета – не менее чем на 2 мес; при наличии противопоказаний к вакцинации или невозможности разобщения ребенку проводят химиопрофилактику [14, 18, 19, 25]. Кормление грудью больной активным туберкулезом женщине запрещено. Помимо опасности аэрогенного заражения ребенка следует учитывать возможность алиментарного заражения: в молоке больных туберкулезом родильниц определялись микобактерии туберкулеза в виде типичной формы в 0,69% случаев, в виде L-форм – в 19,5% [45].

Следует учитывать, что при заболевании матери туберкулезом, особенно если он диагностирован несвоевременно, именно мать является источником инфицирования своего ребенка. Следовательно, лечебно-профилактические мероприятия, направленные на оздоровление матерей, являющихся одним из факторов предупреждения туберкулеза среди новорожденных и детей первого года жизни [15, 42].

Известно, что беременность женщинам, больным туберкулезом, противопоказана, однако многие пациентки, иногда с риском для жизни, решаются на данный шаг. В доступных современных работах недостаточно данных по влиянию туберкулезной инфекции у матери на развивающийся плод, особенно за последние 5 лет, в связи с изменившимся патоморфозом заболевания. Данная тема не утратила свою актуальность и занимает по своей значимости одно из ведущих мест во фтизиатрии, акушерстве и педиатрии.

Статья подготовлена в рамках работы по гранту Российского гуманитарного научного фонда «Социальные аспекты взаимодействия проблем репродуктивного здоровья и туберкулеза», номер государственной регистрации – №115042210032, 2015 г.

Литература/References

1. Нецаева О.Б. Туберкулез в Российской Федерации: заболеваемость и смертность. Мед. алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2013; 4 (24): 7–12. / Nechaeva O.B. Tuberkulez v Rossiiskoi Federatsii: zaboлеваemost' i smertnost'. Med. alfavit. Epidemiologiya i gigiena. 2013; 4 (24): 7–12. [in Russian]
2. Нецаева О.Б., Кожекина Н.В., Подымова А.С. Заболеваемость и смертность от туберкулеза женщин в Свердловской области. Проблемы туберкулеза. 2008; 6: 24–8. / Nechaeva O.B., Kozhekina N.V., Podymova A.S. Zaboлеваemost' i smertnost' ot tuberkuleza zhenshchin v Sverdlovskoi oblasti. Problemy tuberkuleza. 2008; 6: 24–8. [in Russian]
3. Петренко А.Б., Кононенко В.Г. Впервые выявленный туберкулез органов дыхания у женщин в современных условиях. Probl. tuberkuleza. 2008; 9: 19–22. / Petrenko A.B., Kononenko V.G. Vpervye vyivlennyy tuberkulez organov dykhaniia u zhenshchin v sovremennykh usloviakh. Probl. tuberkuleza. 2008; 9: 19–22. [in Russian]
4. Якимова А.В., Шкурупий В.А. Беременность и роды у больных туберкулезом органов дыхания женщин: особенности развития и исход. Журн. акушерства и

женских болезней. 2009; LVIII (4): 70–9. / Iakimova A.B., Shkurupii V.A. Beremennost' i rody u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniia zhenshchin: osobennosti razvitiia i iskhod. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2009; LVIII (4): 70–9. [in Russian]

5. Евстифеева Е.А., Стольников И.И., Филиппченкова С.И. Здоровье человека: риски репродуктивной функции. Ситуация человека: философский и дисциплинарный дискурс. Под общ. ред. Е.А.Евстифеевой. Тверь: РИЦ ТГМА, 2008; с. 186–90. / Evstifeeva E.A., Stol'nikova I.I., Filippchenkova S.I. Zdorov'e cheloveka: riski reproduktivnoi funktsii. Situatsiia cheloveka: filosofskii i distsiplinarnyi diskurs. Pod obshch. red. E.A.Evstifeevoi. Tver': RITs TGMa, 2008; s. 186–90. [in Russian]
6. Стольников И.И., Евстифеева Е.А., Борисова Е.В. Риски репродуктивного здоровья женщины: проектный подход и здоровьесберегающие технологии. Мед. альманах. 2013; 30 (5): 30–2. / Stol'nikova I.I., Evstifeeva E.A., Borisova E.V. Riski reproduktivnogo zdorov'ia zhenshchiny: proektnyi podkhod i zdorov'esberegaiushchie tekhnologii. Med. al'manakh. 2013; 30 (5): 30–2. [in Russian]
7. Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Пузырева Л.В. и др. Репродуктивное здоровье женщин с активным туберкулезом легких. Доктор.Ру. 2015; 1 (102): 5–8. / Kravchenko E.N., Mordyk A.V., Puzyreva L.V. i dr. Reprodukivnoe zdorov'e zhenshchin s aktivnym tuberkulezom legkikh. Doktor.Ru. 2015; 1 (102): 5–8. [in Russian]
8. Суханова Л.П., Глушенкова В.А. Эволюция репродуктивного процесса в России в переходный период (с позиций службы охраны материнства и детства). Информационно-аналитический вестн. Соц. вопр. здоровья населения. 2007; 3: 24. / Sukhanova L.P., Glushenkova V.A. Evoliutsiia reproduktivnogo protsesssa v Rossii v perekhodnyi period (s pozitsii sluzhby okhrany materinstva i detstva). Informatsionno-analiticheskii vestn. Sots. vopr. zdorov'ia naseleniia. 2007; 3: 24. [in Russian]
9. Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Валеева Г.А. и др. Аспекты прерывания беременности с активным туберкулезом легких. Акушерство и гинекология. 2014; 8: 100–5. / Kravchenko E.N., Mordyk A.V., Valeeva G.A. i dr. Aspekty preryvaniia beremennosti u zhenshchin s aktivnym tuberkulezom legkikh. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 8: 100–5. [in Russian]
10. Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности: приказ от 05.12.2007 №736 Минздрава России. Консультант Плюс: справ.-правовая система. <http://www.consultant.ru/> / Ob utverzhdenii perechnia meditsinskikh pokazanii dlia iskusstvennogo preryvaniia beremennosti: prikaz ot 05.12.2007 №736 Minzdrava Rossii. Konsult'ant Plus: sprav.-pravovaia sistema. <http://www.consultant.ru/> [in Russian]
11. Мордык А.В., Антропова В.В., Иванова О.Г. Анализ случаев сочетания туберкулеза и беременности за период с 2000 по 2004 год по материалам ГКПТД №4. Омский науч. вестн. 2005; 4: 12–4. / Mordyk A.V., Antropova V.V., Ivanova O.G. Analiz sluchaev sochetaniia tuberkuleza i beremennosti za period s 2000 po 2004 god po materialam GKPTD №4. Omskii nauch. vestn. 2005; 4: 12–4. [in Russian]
12. Валиев Р.Ш., Гилязутдинова З.Ш. Туберкулез и беременность: метод. пособие. Казань: Медицина, 2000; с. 85. / Valiev R.Sh., Giliyazutdinova Z.Sh. Tuberkulez i beremennost': metod. posobie. Kazan': Meditsina, 2000; s. 85. [in Russian]
13. Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Валеева Г.А. и др. Особенности течения беременности у женщин с туберкулезом в анамнезе. Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2014; 1: 70–6. / Kravchenko E.N., Mordyk A.V., Valeeva G.A. i dr. Osobennosti techeniia beremennosti u zhenshchin s tuberkulezom v anamneze. Zhizn' bez opasnostei. Zdorov'e. Profilaktika. Dolgoletie. 2014; 1: 70–6. [in Russian]
14. Макаров О.В., Стаханов В.А., Каюкова С.И. Беременность и туберкулез – современное состояние проблемы. Probl. tuberkuleza. 2003; 9: 31–5. / Makarov O.V., Stakhanov V.A., Kaiukova S.I. Beremennost' i tuberkulez – sovremennoe sostoianie problemy. Probl. tuberkuleza. 2003; 9: 31–5. [in Russian]
15. Ковганко П.А., Евстигнеев С.В., Петрухин В.А. Течение беременности и родов у женщин с туберкулезом органов дыхания. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005; 5 (2): 24–6. / Kovganko P.A., Evstigneev S.V., Petrukhin V.A. Tечение beremennosti i rodov u zhenshchin s tuberkulezom organov dykhaniia. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2005; 5 (2): 24–6. [in Russian]
16. Кожекина Н.В. Медико-социальные особенности заболеваемости и смертности от туберкулеза у женщин фертильного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. / Kozhekina N.V. Mediko-sotsial'nye osobennosti zaboлеваemosti i smertnosti ot tuberkuleza u zhenshchin fertil'nogo vozrasta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2011. [in Russian]
17. Бубочкин Б.П., Засухин О.А. Факторы риска и особенности выявления туберкулеза легких у лиц молодого возраста на современном этапе. Probl. tuberkuleza. 1988; 11: 5–8. / Bubochkin B.P., Zasukhin O.A. Faktory riska i osobennosti vyivleniia tuberkuleza legkikh u lits molodogo vozrasta na sovremennom etape. Probl. tuberkuleza. 1988; 11: 5–8. [in Russian]

18. Корейская Н.М. Клинико-социальные аспекты туберкулеза легких у женщин молодого возраста. Пробл. туберкулеза. 2002; 11: 4–5. / Koretskaia N.M. Kliniko-sotsial'nye aspekty tuberkuleza legkikh u zhenshchin molodogo vozrasta. Probl. tuberkuleza. 2002; 11: 4–5. [in Russian]
19. Корейская Н.М. Туберкулез, беременность и материнство. Мать и дитя в Кузбассе. 2012; 1 (48): 12–9. / Koretskaia N.M. Tuberkulez, beremennost' i materinstvo. Mat' i ditiya v Kuzbasse. 2012; 1 (48): 12–9. [in Russian]
20. Муминов Т.А., Сейдахметова К.С., Кожабаяева К.М. и др. Туберкулез легких у женщин молодого возраста. Пробл. туберкулеза. 1990; 9: 69–70. / Muminov T.A., Seidakhmetova K.S., Kozhabayeva K.M. i dr. Tuberkulez legkikh u zhenshchin molodogo vozrasta. Probl. tuberkuleza. 1990; 9: 69–70 [in Russian]
21. Фишер Ю.Я. Беременность и роды как факторы риска заболевания туберкулезом. Пробл. туберкулеза. 1994; 14: 14–7. / Fisher Yu.Ia. Beremennost' i rody kak faktory riska zabolevaniia tuberkulezom. Probl. tuberkuleza. 1994; 14: 14–7. [in Russian]
22. Айдамирова Р.М., Грабарник А.Е., Гулуа И.Р. Состояние эндометрия у женщин с туберкулезом легких. 14-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М., 2004; с. 445. / Aidamirova R.M., Grabarnik A.E., Gulua I.R. Sostoianie endometriia u zhenshchin s tuberkulezom legkikh. 14-i Natsional'nyi kongress po bolezniam organov dykhanii. M., 2004; s. 445. [in Russian]
23. Гулуа И.Р., Жученко О.Т., Семыкина Н.Г. Особенности функции яичников у женщин при различных локализациях туберкулеза. Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. 2002; 2: 16–20. / Gulua I.R., Zhuchenko O.T., Semykina N.G. Osobennosti funktsii iaichnikov u zhenshchin pri razlichnykh lokalizatsiakh tuberkuleza. Vestn. Ros. assotsiatsii akusherov-ginekologov. 2002; 2: 16–20. [in Russian]
24. Жученко О.Г., Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье женщин с легочным и урогенитальным туберкулезом. Пробл. туберкулеза. 2004; 7: 58–62. / Zhuchenko O.G., Radzinskiy V.E. Reprodukivnoe zdorov'e zhenshchin s legochnym i urogenital'nym tuberkulezom. Probl. tuberkuleza. 2004; 7: 58–62. [in Russian]
25. Колачевская Е.Н., Воротынова Н.А., Тютюкова Т.И. Туберкулез и беременность. Пробл. туберкулеза. 1994; 5: 48–51. / Kolachevskaya E.N., Vorotyнова N.A., Tiutikova T.I. Tuberkulez i beremennost'. Probl. tuberkuleza. 1994; 5: 48–51. [in Russian]
26. Селицкая С.С., Тихомирова Н.И., Булава Г.В. Состояние иммунной системы больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне внутриматочного контрацептива. Рос. мед. журн. 2000; 3: 20–2. / Selitskaia S.S., Tikhomirova N.I., Bulava G.V. Sostoianie immunnoi sistemy bol'nykh s vospalitel'nymi zaboilevaniiami organov malogo taza na fone vntrimatochного kontratseptiva. Ros. med. zhurn. 2000; 3: 20–2. [in Russian]
27. Евстигнеев С.В. Профилактика и лечение перинатальных осложнений у беременных, страдающих активным туберкулезом легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. / Evstigneev S.V. Profilaktika i lechenie perinatal'nykh oslozhnenii u beremennykh, stradiushchikh aktivnym tuberkulezom legkikh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2007. [in Russian]
28. Мухтаров Д.З., Султанова Р.А. Особенности клинического течения и повышение эффективности лечения туберкулеза легких у женщин фертильного возраста с наличием железодефицитной анемии. Пробл. туберкулеза. 2009; 12: 12–6. / Mukhtarov D.Z., Sultanova R.A. Osobennosti klinicheskogo techeniia i povyshenie effektivnosti lecheniia tuberkuleza legkikh u zhenshchin fertil'nogo vozrasta s nalichiem zhelezodefitsitnoi anemii. Probl. tuberkuleza. 2009; 12: 12–6. [in Russian]
29. Маисенко Д.А. Организация медицинской помощи, течение беременности и родов у женщин с туберкулезом легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2011. / Maisenko D.A. Organizatsiia meditsinskoi pomoshchi, techenie beremennosti i rodov u zhenshchin s tuberkulezom legkikh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Krasnoyarsk, 2011. [in Russian]
30. Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность. Рос. мед. журн. 2012; 17: 862–70. / Protoporova T.A. Zhelezodefitsitnaia anemiia i beremennost'. Ros. med. zhurn. 2012; 17: 862–70. [in Russian]
31. Benciova G, Burkhardt T, Breymann C. Anemia – prevalence and risk factors in pregnancy. Eur J Intern Med 2012; 23 (6): 529–33.
32. Женская консультация: руководство. Под ред. В.Е.Радзинского. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. / Zhenskaia konsul'tatsiia: rukovodstvo. Pod red. V.E.Radzinskogo. 3-e izd., ispr. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
33. Садовникова И.И. Железодефицитная анемия: патогенез, диагностический алгоритм и лечение. Рос. мед. журн. 2010; 9: 540–3. / Sadovnikova I.I. Zhelezodefitsitnaia anemiia: patogeneiz, diagnosticheskii algoritm i lechenie. Ros. med. zhurn. 2010; 9: 540–3. [in Russian]
34. Авербах М.М. Иммунология и иммунопатология туберкулеза. М.: Медицина, 1976. / Averbakh M.M. Immunologiya i immunopatologiya tuberkuleza. M.: Meditsina, 1976. [in Russian]
35. Антонова Л.В. Особенности гематологических биохимических показателей у детей и подростков при первичном туберкулезе и его лечении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005. / Antonova L.V. Osobennosti gematologicheskikh biokhimicheskikh pokazatelei u detei i podrostkov pri pervichnom tuberkuleze i ego lechenii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk, 2005. [in Russian]
36. Китаев М.И., Морозов В.Л. Аутоантитела в легочной патологии. Фрунзе, 1970. / Kitaev M.I., Morozov V.L. Autoantitela v legochnoi patologii. Frunze, 1970. [in Russian]
37. Teixeira H, Abramo C, Munk M. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success. J Bras Pneumol 2007; 33 (3): 323–34.
38. Минина М.Н., Артамонова В.Ю. Антиэритроцитарные антитела и анемический синдром при туберкулезе легких. Пробл. туберкулеза. 2002; 4: 41–4. / Minina M.N., Artamonova V.Iu. Antieritrotsitarnye antitela i anemicheskii sindrom pri tuberkuleze legkikh. Probl. tuberkuleza. 2002; 4: 41–4. [in Russian]
39. Асатов Д.А., Убайдуллаева А.М., Ахмедов Т.Ш. Организационные аспекты проблемы туберкулеза: особенности управления эпидемиологической ситуацией и формирование групп повышенного риска заболевания. Мед. журн. Узбекистана. 2004; 3: 23–7. / Asadov D.A., Ubaidullaeva A.M., Akhmedov T.Sh. Organizatsionnye aspekty problemy tuberkuleza: osobennosti upravleniia epidemiologicheskoi situatsiei i formirovanie grupp povyshennogo riska zaboilevaniia. Med. zhurn. Uzbekistana. 2004; 3: 23–7. [in Russian]
40. Ильина Т.Я., Калдыбаева С.К. Туберкулез и беременность. 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М., 1998; с. 403. / Iliina T.Ia., Kaldybaeva S.K. Tuberkulez i beremennost'. 8-i Natsional'nyi kongress po bolezniam organov dykhanii. M., 1998; s. 403. [in Russian]
41. Lozoff B. Iron deficiency and child development. Food Nutr Bull 2007; 28: 560–71.
42. Ковганко П.А., Степнова С.В. Клиническая характеристика новорожденных детей от матерей, больных туберкулезом легких. Пробл. туберкулеза. 2003; 1: 32–5. / Kovganko P.A., Stepnova S.V. Klinicheskaya kharakteristika novorozhdennykh detei ot materei, bol'nykh tuberkulezom legkikh. Probl. tuberkuleza. 2003; 1: 32–5. [in Russian]
43. Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Валеева Г.А., Пузырева Л.В. Анемия и гемостаз у беременных с активным и клинически излеченным туберкулезом легких. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014; 14 (6): 55–9. / Kravchenko E.N., Mordyk A.V., Valeeva G.A., Puzyreva L.V. Anemiia i gemostaz u beremennykh s aktivnym i klinicheskii izlechenym tuberkulezom legkikh. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2014; 14 (6): 55–9. [in Russian]
44. Корейская Н.М. Возрастно-половые особенности впервые выявленного туберкулеза легких в Красноярском крае. Пробл. туберкулеза. 2007; 7: 7–11. / Koretskaia N.M. Vozrastno-polovye osobennosti vperve vyiavlennogo tuberkuleza legkikh v Krasnoyarskom krae. Probl. tuberkuleza. 2007; 7: 7–11. [in Russian]
45. Чеботарева Т.В., Узакова У.У., Акрамова Б.А. Влияние активного туберкулеза легких на течение родов. Пробл. туберкулеза. 1990; 10: 99–100. / Chebotareva T.V., Uzakova U.U., Akramova B.A. Vliianie aktivnogo tuberkuleza legkikh na techenie rodov. Probl. tuberkuleza. 1990; 10: 99–100. [in Russian]
46. Чен Р.И., Сидельникова В.М. Иммунологическая реактивность женщин при нормальной и осложненной беременности. Акушерство и гинекология. 1990; 4: 23–5. / Chen R.I., Sidel'nikova V.M. Immunologicheskaya reaktivnost' zhenshchin pri normal'noi i oslozhnennoi beremennosti. Akusherstvo i ginekologiya. 1990; 4: 23–5. [in Russian]
47. Burke SD, Sawchuk LA. Tuberculosis mortality and recent childbirth: a retrospective case-control study of Gibraltarian women, 1874–1884. Soc Sci Med 2003; 56 (3): 477–90.
48. Валеева Г.А., Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Пузырева Л.В. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей, больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2014; 91 (8): 27–8. / Valeeva G.A., Kravchenko E.N., Mordyk A.V., Puzyreva L.V. Sostoianie zdorov'ia detei, rozhdennykh ot materei, bol'nykh tuberkulezom. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014; 91 (8): 27–8. [in Russian]
49. Поддубная Л.В. Влияние туберкулезной инфекции матери на здоровье новорожденных и детей грудного возраста. Дальневост. мед. журн. 2005; 4: 105–7. / Poddubnaia L.V. Vliianie tuberkuleznoi infektsii materi na zdorov'e novorozhdennykh i detei grudnogo vozrasta. Dal'nevost. med. zhurn. 2005; 4: 105–7. [in Russian]
50. Аксенова К.И., Александрова Т.М., Усенко В.В. Врожденный туберкулез и формы туберкулеза у матерей. Туберкулез сегодня: материалы VII Рос. съезда фтизиатров. М., 2003; с. 12. / Aksenova K.I., Aleksandrova T.M., Usenko V.V. Vrozhdennyi tuberkulez i formy tuberkuleza u materei. Tuberkulez segodnia: materialy VII Ros. s'ezda ftiziatrov. M., 2003; s. 12. [in Russian]
51. Лысов А.В., Мордык А.В., Плеханова М.А. и др. Клиническое наблюдение врожденного туберкулеза у новорожденного. Туберкулез и болезни легких. 2010; 87 (4): 54–7. / Lysov A.V., Mordyk A.V., Plekhanova M.A. i dr. Klinicheskoe nabludenie vrozhdenного tuberkuleza u novorozhdenного. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2010; 87 (4): 54–7. [in Russian]
52. Ray M, Goraya JS, Basu S. Perinatal tuberculosis. Indian J Pediatr 2001; 68 (4): 343–5.
53. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., 2005. / Shekhtman M.M. Rukovodstvo po ekstragenital'noi patologii u beremennykh. M., 2005. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кравченко Елена Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии последипломного образования ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Пузырева Лариса Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО ОмГМУ

Мордык Анна Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО ОмГМУ

Валеева Галина Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии последипломного образования ГБОУ ВПО ОмГМУ

Кукина Лариса Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии последипломного образования ГБОУ ВПО ОмГМУ

Йододефицитные состояния во время беременности

Ф.М.Абдулхабилова✉

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) признаны самой распространенной неинфекционной патологией в мире. Спектр нарушений, ассоциированных с дефицитом йода, достаточно широкий, однако наиболее опасные и социально значимые изменения касаются периода внутриутробной жизни и раннего детства. Беременные женщины входят в особую группу риска развития ЙДЗ, для которой требуется обязательное восполнение дефицита йода. В условиях отсутствия законодательных мер по ликвидации йодного дефицита среди беременных женщин рекомендуется дополнительный прием препаратов йода в адекватных физиологических дозировках.

Ключевые слова: йодный дефицит, щитовидная железа, йододефицитные заболевания, йодная профилактика.

✉ a-fatima@yandex.ru

Для цитирования: Абдулхабилова Ф.М. Йододефицитные состояния во время беременности. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 43–45.

Iodine deficiency during pregnancy

F.M.Abdulhabirova✉

Endocrinology research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriy Uli'anova, d. 11

Iodine deficiency disorders (IDD) are the most common non-infectious pathology in the world. The spectrum of disorders associated with a deficiency of iodine, is wide enough, but the most dangerous and socially significant changes relate to the period of fetal life and early childhood. Pregnant women are a part of a special group of IDD risk, that requires mandatory replenishment of iodine deficiency. In the absence of legislative measures of iodine deficiency elimination in pregnant women, the supplementation of iodine preparations in adequate physiological dosages is recommended.

Key words: iodine deficiency, the thyroid gland, iodine deficiency disorders, iodine prophylaxis.

✉ a-fatima@yandex.ru

For citation: Abdulhabirova F.M. Iodine deficiency during pregnancy. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 43–45.

Актуальность

Йод принадлежит к жизненно важным микроэлементам, является составной частью гормонов щитовидной железы: тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), которые определяют активность течения практически всех метаболических процессов в организме.

Данный микроэлемент не синтезируется в организме человека. С учетом геологических особенностей Земли большинство территорий в мире являются йододефицитными. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в условиях природного дефицита йода в настоящее время проживают более 1,5 млрд людей. Все патологические состояния, развивающиеся у населения в исходе хронической недостаточности поступления йода в организм, относятся к группе йододефицитных заболеваний (ЙДЗ).

Спектр заболеваний, возникающих в результате хронического йодного дефицита, различен, касается любого возрастного периода жизни человека и особенно неблагоприятен для здоровья детей в период внутриутробной жизни и раннего постнатального развития (табл. 1).

Недостаточное поступление йода приводит к снижению интеллектуального и профессионального потенциала, вызывает нарушение репродуктивной функции, отрицательно сказывается на физическом и умственном развитии детей и взрослых, индуцирует развитие эндемического диффузного и узлового зоба, в том числе с развитием тиреоидной дисфункции.

Йодный дефицит определен как один из глобальных факторов нарушения психосоциального развития детей с первых дней жизни [1], что и определяет наиболее важную социальную значимость проблемы на национальном уровне.

Масштабные эпидемиологические исследования, проведенные сотрудниками ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ФГБУ ЭНЦ), доказали наличие йодного дефицита практически на всей территории Российской Федерации и неэффективность существующей в стране «добровольной модели» восполнения йодного дефицита [2]. Таким образом, все население страны подвержено риску ЙДЗ, среди них особую группу составляют беременные, кормящие женщины и дети до 2 лет.

Щитовидная железа и беременность

На всех сроках гестации и особенно в 1-й половине беременности происходят существенные физиологические изменения, приводящие к повышению продукции гормонов щитовидной железы на 30–50% (табл. 2).

К таким факторам относят: гиперпродукцию хорионического гонадотропина (ХГ), эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ); увеличение почечного клиренса йода и изменение метаболизма тиреоидных гормонов матери в связи с активным функционированием фетоплацентарного комплекса. ХГ, воздействующий преимущественно в I триместре беременности через транзиторную стимуляцию щитовидной железы, по структуре подобен тиреотропному гормону (ТТГ): одинаковая по структуре α -субъединица и специфичная β -субъединица. Своего максимума уровень ХГ достигает к 9–10-й неделе беременности, благодаря такому быстрому подъему происходит повышение уровня свободного Т4 и, соответственно, подавление тиреотропной активности гипофиза, т.е. снижение уровня ТТГ. При физиологически протекающей беременности в I триместре значительное повышение уровня ХГ обуславливает достоверный подъем уровня свободного Т4 и транзиторное подавление тиреотропной активности аденогипофиза. У 18% беременных женщин в I триместре уровень ТТГ может снижаться ниже пределов нормальных значений, что свидетельствует о значительной гиперстимуляции щитовидной железы. На протяжении II и III триместра уровень ТТГ возвращается к нормальному.

По мере увеличения срока беременности происходит снижение количества ХГ, и уровень ТТГ возвращается к нормальным значениям, в то время как уровень тиреоидных гормонов остается повышенным до конца беременности и снижается непосредственно перед родами.

На фоне развивающейся беременности происходит увеличение продукции эстрогенов, стимулирующих образование в печени ТСГ. Повышение уровня ТСГ вместе с повышением объема циркулирующей плазмы приводит к некоторому увеличению уровня общего Т4 и снижению уровня свободного Т4, в свою очередь, сопровождается увеличением уровня ТТГ и дополнительной

Таблица 1. Спектр проявлений ЙДЗ (по Б.Хетцель, 1983)	
Период жизни	Потенциальные нарушения
Плод	- Аборты, мертворождения - Врожденные нарушения - Повышенная перинатальная смертность - Эндемический кретинизм (неврологический и микседематозный)
Неонатальный период, раннее детство	- Неонатальный зоб - Явный и субклинический гипотиреоз
Детский и подростковый период	- Эндемический зоб - Ювенильный гипотиреоз - Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	- Зоб и его осложнения - Умственные нарушения - Репродуктивные нарушения - Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Любой возраст	- Нарушение когнитивной функции - Повышение захвата радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Таблица 2. Физиологические изменения функционирования щитовидной железы во время беременности [3]

1. Гиперстимуляция ЩЖ ХГ
1.1. Физиологическое повышение ТТГ в 1-й половине беременности
1.2. Повышение продукции тиреоидных гормонов
2. Увеличение ТСГ в печени
2.1. Повышение уровня общих фракций тиреоидных гормонов
2.2. Увеличение общего содержания тиреоидных гормонов в организме беременной
3. Усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода
4. Дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте

стимуляцией щитовидной железы. Постепенное увеличение почечного кровотока и гломерулярной фильтрации приводит к увеличению экскреции йода с мочой, что также обуславливает косвенную стимуляцию щитовидной железы.

Во 2-й половине беременности фактором гиперстимуляции щитовидной железы является изменение метаболизма тиреоидных гормонов, обусловленное формированием и функционированием фетоплацентарного комплекса.

Все перечисленные механизмы гиперстимуляции щитовидной железы беременной связаны с тем, что у плода примерно до середины беременности не функционирует своя собственная щитовидная железа и весь эмбриогенез, в том числе формирование центральной нервной системы, обеспечивается тиреоидными гормонами матери [4].

В условиях йодного дефицита может произойти срыв данной адаптационной системы с развитием гипотиреоза и последующим нарушением умственного и психического развития ребенка, которые будут носить необратимый характер. Степень тяжести интеллектуальных нарушений будет напрямую зависеть от выраженности йодного дефицита во время беременности.

Для самой матери йодный дефицит несет риски развития йододефицитных тиреопатий: диффузного и узлового зоба. Так, данные результатов исследований, проведенных ФГБУ ЭНЦ, показывают, что на территории РФ диффузный

эндемический зоб является самой распространенной тиреоидной патологией среди беременных женщин.

Частота встречаемости диффузного зоба у беременных женщин в обследованных регионах страны варьирует от 8,9 до 35,9% [2]. Также существуют риски нарушения течения самой беременности, самыми распространенными из которых являются: анемия, угроза невынашивания, ранний токсикоз, гестоз, тенденция к росту частоты маркеров фетоплацентарной недостаточности [5].

Профилактика дефицита йода у беременных

Самыми уязвимыми в плане развития наиболее тяжелых и социально значимых осложнений йодного дефицита являются группы беременных, кормящих женщин и детей до 2 лет, поэтому в этой категории населения требуется в первую очередь восполнять дефицит йода.

Профилактика йодного дефицита среди населения носит популяционный характер путем всеобщего йодирования соли, данная программа признается как самая эффективная и экономически выгодная, доказавшая свою значимость во многих странах мира. Однако внедрение подобной программы должно регулироваться специальными законами, принятыми на уровне правительства страны.

Согласно рекомендациям ВОЗ в отсутствие законодательного урегулирования йодного дефицита в этих группах риска необходимо применение дополнительных мер по профилактике ЙДЗ [6]. Допустимо проводить профилактику только с помощью йодированной соли лишь для йодообеспеченных стран, где уровень медианы йодурии составляет не ниже 100 мкг/л в течение как минимум 2 лет.

В отсутствие законодательных актов по массовой йодной профилактике для РФ в группах беременных и кормящих женщин должны быть использованы препараты с физиологическим содержанием йодида калия.

Йодомарин благодаря стандартизованному количеству йода обеспечивает ежедневное поступление необходимого физиологического количества йода, и данная терапия является практически безопасной.

За последнее время ВОЗ трижды пересматривала вопрос о нормативах потребления йода у беременных и кормящих и каждый раз в сторону увеличения норм потребления данного микроэлемента в указанных группах риска. Это определяется необходимостью обеспечения важных периодов жизни (прегравидарный, ранний гравидарный, неонатальный период) адекватным количеством йода, что повышает возможность зачатия, создает условия для нормального течения беременности, родов, рождения здорового ребенка и его интеллектуального развития в будущем.

Последняя версия таких рекомендаций была выпущена в 2001 и 2007 г. независимо Национальной академией наук США и ВОЗ (табл. 3).

Применение препаратов йода в физиологических дозировках противопоказано только в случаях патологического тиреотоксикоза (диффузный токсический зоб и узловой/многоузловой токсический зоб). С этой целью целесообразно включить определение ТТГ в обязательный алгоритм обследования женщин на этапе планирования беременности и на ранних сроках гестации. Также следует помнить о потенциальной опасности передозировки препаратов йода, которые могут развиваться при потреблении йода более 500 мкг/сут во время беременности и в любом

Таблица 3. Новые рекомендованные дозы потребления йода женщинами в период беременности и грудного вскармливания и детьми в возрасте до 2 лет (ВОЗ, 2007)

Группа	Норматив потребления йода, мкг/сут	Более чем адекватный уровень потребления йода, мкг/сут
Дети в возрасте до 2 лет	90	>180
Беременные	250	>500
Кормящие женщины	250	>500

периоде жизни, – более 1000 мкг/сут. Однако достичь подобного уровня передозировки йода путем профилактических программ не представляется возможным.

На фоне групповой йодной профилактики в регионах с йодным дефицитом улучшаются показатели материнских гормонов, нейropsychические, моторные и когнитивные функции у детей [7]. А в регионах тяжелого йодного дефицита снижается встречаемость эндемического кретинизма [8]. Коррекция йодного дефицита во время беременности является профилактикой развития зоба у матери и ребенка [4, 7].

Еще в 1990 г. на саммите ООН в интересах детей были определены четкие цели по ликвидации йодного дефицита в масштабах всего мира. С этого времени достигнут определенный прогресс благодаря внедрению программ всеобщего йодирования соли, однако в глобальном смысле йодный дефицит все еще остается одним из самых актуальных вопросов современного здравоохранения [9]. С учетом социальной значимости решение проблем йодного дефицита должно стать одним из приоритетных направлений здравоохранения и в России, с особым акцентом на обеспечение адекватной профилактики у беременных и кормящих женщин.

Литература/References

1. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 145–57.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный доклад. М., 2006. / Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Troshina E.A. i dr. Defitsit ioda – ugroza zdorov'iu i razvitiu detei Rossii. Puti resheniia problemy. Natsional'nyi doklad. M., 2006. [in Russian]
3. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита. Эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Видар, 2005. / Fadeev V.V. Zabolevaniia shchitovidnoi zhelezy v regione legkogo iodnogo defitsita. Epidemiologiia, diagnostika, lechenie. M.: Vidar, 2005. [in Russian]
4. Glinier D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 1997; 18: 403–11.
5. Петрова В.Н., Секинаева А.В., Трошина Е.А. Состояние тиреоидной и фетоплацентарной систем у беременных с эутиреоидным зобом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2007; 3–1: 50–4. / Petrova V.N., Sekinaeva A.V., Troshina E.A. Sostoianie tireoidnoi i fetoplatsentarnoi sistem u beremennykh s euti-reoidnym zobom. Klinicheskaia i eksperimental'naia tireoidologiia. 2007; 3–1: 50–4. [in Russian]
6. WHO Secretariat et al. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1606-1611
7. Taylor P, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Impact of iodine supplementation in mild-to –moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2014; 170 (1): 1–15.
8. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376–408.
9. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global Iodine Nutrition: Where Do We Stand in 2013? *Thyroid* 2013; 23 (5): 523–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Абдулхабирова Фатима Магомедовна – канд. мед. наук, зав. лаб. цитологии и цитогенетики отд. фундаментальной патоморфологии ФГБУ ЭНЦ.
E-mail: a-fatima@yandex.ru

Гормональная контрацепция: эволюция или революция?

27 июня 2016 г. в Сочи начал свою работу IX региональный форум «Мать и дитя», в рамках которого состоялся симпозиум, посвященный одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии – гормональной контрацепции и ее роли в сохранении репродуктивного здоровья женщины.

Для цитирования: Гормональная контрацепция: эволюция или революция? Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 46–51.

Hormonal contraception: evolution or revolution?

June 27, 2016 the IX regional forum «Mother and Child», began its work in Sochi. In its framework, a symposium devoted to one of actual problems of obstetrics and gynecology – hormonal contraception and its role in the preservation of women's reproductive health took place.

For citation: Hormonal contraception: evolution or revolution? Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 46–51.

Современная репродуктология: от аборта к гормональной контрацепции

Выступление Веры Николаевны Прилепской – доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научной работе и руководителя научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России, президента Российского общества по контрацепции, члена президиума Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью и Европейского общества гинекологов, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, было посвящено проблемам современной репродуктологии. В фокусе внимания – состояние репродуктивного здоровья женщин, причины его нарушений, их профилактика и лечение путем разработки и внедрения эффективных инновационных и практически значимых методов. В числе безусловно значимых проблем репродуктивного поведения женщин России – все еще высокая частота аборт, ухудшение показателей соматического и гинекологического здоровья, раннее начало половой жизни, недостаточное использование методов контрацепции.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), наиболее значимое влияние на здоровье населения оказывают аборты. В России аборты все еще самый распространенный метод регуляции рождаемости (30 абортов на 1 тыс. женщин фертильного возраста в год), и в среднем на одну женщину приходится 2,1 аборт беременности в течение жизни, причем 8,2% случаев прерывания беременности регистрируется у молодых женщин. Тем не менее в 2015 г., впервые, в России был зарегистрирован «средний» (по классификации ООН) уровень абортов, что расценивается как существенное достижение и безусловно внушает надежду на будущее. Немаловажную роль в подобном изменении ситуации, по мнению профессора В.Н.Прилепской, сыграло применение гормональной контрацепции – значимого фактора улучшения репродуктивного здоровья, «которая со времени ее создания в 1960 г. находится в зоне повышенного внимания общества и медицины в целом, ученых и населения».

Рациональной контрацепции отводится чрезвычайно важная роль в сохранении репродуктивного здоровья, обеспечении безопасного материнства, предотвращении абортов и их потенциальных осложнений. Несмотря на то что в процессе развития гормональной контрацепции «были как взлеты, так и падения», сегодня это один из методов сохранения репродуктивного здоровья женщины. Во всем мире применение контрацепции может предотвратить в год 22 млн незапланированных рождений, 25 млн искусственных абортов, 150 тыс. случаев материнской смертности.

В числе дополнительных положительных факторов влияния комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на фертильность – предупреждение нежелательной беременности и исключение травматизации эндометрия

при абрте; стабилизация гормонального фона, профилактика и лечение дисгормональных заболеваний репродуктивной системы; профилактика воспалительных заболеваний малого таза (ВЗОМТ). Длительный прием КОК снижает смертность на 12% и, по данным ВОЗ, благодаря онкопротективному эффекту средств гормональной контрацепции ежегодно удастся предупредить около 30 тыс. случаев онкологических заболеваний: прием КОК на 50% снижает риск развития рака яичников, а 1 год применения вдвое снижает частоту рака эндометрия.

Блокада овуляции на фоне применения КОК способствует потенциальному сохранению фертильности, препятствует циклическому травмированию капсулы и тканей яичника. «На определенном уровне блокада овуляции влияет на овариальный резерв – его гормональнозависимый период, в котором КОК своеобразно консервирует яйцеклетки. Установлено, что применение КОК не снижает числа яйцеклеток и не ухудшает их качество, но временно приостанавливает циклическую работу яичников и гипоталамофизарной системы, снижает интенсивность потери ооцитов в гормонозависимый период фолликулогенеза», – считает В.Н.Прилепская.

Таким образом, развитие проблемы контрацепции безусловно вносит свой вклад в сохранение репродуктивного здоровья женщин, причем средства гормональной контрацепции широко применяются в разных областях медицины, в том числе и с лечебной целью, у женщин, не нуждающихся в контрацепции. Решение проблемы безопасности и приемлемости методов контрацепции наряду с ее дальнейшим совершенствованием – реальное достижение и успех современной репродуктологии на пути улучшения репродуктивного здоровья женщин.

Высокий уровень нежелательных беременностей и абортов в России наряду с наличием большого числа контрацептивных средств диктует необходимость грамотного консультирования врачом пациентки по поводу выбора безопасной, эффективной и рациональной контрацепции. Сегодня разработаны линии лекарственных средств для целей гормональной контрацепции, состав и свойства которых предоставляют врачу возможность рационального дифференцированного выбора препарата в зависимости от индивидуального состояния (проблемы) пациентки, ее физиологического состояния, наличия гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, переносимости того или иного лекарственного препарата. В качестве примера можно рассматривать инновационную линейку гормональных контрацептивов МОДЭЛЛЬ, созданную в результате тщательных и выверенных научных исследований. Выбор отдельного препарата врачом может осуществляться на основе объективных критериев, базирующихся на медицинских характеристиках активных молекул. Так, назначение препарата МОДЭЛЛЬ МАМ не оказывает влияния на лактацию и организм ребенка, применение МОДЭЛЛЬ

ТРЕНД препятствует задержке жидкости и образованию отеков, набору массы тела, МОДЭЛЬ ПЬЮР помогает решить имеющиеся дерматологические проблемы (акне, себорея), а применение МОДЭЛЬ ПРО способствует восстановлению репродуктивного здоровья.

Безопасность контрацепции – в фокусе внимания

Важные ориентиры врача при выборе средства для гормональной контрацепции – безопасность лекарственного препарата, индивидуальные особенности и потребности самой пациентки. Только при учете этих факторов врач может быть уверен в высоком уровне безопасности препарата и приверженности пациентки приему рекомендованного средства. Основным документом, регламентирующим безопасный выбор контрацептивных средств у женщин с теми или иными особенностями и состояниями, являются «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции», подготовленные экспертами ВОЗ и адаптированные в 2012 г. ведущими российскими экспертами к национальным условиям («Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции Российской Федерации»). Рекомендации имеют хорошую доказательную базу и включают 4 категории приемлемости методов контрацепции, которыми могут руководствоваться врачи для оценки безопасности метода контрацепции у женщин и мужчин с теми или иными медицинскими состояниями и особенностями.

«Большинству женщин контрацепция не только не причиняет вреда, но и предоставляет дополнительные преимущества для здоровья. Страхи женщин “наберу вес”, “не смогу забеременеть” – из разряда мифов», – считает доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России Галина Николаевна Минкина. К реальным же рискам, довольно незначительным у здоровых женщин, относятся сердечно-сосудистые заболевания (артериальная и венозная тромбоэмболия) и онкологические (рак шейки матки и молочной железы). Действительно, риск венозных тромбоэмболических осложнений у пользователей КОК повышен относительно спонтанного, оцениваемого по частоте событий у небеременных женщин, не использующих средства гормональной контрацепции, тем не менее, абсолютное число случаев сравнительно невелико и вдвое уступает величине гестационного тромбофилического риска, что подтверждается результатами крупных метаанализов. С возрастом риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) увеличивается в геометрической прогрессии, а при индексе массы тела 35 и более у пользователей КОК риск ВТЭ в 5 раз выше, чем у женщин с нормальной массой тела. При длительной иммобилизации, серьезном хирургическом вмешательстве и обширной травме необходимо прекратить применение КОК; а в случае планируемой операции принимать КОК не следует по меньшей мере за 4 нед до и не возобновлять в течение 2 нед после окончания иммобилизации. В отличие от комбинированной, применение чисто прогестиновой контрацепции не способствует увеличению риска.

Важно понимать, что помимо влияния эстрогенного компонента КОК на систему гемостаза существуют значимые, в том числе и врожденные, генетически детерминированные особенности системы кровообращения, предрасполагающие к повышению индивидуального риска венозных тромбозов, усугубляющегося на фоне приема гормональной контрацепции, например генная мутация, известная как фактор V (Лейдена), затрагивающая систему свертывания. Так как заподозрить эту мутацию по фенотипическим признакам невозможно, очень важно при консультировании пациентки получить информацию о ее наследственном и акушерском анамнезе. Так, риск ВТЭ в 2 раза выше при позитивном семейном анамнезе – наличии случаев ВТЭ у близких родственников в возрасте до 50 лет. Выявление проблем подразумевает обязательное исследование системы гемо-

стаза. Рутинный же скрининг на наличие мутации при подборе контрацепции, по мнению рабочей группы ВОЗ, нецелесообразен в связи с его высокой стоимостью и редкостью подобных случаев. Что касается применения КОК, то риск тромбоэмболических осложнений повышается в первые месяцы приема, поэтому необоснованные перерывы в их приеме подвергают женщину дополнительному риску.

Совсем недавно, в мае, на XIV конгрессе Европейского общества контрацепции было показано, что у женщин, использующих низкодозированные гормональные контрацептивы, ВТЭ случаются редко и абсолютный риск очень маленький при использовании как ОК II, так и III и IV поколений. Это важно, считает профессор Г.Н.Минкина, так как сегодня врачи акушеры-гинекологи значительно чаще рекомендуют назначение ОК III и IV поколения. В качестве примера Галина Николаевна привела недавно появившуюся на фармацевтическом рынке линейку контрацептивов МОДЭЛЛЬ, в состав которой как раз входят прогестагены III поколения (дезогестрел) и IV поколения (дроспиренон) и представленную препаратами МОДЭЛЛЬ МАМ (дезогестрел – 0,075 мг), МОДЭЛЛЬ ТРЕНД (дроспиренон – 3 мг + этинилэстрадиол – 0,02 мг), МОДЭЛЛЬ ПЬЮР (ципротерон – 2 мг + этинилэстрадиол – 0,035 мг) и МОДЭЛЛЬ ПРО (дроспиренон – 3 мг + этинилэстрадиол – 0,03 мг). Эти контрацептивы интересны врачам тем, что они не только надежно защищают женщину от нежелательной беременности, но и позволяют решить ряд других женских проблем.

Продолжая обсуждение темы, Г.Н.Минкина отметила, что «риск ВТЭ у пользователей КОК в 3 раза ниже, чем на фоне физиологически протекающей беременности, и в 40 раз ниже, чем в раннем послеродовом периоде. Поскольку КОК снижают число незапланированных беременностей, этот метод фактически уменьшает частоту ВТЭ в популяции в целом, по сравнению с теми показателями, которые отмечались бы в отсутствие доступа к эффективной контрацепции. Кроме того, при условии своевременной диагностики и адекватной терапии антикоагулянтами большинство случаев ВТЭ разрешается и, по имеющимся данным, 1 фатальный исход на 100 тыс. женщин в год аналогичен риску смерти от других редких причин и значительно меньше риска от ежедневной деятельности, например, езды на велосипеде».

Оценивая риск артериальных тромботических осложнений (инфаркт миокарда, инсульт), Г.Н.Минкина акцентировала внимание аудитории на том, что курение в 7 раз увеличивает риск инфаркта и инсульта у пользователей КОК. В целом для типичного пользователя риск сердечно-сосудистых заболеваний очень невелик, но баланс польза/риск может измениться при наличии других, в особенности нескольких, факторов риска.

Важный вопрос – связь приема КОК и онкопатологии. В соответствии с критериями приемлемости методов контрацепции ВОЗ, нераковые заболевания молочной железы относятся к 1-й категории приемлемости КОК; при наличии рака молочной железы в анамнезе прием КОК противопоказан, но семейный анамнез данного заболевания и носительство мутаций генов BRCA1 и BRCA2 противопоказаниями не являются.

В настоящее время считается, что длительное (>5 лет) использование ОК сопряжено с увеличением риска рака шейки матки, однако ВОЗ не рекомендует изменений практики использования ОК и женщины, длительно использующие эти методы, должны наблюдаться в рамках цервикальных скрининговых программ.

При применении КОК заболеваемость раком яичников уменьшается на 30–50% и пропорциональна продолжительности их использования, причем протективный эффект сохраняется в течение многих лет после прекращения приема; заболеваемость раком матки – снижается на 40–50%, коррелирует с продолжительностью использования и сохраняется после отмены, по меньшей мере в течение 20 лет. На 20%

применение гормональной контрацепции снижает риск колоректального рака и не влияет на риск онкологической патологии другой экстрагенитальной локализации.

Таким образом, применение КОК в целом снижает риск рака и для большинства здоровых женщин репродуктивного возраста польза от применения КОК безусловно перевешивает потенциальные риски.

Гормональная контрацепция: плюсы и выгоды

Планирование семьи – социальная проблема, убеждена Людмила Юрьевна Карахалис – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Ежегодно в мире производят 45 млн аборт, причем каждый второй сопровождается развитием осложнений. Неоценимую роль в предупреждении подобной ситуации играет рациональная контрацепция, позволяющая профилактировать наступление как нежелательной на данном этапе беременности, так и, соответственно, проведение абортов. Но, по имеющимся данным, многие женщины прекращают прием оральных контрацептивов преждевременно, причем почти 1/2 женщин делают это, не проконсультировавшись с врачом, а большая часть после этого выбирают менее эффективный способ контрацепции. В чем причина такого поведения? Чаще всего – опасения относительно развития побочных эффектов. Идеальный контрацептив, по мнению женщин, должен быть эффективным, безопасным, обладать обратимым действием, хорошей переносимостью, удобством в пользовании, дополнительными непротивопоказательными эффектами.

По мнению профессора Л.Ю.Карахалис, такими свойствами обладают препараты линейки МОДЭЛЛЬ, «оберегающие настоящую любовь от незапланированной беременности, сохраняя репродуктивное здоровье через индивидуальное решение вопроса контрацепции в течение всей сексуальной жизни». КОК сегодня больше, чем просто контрацепция, и гестагены, входящие в состав препаратов линейки МОДЭЛЛЬ, как раз и определяющие эти дополнительные или даже неожиданные свойства, этому подтверждение: ципротерона ацетат обладает наиболее сильным антиандрогенным эффектом; антиминералокортикоидная активность дроспиренона дополняется его антиадипогенными свойствами; дезогестрелу свойственна самая мощная антигонадотропная активность, причем его использование возможно в послеродовом периоде, во время лактации, так как он не влияет на качество и количество грудного молока.

Сомнений нет, персонифицированный выбор контрацептивного средства очень важен. Именно поэтому выбор гормонального контрацептива должен осуществляться не только с учетом его эффективности, но и с обязательным учетом его безопасности, критериев приемлемости, индивидуальных характеристиками пациентки – ее потребностями, наличии соматических проблем и гинекологических заболеваний. Важно понимать, в каком именно варианте контрацепции нуждается женщина: необходим ей регулярный или эпизодический прием препарата, есть ли у нее проблемы с кожей или заинтересованность в поддержании стабильной массы тела, беспокоят ли ее проявления предменструального синдрома или дисменореи.

Характеризуя состав, основные эффекты и особенности препаратов, входящих в новую линейку контрацептивных препаратов бренда МОДЭЛЛЬ, и приводя результаты научных, в том числе и собственных исследований, убедительно доказывающих их эффективность и безопасность, профессор Л.Ю.Карахалис акцентировала внимание аудитории на том, что каждый препарат этой линейки поможет врачу на основе объективных критериев выбора найти индивидуальное решение для женщин разного возраста и с разными потребностями. В случае изменения образа жизни и потребностей, связанных с состоянием их здоровья, у

женщин теперь есть возможность перехода на другой препарат в рамках одной линейки. Задача же врача – работа с пациенткой, ее грамотное консультирование.

Новый алгоритм подбора гормональных контрацептивных средств

Выступление Е.А.Межевитиновой – доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова», посвящено современной женщине – ее потребностям и проблемам, стремлению иметь семью и строить карьеру, планировать свою жизнь, желанию быть здоровой, красивой, иметь высокое качество жизни. Требования современных женщин к контрацепции сегодня чрезвычайно высоки. В их представлении идеальный контрацептив должен быть простым и удобным в использовании, обладать высокой эффективностью и положительными неконтрацептивными возможностями, не иметь побочных эффектов и связи приема, быть финансово доступным и предоставлять возможность выбора и самостоятельного принятия решения.

Существующие методы контрацепции разнообразны по составу, лекарственным формам, имеют свои преимущества и недостатки. Именно поэтому, по мнению Е.А.Межевитиновой, залог выбора идеального контрацептива – грамотное консультирование. Именно осведомленность врача в вопросах планирования семьи, знание критериев выбора и владение всей необходимой медицинской информацией о своей пациентке позволяют ему принять грамотное, полезное и взвешенное решение. Современная гормональная контрацепция способна сохранить жизнь и снизить материнскую смертность, но для женщины по-прежнему главным считается гарантия безопасности и хорошей переносимости препарата.

С учетом того, что в РФ зарегистрировано более 40 препаратов для гормональной контрацепции, сами врачи нуждаются в алгоритме унифицированного подхода к назначению контрацептивов и четких критериях выбора препаратов. Стратегия консультирования обязательно подразумевает оценку биосоциального профиля, например медицинских рисков: сердечно-сосудистого, онкологического, метаболического, состояния костного скелета, рисков, связанных с употреблением алкоголя, наркотиков, курением; учетом имеющихся жалоб: нерегулярного характера кровотечений, дисменореи, наличия признаков гиперандрогении, диспареунии, предменструального синдрома или предменструального дисфорического расстройства и др.); жизненной ситуации пациентки и обязательного учета фазы жизни (подростковый возраст, периоды после родов, перименопаузы, состояние после аборта).

При выборе метода контрацепции у подростков важно найти и оценить взаимобусловленность отдельных составляющих здоровья (соматический, репродуктивный, психический и социальный компоненты). В числе дополнительных преимуществ контрацепции у подростков – снижение риска ВЗОМТ и эктопической беременности, регулирующее влияние на менструальный цикл, лечебные эффекты при дисменорее. У подростков с рисками инфекций, передаваемых половым путем, целесообразно рассматривать возможность одновременного использования презервативов и противозачаточных таблеток. Консультирование помогает этой категории пользователей справиться с имеющимися проблемами и предоставляет возможность свободного выбора в условиях достаточной информированности.

Женщины репродуктивного (20–40 лет) возраста отличаются стабильностью функции репродуктивного поведения, желанием сохранить фертильность, но при этом контролировать ситуацию при отсутствии специфических рисков. Для них важна способность контрацептивного средства не оказывать влияния на процесс лактации, массу тела, липидный и углеводный обмен, параметры гемостаза. Благо-

приятное преимущество метода гормональной контрацепции для этой категории пользователей – дополнительная стабилизация гормонального фона при эндометриозе, дисменорее, менструальной мигрени.

Контрацептивная потребность у женщин в перименопаузальном периоде ассоциирована с устойчивым семейным статусом, наличием достаточно взрослых детей, необходимостью ухода за пожилыми родителями; возрастным снижением фертильности, повышением частоты невынашивания беременности, хромосомных патологий; риском сердечно-сосудистых осложнений и развития новообразований. В числе дополнительных преимуществ контрацепции в перименопаузальном периоде рассматривается профилактика проявлений климактерического синдрома, тяжелой меноррагии и анемии, деминерализации костной ткани, перименопаузальной депрессии, рака эндометрия и яичников.

Таким образом, для разных фаз детородного периода жизни женщины характерно наличие различных контрацептивных и репродуктивных потребностей, поэтому врачи должны максимально индивидуализировать подбор метода контрацепции в ходе совместного с пациенткой принятия решения с учетом желаний и приоритетов женщины, ее возраста, образа жизни и конкретных характеристик потенциального метода контрацепции. Чрезвычайно важный аспект – знание врачом потребностей пациентки: необходимость в постоянной контрацепции, наличие проблем с кожей и/или волосами вследствие гиперандрогении, озабоченность проблемой лишней массы тела, желание снизить частоту менструаций и др.

Е.А.Межевитинова остановилась на особенностях новой инновационной линейки контрацептивных препаратов МОДЭЛЛЬ, запуск четырех основных продуктов которой состоялся в конце прошлого года. Каждый препарат в этой линейке поможет врачу найти индивидуальное решение для женщин с разными потребностями на основе объективных критериев выбора и возможности при необходимости перейти на прием другого препарата в рамках одной линейки в случае изменения образа жизни и ситуации, связанной с состоянием здоровья.

Так, применение МОДЭЛЛЬ МАМ (75 мкг дезогестрела) рекомендуется пациенткам, которым противопоказан прием эстрогенов в послеродовом периоде. Особенность препарата – отсутствие влияния на качество (состав) и количество грудного молока, рост и развитие грудных детей; не оказывает значимого влияния на массу тела; в 99% случаев обеспечивает защиту от нежелательной беременности.

Применение препарата МОДЭЛЛЬ ПЬЮР (2 мг ципротерона ацетата и 35 мкг этинилэстрадиола) эффективно у женщин с проблемной кожей, повышенной сальностью волос и другими проявлениями гиперандрогении. Его применение эффективно в терапии явлений гирсутизма и позволяет значительно снизить избыточный рост волос на лице и теле, улучшить состояние кожи при акне, обеспечивает более чем 99% эффективность в предотвращении наступления беременности. МОДЭЛЛЬ ПРО – современный контрацептивный препарат, содержащий 3 мг дроспиренона и 0,03 мг этинилэстрадиола, а его применение способствует восстановлению репродуктивного здоровья.

Вопрос, интересующий практически всех женщин, – влияние приема КОК на массу тела. Елена Анатольевна обратила внимание аудитории на то, что результаты исследования дроспиренонсодержащего КОК МОДЭЛЛЬ ТРЕНД показали, что его применение демонстрирует метаболическую нейтральность, препятствует развитию и накоплению жировой ткани, задержке жидкости и формированию отеков в предменструальном периоде.

Таким образом, компетенция врача и наличие в его распоряжении современных средств гормональной контрацепции позволяют сделать рациональный выбор препарата, сохранить репродуктивное и соматическое здоровье женщины, улучшив при этом качество ее жизни.

Неалкогольная жировая болезнь печени у пациенток с синдромом поликистозных яичников

Ю.Б.Успенская✉, И.В.Кузнецова, Э.Р.Ведзизева

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье представлен обзор современной литературы по проблеме взаимосвязи синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Распространенность НАЖБП у женщин, страдающих СПКЯ, значительно выше в сравнении с общей популяцией. Среди причин высокой коморбидности этих заболеваний лежит общность патогенетических путей, включающих инсулинорезистентность, ожирение и метаболический синдром. Формирование НАЖБП у женщин с СПКЯ в более молодом возрасте и более раннее прогрессирование изменений в печени, чем в общей популяции, являются неблагоприятными прогностическими факторами. Представленные результаты собственных наблюдений подтверждают высокую распространенность НАЖБП у пациенток с СПКЯ, ее ассоциированность с ожирением, нарушениями липидного обмена и адипокинов. Применение препаратов женских половых стероидов у пациенток с СПКЯ и НАЖБП сопряжено с риском развития лекарственных реакций со стороны печени и требует контроля состояния печени до начала и на протяжении периода лечения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, ожирение, гиперандрогения.

✉jusp@mail.ru

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Ведзизева Э.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 52–58.

Nonalcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome

Yu.B.Uspenskaya✉, I.V.Kuznetsova, E.R.Vedzizheva

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The article provides an overview of the current literature on the problem of polycystic ovary syndrome (PCOS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The prevalence of NAFLD in women with PCOS, substantially higher compared with the general population. Among the reasons for the high comorbidity of these disorders is common pathogenetic pathways, including insulin resistance, obesity, and metabolic syndrome. Formation of NAFLD in women with PCOS at a younger age and earlier progression of changes in the liver than in the general population are unfavorable prognostic factors. The presented results of authors own observations confirm the high prevalence of NAFLD in patients with PCOS, its association with obesity, lipid metabolism disorders and adipokines. The remedies of female sex steroid using in patients with PCOS and NAFLD is associated with the risk of drug liver injury therefore liver condition requires monitoring prior to and during the treatment period.

Key words: polycystic ovary syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, obesity, hyperandrogenemia.

✉jusp@mail.ru

For citation: Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V., Vedzizheva E.R. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 52–58.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) считается самым частым эндокринным нарушением женской репродуктивной системы и занимает первое место среди причин ановуляторного бесплодия. Распространенность СПКЯ у женщин детородного возраста, в зависимости от диагностических критериев, варьирует в диапазоне 5–25% [4, 12, 85]. Характерными клиническими проявлениями СПКЯ являются нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие, гирсутизм и алопеция. После исключения заболеваний, имеющих те же клинические проявления (заболевания щитовидной железы, гиперпролактинизма, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, андрогенсекретирующие опухоли, акромегалия), диагноз СПКЯ устанавливается при наличии по крайней мере 2 из 3 критериев: клинические или биохимические симптомы гиперандрогении, овуляторная дисфункция (олиго- или ановуляция) и поликистозные яичники при ультразвуковом исследовании – УЗИ (увеличение объема яичника более 10 мл, присутствие 12 фолликулов и более диаметром 2–9 мм) [43, 80].

В настоящее время СПКЯ рассматривается не как исключительно репродуктивно-эндокринная патология, а как междисциплинарная проблема в связи с вовлечением в патогенез не только нарушений репродуктивной системы, но и разноплановых расстройств метаболизма. Ассоциированные с СПКЯ инсулинорезистентность (ИР), атерогенные дислипидемии и, в значительном числе случаев, ожирение лежат в основе формирования повышенного риска и более ранней манифестации, чем в общей популяции, сахарного диабета типа 2 (СД 2) и сердечно-сосуди-

стых заболеваний [3]. Почти у 40% женщин с СПКЯ является комплекс обменных нарушений, соответствующих метаболическому синдрому [33]. Значимость данных нарушений в неблагоприятном прогнозе здоровья у молодых женщин побудила к разработке зарубежными эндокринологическими организациями (Американский эндокринологический колледж, Американская ассоциация клинических эндокринологов) рекомендаций о проведении скрининга СД 2 у всех пациенток с СПКЯ начиная с 30-летнего возраста как при наличии, так и при отсутствии ожирения [9].

Однако долгосрочные прогностически неблагоприятные эффекты нарушений метаболизма, свойственных СПКЯ, не исчерпываются лишь влиянием на сердечно-сосудистую систему. Еще одним компонентом комплекса системных обменных нарушений, ассоциированных с СПКЯ, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [56, 75].

НАЖБП в последние годы находится в фокусе особого внимания специалистов во всем мире. Это связано со стремительным ростом заболеваемости в развитых странах, достигающим уровня пандемии. Около 1/5 населения планеты страдает НАЖБП, а в отдельных группах, например у лиц с ожирением и СД, частота выявления НАЖБП достигает 75–90% [2, 24, 98]. НАЖБП является самым частым хроническим заболеванием печени в развитых странах.

В патогенезе принимает участие гетерогенная группа факторов, приводящих в итоге к избыточному накоплению липидов в ткани печени. Начальная стадия заболевания, жировая инфильтрация печени, при прогрессирова-

нии заболевания сменяется стадией воспалительных изменений в гепатоцитах (неалкогольный стеатогепатит) с их повреждением и апоптозом [87]. Следующей ступенью патологического процесса в 30% случаев НАЖБП является фиброз печени с возможными исходами в цирроз и рак печени [6, 45]. К факторам, предрасполагающим к развитию НАЖБП, относят мужской пол, старший возраст, дислипидемию, ожирение, СД и эндокринные заболевания, сопровождающиеся нарушениями липидного и или углеводного обмена (СД, гипотиреоз, гипогонадизм) [24]. Как и СПКЯ, НАЖБП ассоциирована с развитием метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Как показывают данные исследований, фундаментом идентичности клинических и прогностических исходов СПКЯ и НАЖБП является общность патогенетических составляющих этих двух заболеваний.

НАЖБП при СПКЯ в клинической практике

Данные метаанализа 2014 г. продемонстрировали практически 4-кратное увеличение риска развития НАЖБП у пациенток с СПКЯ [76]. В то же время распространенность НАЖБП на фоне СПКЯ варьирует в разных странах. Максимальна частота НАЖБП у женщин с СПКЯ в Бразилии (73,3%), Америке (55%), меньше в Чили (41,5%) и Китае (32,9%), что, по-видимому, может объясняться наследственными, этническими факторами, особенностями образа жизни и питания [23, 35, 74, 101].

В одном из неконтролируемых исследований ультразвуковые признаки НАЖБП у женщин с СПКЯ определялись в 55% случаев. При этом в 1/3 случаев пациентки имели нормальную массу тела. В других контролируемых исследованиях частота выявления стеатогепатоза при УЗИ у пациенток с СПКЯ была значительно выше, чем у женщин контрольной группы того же возраста и индекса массы тела – ИМТ (36–42% и 19,4–20% случаев соответственно) [23, 96]. И, наоборот, в проспективном исследовании с небольшим числом участниц молодого возраста, страдавших НАЖБП, СПКЯ был диагностирован в 10 из 14 случаев. Примечательно, что при морфологическом исследовании биоптатов печени (5 пациенток) во всех случаях были верифицированы признаки стеатогепатита [19]. Это указывает, с одной стороны, на высокую коморбидность данных заболеваний у женщин молодого возраста и на более раннее прогрессирование стеатогепатоза у молодых женщин в тех случаях, когда заболеванию печени сопутствует СПКЯ.

Как и в общей популяции, НАЖБП при СПКЯ ассоциирована с избыточной массой тела. Пациентки с СПКЯ и сопутствующей НАЖБП имеют больший ИМТ в сравнении с пациентками без заболевания печени [74]. В недавно опубликованном крупном исследовании с участием 600 пациенток с СПКЯ и 125 пациенток группы контроля НАЖБП была выявлена у 1/2 пациенток основной группы в сравнении с 34% случаев в группе контроля [57]. При этом эхографические признаки жировой инфильтрации печени значительно чаще выявлялись и были более выраженными у пациенток с ожирением. Еще более убедительные данные получены в исследовании типа случай–контроль с участием пациенток с СПКЯ и ожирением, в котором жировая инфильтрация печени была выявлена в 73,3% случаев [52]. Это указывает на предрасполагающую роль ожирения к развитию НАЖБП при СПКЯ.

Несмотря на очевидную взаимосвязь ожирения при СПКЯ с вероятностью формирования стеатогепатоза, отсутствие избыточной массы тела не означает, что пациентки не имеют риска развития НАЖБП. Можно теоретически ожидать меньшую частоту НАЖБП у пациенток с СПКЯ, имеющих нормальную массу тела, из-за отсутствия у них субстрата для развития жировой инфильтрации печени в виде нарушений липидного обмена и дисфункции жировой ткани. Данные по этому вопросу пока не-

многочисленны и их заключения противоречивы. В нескольких исследованиях частота НАЖБП у пациенток с нормальной массой тела составила 39%, что указывало на СПКЯ как на независимый от наличия ожирения фактор риска жирового гепатоза [8, 35]. В других исследованиях, однако, это не было подтверждено. По заключению этих исследований распространенность НАЖБП у пациенток с СПКЯ и нормальной массой тела была значительно ниже (5%) в сравнении с пациентками, имевшими ожирение (28%) [59]. В то же время пока не оценивалось возможное влияние дислипидемии, нарушений соотношений адипокинов, выраженности ИР, степени гиперандрогении при нормальной массе тела на возможность развития НАЖБП у женщин с СПКЯ. Таким образом, по-видимому, у пациенток с СПКЯ ожирение является не единственным триггером формирования НАЖБП и его отсутствие не должно уменьшать настороженность в отношении патологического процесса в печени.

НАЖБП и СПКЯ. Патогенетические параллели

ИР занимает центральное место в патогенезе обеих рассматриваемых нозологий. При СПКЯ ИР выявляется примерно в 40% случаев. Примечательно, что ИР при СПКЯ необязательно связана с ожирением и присутствует у пациенток с нормальной массой тела [25, 31, 32]. Предполагаемыми причинами снижения чувствительности тканей к инсулину у женщин с СПКЯ являются врожденные дефекты рецепторов к инсулину и нарушение функции инсулиновых сигнальных путей, обеспечивающих транспорт глюкозы в клетку [71]. Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к повреждению механизмов супрессии липолиза в жировой ткани, что обуславливает повышение концентрации в сыворотке свободных жирных кислот, их усиленный захват и накопление в печени с развитием в итоге жировой инфильтрации гепатоцитов [93]. По-видимому, этот механизм универсален как для НАЖБП, связанной с метаболическим синдромом, так и для СПКЯ. Более того, ИР имеет более выраженный характер, больше распространена при СПКЯ, сопровождающемся НАЖБП, чем при отсутствии поражения печени [10, 20, 25, 30, 37, 48, 54]. При этом взаимосвязь между ИР и НАЖБП при СПКЯ не зависит от других факторов [96]. В последующем, при трансформации НАЖБП в стеатогепатит, ИР напрямую коррелирует с уровнями аминотрансфераз, что является указанием на взаимосвязь нарушений чувствительности тканей к инсулину с прогрессированием патологического процесса в печени [34, 54, 73, 89].

Имея общие нарушенные метаболические черты, оба рассматриваемых патологических состояния ассоциированы с минимальным субклиническим воспалением.

Воспаление

В жировой ткани вырабатывается целый комплекс биологически активных веществ, оказывающих медирующее воздействие на разные параметры метаболизма и активность воспалительных реакций. С увеличением массы жировой ткани повышается продукция адипокинов и цитокинов, таких как лептин, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) и резистин, играющих ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома и обладающих провоспалительными свойствами. В связи с этим неудивительно, что как при НАЖБП, так и при СПКЯ, часто сопровождающихся ожирением, изменены соотношения целого ряда адипокинов и цитокинов [78]. Содержание ФНО- α , центрального цитокина, регулирующего иммунные и воспалительные реакции, находится в прямой зависимости от ИМТ, процента содержания жировой ткани, гиперинсулинемии и повышено у пациентов с НАЖБП [78]. Помимо участия в каскаде воспалительных реакций ФНО- α ингибирует фосфорилирование тирозина и субстрата-1 инсулинового

рецептора, приводя к снижению биологического ответа тканей на инсулин и нарушению транспорта глюкозы в клетки. Этот механизм развития ИР является одной из первых ступеней НАЖБП [40]. В то же время уменьшение массы тела способствует снижению уровней ФНО- α и выраженности ИР [78]. Следует отметить, что уровни провоспалительных цитокинов значительно выше у пациенток с СПКЯ как при наличии ожирения, так и при его отсутствии. При этом ожирение значительно усугубляет воспалительный статус, о чем свидетельствуют значительно более высокие показатели маркера воспаления, С-реактивного белка [7]. В подтверждение этому, демонстрируя роль ожирения в активации провоспалительных реакций, в недавнем исследовании A.Nehir Aytan и соавт. ИМТ негативно коррелировал с показателями противовоспалительных цитокинов (ИЛ-27, ИЛ-35, ИЛ-37) и положительно – с уровнем α_1 -кислого гликопротеида, острофазового белка воспаления [67]. Таким образом, ожирение при СПКЯ значительно усугубляет присущий этому состоянию воспалительный статус.

Следует отметить, что при СПКЯ, сочетающимся с НАЖБП, ур-регуляция экспрессии ФНО- α может осуществляться путями, не зависящими от наличия ожирения [76]. Согласно одной из существующих гипотез, активация воспалительного ответа при СПКЯ исходно может быть обязана наличию гиперандрогении. Повышенные уровни андрогенов индуцируют слабовыраженное воспаление [42] и способствуют формированию характерного для метаболического синдрома фенотипа за счет стимуляции созревания адипоцитов и развития висцерального ожирения [67]. Примечательно, что у пациенток с СПКЯ показатели провоспалительных молекул, С-реактивного белка, ФНО- α , α_1 -кислого гликопротеида имеют прямую корреляцию с показателями индекса свободных андрогенов [66]. ИР, в свою очередь, усиливает выраженность гиперандрогении, активируя биосинтез андрогенов в яичниках. С другой стороны, ИР сопровождается снижением продукции в печени глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению свободной фракции андрогенов в крови [79].

Трансформация НАЖБП в стадию неалкогольного стеатогепатита обеспечивается в большой степени за счет механизмов апоптоза [86]. В отличие от стадии жировой инфильтрации печени, на стадии неалкогольного стеатогепатита повышаются уровни маркера апоптоза цитокератина 18 (СК18), входящего в семейство промежуточных филаментов протеинов клеточного цитоскелета [14, 87]. Плазменные уровни расщепленных каспазой фрагментов СК18 коррелируют с выраженностью процессов апоптоза гепатоцитов и являются независимым предиктором стеатогепатита [36]. В исследованиях у пациенток с СПКЯ, сочетающимся с НАЖБП, уровень СК18 был значительно выше, чем у женщин, не имевших СПКЯ, уже на стадии жировой инфильтрации печени [15, 87]. Это может указывать на активацию апоптотических стимулов в гепатоцитах при СПКЯ уже с ранних стадий НАЖБП.

Этот факт примечателен тем, что помимо хорошо известных анаболических эффектов андрогены проявляют себя как проапоптотические агенты и оказывают воздействие на многие типы периферических клеток, включая гепатоциты. Высказывается предположение о взаимосвязи раннего прогрессирования НАЖБП при СПКЯ с усилением процессов апоптоза, индуцируемых высокими уровнями андрогенов [5, 15].

Таким образом, приведенные данные говорят в пользу взаимосвязи характерной для СПКЯ гиперандрогении с НАЖБП. Избыточное андрогенное влияние вносит свой вклад в формирование НАЖБП за счет комплекса влияний: прямых эффектов на печень и непрямых эффектов через модуляцию процессов секреции и чувствительности тка-

ней к инсулину или путем увеличения объема висцеральной жировой ткани. В свою очередь, гиперинсулинемия сама является определяющим фактором, регулирующим яичниковую продукцию андрогенов, их клиренс и биодоступность. Эти взаимодействия ИР и гиперандрогении замыкают порочный круг метаболических расстройств и промотируют развитие НАЖБП и, по-видимому, ее ускоренное прогрессирование у пациенток с СПКЯ [97]. В то же время не все авторы согласны с определяющей ролью гиперандрогении в развитии стеатогепатоза у женщин с СПКЯ. Так, в нескольких исследованиях не было выявлено ассоциации гиперандрогенного статуса с НАЖБП [34, 48]. С другой стороны, оппонентами гиперандрогенемической гипотезы жирового гепатоза при СПКЯ признается взаимосвязь повышенного уровня андрогенов с более выраженной ИР, которая, в свою очередь, и обуславливает усиление метаболических влияний, приводящих к развитию НАЖБП [44, 57, 69].

Адипокины

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли адипокинов в формировании метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Из числа этих активных пептидных молекул наибольшее количество данных об участии в патогенезе СПКЯ накоплено в отношении адипонектина и грелина.

Адипонектин, продуцируемый жировой тканью, взаимосвязан с патогенезом НАЖБП и подвержен изменениям при СПКЯ. Адипонектин относится к противовоспалительным цитокинам и обладает антиатерогенными свойствами, а также способствует повышению чувствительности тканей к инсулину [16]. Его содержание в крови обратно пропорционально ИМТ и значительно снижено у пациенток с ожирением, СД 2 и НАЖБП [47, 88]. У пациенток с СПКЯ также снижены уровни адипонектина как при наличии ожирения, так и при нормальной массе тела [92]. В исследовании с участием подростков с СПКЯ низкие уровни адипонектина были ассоциированы с гиперандрогенией и ИР [22]. Возможно, участие адипонектина в развитии комплексных нарушений не ограничивается лишь влиянием на обмен углеводов и липидов, а взаимосвязано с гормональным дисбалансом, присущим СПКЯ.

Еще одним пептидным гормоном, роль которого активно изучается в патогенезе СПКЯ и НАЖБП, является грелин. В основном грелин образуется в желудке, а также в поджелудочной железе и толстой кишке [49]. Основными функциями грелина являются стимуляция аппетита, регуляция энергетического обмена и контроль массы тела [65]. Грелин оказывает центральные и периферические эффекты на уровень инсулина и гомеостаз глюкозы [62, 91]. Активный метаболит грелина, ацил-грелин, стимулирует глюконеогенез в печени и предотвращает супрессию продукции глюкозы под влиянием инсулина. Другой, ранее считавшийся неактивным, метаболит грелина, дезацил-грелин, ингибирует продукцию глюкозы в печени [39]. У лиц с ожирением и при НАЖБП отмечается снижение уровня грелина за счет фракции дезацил-грелина [50, 77]. Ацил-грелин взаимосвязан с ожирением и ИР. Недавно была установлена положительная корреляция между уровнем ацил-грелина и НАЖБП. При этом у пациентов с повышенными уровнями трансаминаз значения ацил-грелина были максимальными [55, 64]. С другой стороны, в эксперименте показано уменьшение содержания триглицеридов и выраженности воспалительного процесса и провоспалительных цитокинов под действием грелина [58].

Учитывая тесную взаимосвязь между нарушениями углеводного обмена, ИР и СПКЯ, грелин как потенциальный участник этих обменных нарушений явился предметом изучения многих исследований при СПКЯ. Первые результаты исследований были противоречивы. Однако опубли-

кованный в 2016 г метаанализ продемонстрировал значительное снижение уровня грелина у женщин с СПКЯ в сравнении с контрольной группой [38]. Помимо влияния на ИР и обмен глюкозы, установлена прямая взаимосвязь между грелином и функцией яичников. Одним из эффектов грелина является негативное влияние на функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и стероидный биосинтез в яичниках [61, 95]. Грелин оказывает регулирующее влияние на продукцию андрогенов в яичниках и, предположительно, причастен к нарушению функции желтого тела. Кроме того, грелин способен нарушать процессы пролиферации, апоптоза и дифференциации гранулезных и тека-клеток яичника, что в итоге еще больше усиливает гиперандрогению при СПКЯ [51].

Вместе с тем в доступной литературе данных о взаимосвязи между грелином и НАЖБП при СПКЯ в настоящее время нет.

Наследственные факторы

Учитывая сложность и неясность патогенеза СПКЯ и НАЖБП, среди потенциальных генетических детерминант этих заболеваний рассматривается множество генов, связанных с нарушением жирового обмена, ИР, воспалением, окислительным стрессом, синтезом, метаболизмом и рецепцией стероидов.

Существует гипотеза, согласно которой предрасположенность к СПКЯ существует с древних времен, когда закрепились наследственные признаки, связанные с большей выносливостью, повышенной способностью к утилизации энергии, что было эволюционно предпочтительно, несмотря на снижение фертильности [12]. Доказательства этого были получены относительно недавно после обнаружения по крайней мере 4 локусов предрасположенности к СПКЯ, функционально связанных с синтезом андрогенов, эффектами инсулина и его секрецией. При этом установленные генетические детерминанты были обнаружены в разных этнических группах – как в азиатской, так и в европейской популяциях [18]. Конкордантность СПКЯ достаточно высока и в близнецовых исследованиях достигала около 70% [17].

До настоящего момента исследований, посвященных изучению генетических причин, объединяющих СПКЯ и НАЖБП, не проводилось. Вместе с тем предполагаемыми кандидатами генами, полиморфизм которых может быть вовлечен в патофизиологические механизмы, общие для НАЖБП и СПКЯ, являются гены ферментов стероидогенеза, 5 α -редуктазы, рецептора липопоротенов низкой плотности, глобулина, связывающего половые стероиды, воспалительных медиаторов и адипонектина [16]. Степень участия этих генетических составляющих в коморбидности СПКЯ и НАЖБП еще предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Диагностика

В большинстве случаев на ранних стадиях НАЖБП остается нераспознанной из-за отсутствия симптоматики на протяжении длительного периода времени. Симптомы заболевания могут появляться лишь на поздних его этапах и являются неспецифичными: слабость, утомляемость, ощущение дискомфорта в правом подреберье. Как правило, в клинической практике признаки НАЖБП обнаруживаются случайно при выявлении отклонений лабораторных печеночных проб или эхографических признаков изменения размеров и/или структуры печени.

Наиболее типичным отклонением лабораторных показателей при НАЖБП является увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и реже – аспартатаминотрансферазы (АСТ). Стоит отметить, что НАЖБП признана самой частой причиной персистирующего повышения сывороточной АЛТ [60]. Вдобавок к этому повышение показателя

АЛТ считается наиболее чувствительным маркером нарушения клеточных сигнальных эффектов инсулина в печени при НАЖБП [11, 68]. Вместе с тем изолированное определение АЛТ не является достаточно чувствительным для скрининга НАЖБП, поскольку во многих случаях может оставаться в нормальных пределах даже при значительных изменениях печени на фоне жировой инфильтрации и даже при развитии стеатогепатита [27]. Лишь в 15% случаев у пациенток с СПКЯ, имеющих ультразвуковые признаки НАЖБП, определяются аномальные уровни аминотрансфераз, что говорит о возможности длительного нераспознанного существования патологического процесса в группе риска прогрессирующего тяжелого поражения печени [37]. Биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП [81]. Однако эта методика имеет ряд ограничений, связанных с высокой стоимостью и рисками развития осложнений самой процедуры и вероятностью получения неинформативных биопсийных образцов ткани печени [21, 63]. Биопсия как обязательный подтверждающий диагностический метод остается для случаев НАЖБП с высоким риском стеатогепатита, значительного фиброза печени или для ситуаций, когда дифференцировать НАЖБП и другие хронические заболевания печени без морфологического исследования не представляется возможным. На практике чаще используются неинвазивные лучевые методы обследования (УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография). Несмотря на то что эти методики не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для разграничения жирового гепатоза, стеатогепатита и фиброза, их применение для выявления НАЖБП достаточно информативно [99].

На сегодняшний день пока не сложилось однозначного понимания, все ли пациентки, страдающие СПКЯ, являются группой риска НАЖБП. В связи с этим нет единого мнения о необходимости скрининга НАЖБП в этой группе пациенток. Так, например, в практических рекомендациях Американского эндокринологического общества рутинный скрининг пациенток с СПКЯ на наличие НАЖБП не рекомендуется, а предлагается определение биохимических печеночных маркеров лишь у женщин с метаболическими факторами риска и/или ИР. В случаях повышения печеночных ферментов как следующий диагностический этап рекомендуется УЗИ или биопсия печени [53]. Вместе с тем данные о высокой вероятности развития НАЖБП у женщин с СПКЯ даже при нормальной массе тела (до 40% случаев) указывают на целесообразность скрининга патологии печени у всех пациенток с СПКЯ, независимо от ИМТ [26].

В литературных источниках распространенность повышения аминотрансфераз при СПКЯ варьирует. Это, по-видимому, связано с разными верхними пороговыми значениями показателя, использовавшимися в исследованиях. В исследованиях, где верхними границами нормальных значений АЛТ и АСТ были 35 и 40 ЕД/л соответственно, превышение этих значений наблюдалось в 30 и 12% наблюдений соответственно [82]. В других же исследованиях, где за верхний уровень границы нормы печеночных трансаминаз был взят 60 ЕД/л, его превышение выявлено лишь в 15% случаев [83]. Следует отметить, что в 20% наблюдений в группе пациенток с персистирующими аномальными показателями трансаминаз при морфологическом исследовании были выявлены признаки стеатогепатита и фиброза, что обычно не характерно для этой возрастной группы (26–28 лет).

Вместе с тем в исследовании у пациенток с СПКЯ и ожирением/избыточной массой тела с принятыми значительно меньшими максимальными нормальными значениями АЛТ (19 ЕД/л) частота повышения этого показателя составила 57,8% [37]. Еще в одном проспективном исследовании с пороговым значением АЛТ > 25 ЕД/л статистически до-

стоверно чаще выявлялось превышение этого значения у пациенток с СПКЯ в сравнении с группой здоровых женщин (39 и 3,1% соответственно) [23].

Таким образом, остается открытым вопрос, какой уровень АЛТ может считаться диагностически значимым при НАЖБП. По мнению D.Prati и соавт., верхняя граница показателя АЛТ 19 ЕД/л обладает большей чувствительностью, чем уровень в 30 ЕД/л [72].

Предлагается рассматривать в качестве еще одного возможного предиктора НАЖБП у пациенток с СПКЯ индекс стеатоза печени, учитывающего окружность талии, ИМТ, уровень глутамилтранспептидазы и триглицеридов. Однако данный показатель оказался информативным лишь у пациенток с СПКЯ на фоне ожирения и не имел каких-либо существенных различий при нормальной или избыточной массе тела [54].

Лечение НАЖБП у женщин с СПКЯ

До настоящего времени нет ни одного официально зарегистрированного лекарственного средства, предназначенного для лечения НАЖБП. В фокусе внимания исследователей в основном препараты, имеющие терапевтический потенциал в отношении различных звеньев многообразного патогенеза НАЖБП. Среди них препараты, улучшающие чувствительность тканей к инсулину, гиполлипидемические средства, противовоспалительные агенты и антиоксиданты. Пересечение метаболических составляющих в патогенезе НАЖБП и СПКЯ определяет схожие терапевтические мишени. Одной из ключевых рекомендаций первого шага в терапии НАЖБП и СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела и ожирением является увеличение физической активности и снижение массы тела. Уменьшение объема жировой ткани способствует повышению чувствительности тканей к инсулину, снижению выраженности гиперинсулинемии и дислипидемий [90]. Эти эффекты являются терапевтически выгодными с точки зрения как СПКЯ, так и НАЖБП.

Уменьшение массы тела на 5–10% значительно снижает жировую инфильтрацию печени, а при снижении свыше 10% – способствует уменьшению степени воспалительно-некротических изменений гепатоцитов и нормализации функциональных печеночных тестов [24].

По-видимому, в связи с наличием различных патогенетических механизмов формирования НАЖБП, пока не существует одного универсально эффективного для всех случаев НАЖБП метода лечения [100]. Поэтому подходы к терапии НАЖБП должны быть персонифицированными в зависимости от исходного триггера заболевания, его стадии и сопутствующих метаболических и соматических нарушений. В полной мере это можно отнести и к случаям сочетания НАЖБП с СПКЯ.

Метформин, препарат, относящийся к группе инсулиносенситайзеров и способствующий снижению уровня инсулина, с 1994 г. применяется и при СПКЯ. Метформин не только улучшает параметры углеводного обмена, но и имеет благоприятное действие в отношении метаболизма липидов и уменьшает выраженность гиперандрогении за счет увеличения продукции глобулина, связывающего половые стероиды, и снижения синтеза андрогенов в яичниках [33]. Суммарные эффекты метформина при СПКЯ способствуют восстановлению овуляторных менструальных циклов и оказывают положительное влияние в отношении метаболических нарушений. Исследования по оценке эффективности метформина при лечении НАЖБП у пациенток с СПКЯ пока немногочисленны. Однако первые данные положительные. Согласно результатам двух опубликованных исследований, назначение метформина пациенткам с СПКЯ и НАЖБП уменьшало выраженность ИР и снижало показатели уровней печеночных трансаминаз вне зависимости от изменений массы тела [37, 73].

При этом в одном из исследований наряду со снижением выраженности ИР, оценивавшейся определением индекса НОМА, отмечены снижение индекса свободных андрогенов и увеличение показателей глобулина, связывающего половые стероиды, и липопротеидов высокой плотности [37]. Можно заключить, что метформин имеет терапевтический потенциал в отношении терапии НАЖБП при СПКЯ, однако это еще предстоит подтвердить будущими исследованиями.

Лечебные возможности омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК) в отношении НАЖБП связаны с их противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, способностью ингибировать продукцию триглицеридов, регулировать гены липидного и углеводного обмена, снижать активность липопротеинлипазы и снижать постпрандиальную липемию [7]. В метаанализе, проведенном H.Parker и соавт., подтверждены благоприятные эффекты омега-3-ПНЖК в направлении уменьшения содержания жира в ткани печени, однако оптимальная доза препаратов пока не определена [71]. Комбинированный подход, направленный на снижение массы тела и уровня триглицеридов с применением омега-3-ПНЖК в рандомизированном перекрестном исследовании у пациенток с СПКЯ и НАЖБП на фоне ожирения, способствовал снижению выраженности стеатогепатоза [28, 41]. Предполагается, что положительный эффект, помимо описанных выше, был связан с модулирующим влиянием омега-3-ПНЖК на внутрипеченочный метаболизм липидов за счет стимуляции рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом типа α [28]. В связи с этим применение омега-3-ПНЖК у пациенток с НАЖБП и СПКЯ представляется весьма перспективным, хотя до настоящего времени не рекомендуется в качестве терапии первой линии, если пациентка не имеет сопутствующей гипертриглицеридемии [24].

Таким образом, пока не существует единого алгоритма лечения НАЖБП, осложняющей СПКЯ. Накопленные к настоящему моменту знания указывают на необходимость индивидуализированного подхода к ведению этой группы пациенток с учетом особенностей расстройств жирового, углеводного обмена и дисбаланса половых гормонов. На первом этапе при наличии избыточной массы тела или ожирения следует рекомендовать модификацию образа жизни и питания и, при необходимости, лекарственную терапию. Однако требуются дальнейшие исследования для определения четкой тактики и возможностей фармакотерапии НАЖБП при СПКЯ. Кроме того, еще предстоит выяснить, является ли коррекция гормонального дисбаланса и гиперандрогении, свойственных СПКЯ, благоприятной и в отношении сопутствующей НАЖБП.

Собственные результаты

С целью определения взаимосвязи СПКЯ и НАЖБП нами проведено обследование 24 пациенток с СПКЯ. Критериями диагноза СПКЯ в соответствии с принятыми рекомендациями были олиго- или ановуляция, гиперандрогения, ультразвуковые признаки поликистозных яичников. Средний возраст пациенток составил $25 \pm 4,3$ года. Из этого числа 8 имели нормальную массу тела (средний показатель ИМТ составил $21,5 \pm 1,8$ кг/см²), 16 пациенток страдали ожирением (средний показатель ИМТ составил $28 \pm 2,1$ кг/см²). При УЗИ органов брюшной полости признаки НАЖБП были выявлены в 45,8% (11) случаев. Эхографическими критериями НАЖБП были увеличение размеров печени и диффузная гиперэхогенная структура ткани печени. В подгруппе пациенток с ожирением НАЖБП выявлена в 50% (8) случаев, в подгруппе пациенток с нормальной массой тела – в 37,5% (3). Превышение нормальных значений АСТ и АЛТ (более 34 ЕД/л) в группе в целом обнаружено в 29,2% (7) случаев. При этом в подгруппе пациенток с ожирением повышение уровней трансаминаз от-

мечено в 37,5% (6) случаев, у пациенток с нормальной массой тела – в 12,5% (1). Нарушения лабораторных показателей обмена липидов (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) у пациенток с НАЖБП и ожирением выявлены в 63,6% (7) случаев, у пациенток с нормальной массой тела – в 33,3% (1). У пациенток с СПКЯ в отсутствие НАЖБП признаки дислипидемии определялись в 23% (3) случаев. Средний показатель уровня лептина в подгруппе пациенток с СПКЯ и НАЖБП в сочетании с ожирением ($86,8 \pm 12,6$) превосходил этот показатель в подгруппе пациенток с СПКЯ и НАЖБП в сочетании с нормальной массой тела ($36,8 \pm 15,2$) и пациенток с СПКЯ, не имевших НАЖБП ($44,7 \pm 13,6$). Была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнями АЛТ и грелина (коэффициент корреляции $r = -0,65$, уровень значимости $p = 0,005$, 95% доверительный интервал от $-0,84$ до $-0,3$). Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности НАЖБП у пациенток с СПКЯ и ее высокой ассоциированности с избыточной массой тела/ожирением и дислипидемиями. Вместе с тем нельзя не отметить и высокую частоту выявления жирового гепатоза в подгруппе наблюдения с нормальной массой тела. Обнаружена взаимосвязь уровней адипокинов лептина и грелина с НАЖБП в исследуемой группе. Хотя значения лептина были значительно выше у пациенток с НАЖБП и ожирением, этот показатель также был больше у пациенток с НАЖБП и нормальной массой тела в сравнении с подгруппой СПКЯ, не имевшей НАЖБП. Интересной оказалась выявленная взаимосвязь между показателем грелина и АЛТ, что указывает на возможное участие грелина в прогрессировании НАЖБП в стеатогепатит.

Настороженность в отношении НАЖБП у пациенток с СПКЯ важна еще и по причине необходимости частого назначения при этом заболевании препаратов половых гормонов, средств для коррекции андрогенных дерматопатий, многие из которых могут быть потенциально гепатотоксичны. Вместе с тем хронические фоновые заболевания печени являются фактором риска развития лекарственных поражений печени [1]. Определение лабораторных показателей печеночных проб и тем более УЗИ печени перед назначением гормональной терапии у пациенток с СПКЯ, как правило, в рутинной клинической практике не проводится. Таким образом, лекарственная терапия на фоне нераспознанной скрыто протекающей НАЖБП может явиться триггером усугубления и прогрессирования патологического процесса в печени.

Под нашим наблюдением также находились 12 пациенток с СПКЯ, не вошедших в основную группу исследования. Причиной обращения к врачу-гастроэнтерологу в этой группе больных было увеличение уровня печеночных трансаминаз до превышающего в 2–4 раза верхнюю границу нормы. Все пациентки данной группы принимали препараты женских половых стероидов (комбинированные оральные гормональные контрацептивы, прогестины) на протяжении $7 \pm 4,2$ мес. Избыточной массой тела или ожирением страдали 83,3% (10) пациенток. При инструментальном обследовании ультрасонографические признаки НАЖБП обнаружены в 75% (10) наблюдений. После исключения у всех пациенток поражения печени инфекционной этиологии отклонение показателей лабораторных печеночных проб было расценено как проявление лекарственного повреждения паренхимы печени. В течение 2 мес с момента отмены лекарственной терапии полная нормализация лабораторных показателей была достигнута в 75% (9) наблюдений, в 25% (3) случаев сохранялось увеличение уровня трансаминаз до превышающего в 2–2,5 раза верхнюю границу нормы. При контрольном обследовании через 2 мес данные УЗИ печени оставались прежними. У женщин с сохраняющимися высокими уровнями трансаминаз были исключены хронические заболе-

вания печени. Эти данные дали основание предполагать развитие токсической реакции со стороны паренхимы печени на лекарственные препараты при наличии фоновой, не диагностированной ранее НАЖБП. Это дает основание для вывода о целесообразности определения функциональных печеночных проб и УЗИ печени у пациенток с НАЖБП до начала лечения половыми стероидами и в дальнейшем, в динамике на протяжении всего периода лечения. Это позволит предупреждать и вовремя выявлять патологические реакции на лекарственную терапию и снизить риски неблагоприятного воздействия на печень.

Заключение

Распространенность НАЖБП у женщин, страдающих СПКЯ, значительно выше в сравнении с общей популяцией. Пока не ясно, является ли СПКЯ независимым фактором риска стеатогепатоза или высокая коморбидность этих заболеваний связана с общностью патогенетических путей, включающих ИР, ожирение и метаболический синдром. Важными неблагоприятными прогностическими факторами являются формирование НАЖБП у женщин с СПКЯ в более молодом возрасте и более раннее прогрессирование изменений в печени, чем в общей популяции. Учитывая это, а также взаимосвязь НАЖБП с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, представляется целесообразным активно выявлять заболевание у женщин с СПКЯ на ранних стадиях с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования патологического процесса в печени и развития кардиометаболических осложнений. В связи с отсутствием в настоящее время единого подхода к лечению НАЖБП и многофакторностью патогенеза требуется индивидуализированный подход к ведению пациенток с учетом фоновых обменных и гормональных нарушений.

Литература/References

1. Буверов А.О. Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости приема гепатотоксичных препаратов. Лечащий врач. 2009; 2: 40–2. / Bueverov A.O. Vozmozhnosti lecheniia lekarstvennykh porazhenii pecheni v usloviakh neobkhodimosti priema gepatotoksichnykh preparatov. Lechashchii vrach. 2009; 2: 40–2. [in Russian]
2. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. Рос. мед. вести. 2010; 4 (1): 41–6. / Nikitin I.G. Skrininogovaya programma po vyivleniiu rasprostranennosti nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni i opredeleniiu faktorov riska razvitiia zabolevaniia. Ros. med. vesti. 2010; 4 (1): 41–6. [in Russian]
3. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Е.Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Pod red. V.E.Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
4. Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б.Карра, Р.Блэквелла, Р.Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. / Rukovodstvo po reproduktivnoi meditsine. Pod red. B.Karra, R.Blekuella, R.Aziza. Per. s angl. M.: Praktika, 2015. [in Russian]
5. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. Med Clin North Am 2007; 91: 1125–49.
6. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005; 129: 113–21.
7. Agacayak E, Tunc SY, Sak S et al. Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Med Sci Monit 2015; 21: 2446–55.
8. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JL, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. Arch Intern Med 2006; 166: 2081–6.
9. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. National Guideline Clearinghouse. Available at http://guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7108. Accessed: August 28, 2009.

10. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM et al. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 41 (6): 943–9.
11. Awartani KA, Cheung AP. Metformin and polycystic ovary syndrome: a literature review. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24 (5): 393–401.
12. Azziz R, Woods KS, Reyna R et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–9.
13. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril* 2011; 95: 1544–8.
14. Bantel H, Ruck P, Gregor M, Schulze-Osthoff K. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. *Eur J Cell Biol* 2001; 80: 230–9.
15. Baranova A, Tran TP, Afendy A et al. Molecular signature of adipose tissue in patients with both nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Transl Med* 2013; 11: 133.
16. Baranova A, Tran TP, Bircardinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 801–4.
17. Barber TM, Franks S. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res* 2013; 40: 28–39.
18. Brower MA, Jones MR, Rotter JJ et al. Further investigation in Europeans of susceptibility variants for polycystic ovary syndrome discovered in genome-wide association studies of Chinese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 182–6.
19. Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 243–7.
20. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48 (4): 634–42.
21. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32: 477–81.
22. Cankaya S, Demir B, Aksakal SE et al. Insulin resistance and its relationship with high molecular weight adiponectin in adolescents with polycystic ovary syndrome and a maternal history of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014; 102: 826–30.
23. Cerda C, Perez-Ayuso RM, Riquelme A et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol* 2007; 47 (3): 412–7.
24. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–23.
25. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356–9.
26. Ciotta L, Pagano I, Stracquadanio M, Formoso C. Polycystic ovarian syndrome incidence in young women with non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Ginecol* 2011; 63: 429–37.
27. Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–23.
28. Cussons AJ, Watts GF, Mori TA, Stuckey BG. Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3842–8.
29. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD. Insulin Resistance in PCOS. Springer, 2009.
30. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance in PCOS. *Endocrine* 2006; 30 (1): 13–7.
31. Dunaif A, Graf M, Mandel J et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499–507.
32. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257–66.
33. Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome – a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 272–83.
34. Economou F, Xyrafis X, Livadas S et al. In overweight/obese but not in normal-weight women, polycystic ovary syndrome is associated with elevated liver enzymes compared to controls. *Hormones (Athens)* 2009; 8: 199–206.
35. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, El-Mazny A. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109: 239–41.
36. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072–8.
37. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 496–501.
38. Gangale MF, Miele L, Lanzone A et al. Long-term metformin treatment is able to reduce the prevalence of metabolic syndrome and its hepatic involvement in young hyperinsulinaemic overweight patients with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 520–7.
39. Gao T, Wu L, Chang F, Cao G. Low circulating ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J* 2016; 63 (1): 93–100.
40. Gauna C, van der Lely AJ. Somatostatin, cortistatin, ghrelin and glucose metabolism. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 127–31.
41. Goldman MH, Scherz CA, Soule WC. Ovarian hyperthecosis associated with fatty liver disease. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1239–40.
42. Gomez-Meade CA, Lopez-Mitnik G, Messiah SE et al. Cardiometabolic health among gastric bypass surgery patients with polycystic ovarian syndrome. *World J Diabetes* 2013; 4: 64–9.
43. Gonzalez F, Sia CL, Bearson DM, Blair HE. Hyperandrogenism induces a proinflammatory TNF α response to glucose ingestion in a receptor-dependent fashion. *Endocrine J Clin Endocrinol Metab* 2016; 51: 211–21.
44. Goodman NE, Cobin RH, Futterweit W et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1. *Endocr Pract* 2015; 21 (11): 1291–300.
45. Goverde AJ, van Koert AJ, Eijkemans MJ et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod* 2009; 24: 710–7.
46. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2042–7.
47. Jamali R. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Walter Siegenthaler, 2013.
48. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784–92.
49. Kauffman RP, Baker TE, Baker V et al. Endocrine factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: do androgens play a role? *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 39–46.
50. Kojima M, Hosoda H, Date Y et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–60.
51. Kola B, Hubina E, Tucci SA et al. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 25196–201.
52. Komarowska H, Wasko R, Iwanik K et al. Ghrelin ovarian cell expression in patients with polycystic ovary syndrome: an immunohistochemical evaluation. *Horm Metab Res* 2006; 38: 783–8.
53. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 70–5.
54. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565–92.
55. Lerchbaum E, Gruber HJ, Schwetz V et al. Fatty liver index in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 935–43.
56. Li Y, Hai J, Li L et al. Administration of ghrelin improves inflammation, oxidative stress, and apoptosis during and after non-alcoholic fatty liver disease development. *Endocrine* 2013; 43: 376–86.
57. Loria P, Carulli L, Bertolotti M, Lomardo A. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6 (4): 236–47.
58. Macut D, Tziomalos K, Bozi A, Antić I et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2016. pii: dew076.

Полный список литературы находится в редакции

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-исследовательского отд. женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: jusp@mail.ru

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. научно-исследовательского отд. женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Веджишева Элина Руслановна – аспирант научно-исследовательского отд. женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа

М.П.Костинов^{✉1}, Е.А.Хромова¹, А.А.Сависко², А.М.Костинова³

¹ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова. 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а;

²ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29;

³ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, к. 2

Обсуждаются изменения состава иммунокомпетентных клеток во время беременности, которые являются адаптивными в репродуктивной системе. Несостоятельность процессов модуляции иммунных реакций со стороны материнского организма при присоединении бактериальной или вирусной инфекции ведет к значительному дисбалансу в иммунной системе женщины, что отражается на течении периода гестации и постнатальном развитии ребенка. Проведенные исследования, касающиеся профилактики респираторных инфекций путем применения инактивированных вакцин против гриппа, доказали их эффективность и безопасность. Тем не менее обсуждается возможность существования различия механизмов поствакцинального иммунного ответа при введении безадыювантных и адъювантных современных вакцин против гриппа, определяющих роль в правильном подборе вакцинных препаратов в зависимости от триместра беременности.

Ключевые слова: беременность, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины, вакцины против гриппа.

✉vaccinums@gmail.com

Для цитирования: Костинов М.П., Хромова Е.А., Сависко А.А., Костинова А.М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 59–62.

Features of the immune system functioning during physiological pregnancy and their relationship with vaccination against influenza

M.P.Kostinov^{✉1}, E.A.Khromova¹, A.A. Savisko², A.M.Kostinova³

¹I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. 105064, Russian Federation, Moscow, Malyy Kazenny per., d. 5a;

²Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevanskii per., d. 29;

³Institute of Immunology. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 24, k. 2

The changes in the consist of immune cells which are adaptive in the reproductive system during pregnancy are discussed. An insolvency of modulation of immune responses on the part of the mother's body if accompanied by bacterial or viral infection leads to a significant imbalance in the immune system of women, which is reflected in gestation and the postnatal development of the child. Studies concerning the prevention of respiratory infections with the help of inactivated influenza vaccines have proved their efficacy and safety but still it is has been discussing the possibility of the existence of different mechanisms of post-vaccination immune response after immunization with unadjuvanted and adjuvanted influenza vaccines depending on the trimester. However, the possibility of the existence of different mechanisms of post-vaccination immune response when administered adjuvanted and unadjuvanted influenza vaccines is still examining. An answer on this question will help to make the proper selection of vaccines according to the trimester of pregnancy.

Key words: pregnancy, cellular and humoral immunity, cytokines, influenza vaccines.

✉vaccinums@gmail.com

For citation: Kostinov M.P., Khromova E.A., Savisko A.A., Kostinova A.M. Features of the immune system functioning during physiological pregnancy and their relationship with vaccination against influenza. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 59–62.

С момента публикации результатов классических исследований Р.Медвага и соавт. (1953 г.), состояние беременности рассматривают как уникальную модель иммунологической толерантности организма матери по отношению к генетически чужеродному плоду [1–3], и присуждение в 1960 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие феномена иммунологической толерантности является, среди прочего, признанием исключительной роли иммунных механизмов в развитии и сохранении беременности.

Состояние иммунной системы беременной и плода является важнейшей проблемой современного акушерства. Эмбрион и плод человека получают от отца 50% генетической информации, которая чужеродна для организма матери. Другая половина генетической информации плода является общей для него и матери. Плод рассматривается как генетически «полусовместимый трансплантат» по отношению к организму беременной женщины [4].

Во время беременности отмечают изменение количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток периферической крови, которые являются адаптивными в репродуктивной системе. В течение всего срока беременности одними исследователями выявлено уменьшение абсолютного количества Т-лимфоцитов и их основных разновидностей (CD4 и CD8) [5], другими установлена тенденция роста количества Т-лимфоцитов, которая достигает степени достоверности в III триместре, при этом в I триместре превалирует рост Т-цитотоксической субпопуляции, а

во II и III триместре – равномерный рост обеих эффекторных субпопуляций по балансу соотношения CD4+/CD8+ [6]. Некоторые из исследователей не обнаружили значимых изменений при беременности в отношении Т-, В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, хотя тоже отмечают, что абсолютное количество этих клеток подвержено определенным колебаниям. Повышение количества лимфоцитов, характерное для беременности, не имеет существенного значения в процессах иммуномодуляции [7]. В каждом из триместров достоверно снижалась численность В-лимфоцитов. В результате пропорция существенно смещалась в пользу Т-лимфоцитов в сопоставлении с «нормой» небеременных [6].

В I триместре обнаружена диссоциация относительного числа клеток поздней фазы активации и численности клеток, экспрессирующих молекулы адгезии. Уменьшение относительного содержания лимфоцитов CD3+HLA-DR+ при росте численности лимфоцитов с рецепторами CD11b+, CD11c+ отображает адгезию активных клеток и их кумуляцию на децидуа-трофобластическом уровне [6]. Низкое содержание клеток с активационными маркерами в I триместре описано для CD45+RO, CD69+, CD71+ и маркеров HLA II класса [8].

Критерием эффективности контроля за поступлением плодных антигенов в кровотоки матери и отсутствия их «возмущающего» воздействия на иммунный гомеостаз во II–III триместрах явилось уменьшение общего числа зрелых лимфоцитов и «клеток памяти», их числа среди Т-клеток:

CD4+, CD8+, определившее увеличение в III триместре соотношения CD45RA+/CD45RO в пользу клеток «наивного фенотипа» (CD45RA+), и синхронное снижение числа клеток поздней активации (HLA-DR+) и зрелых эффекторных клеток и Т-клеток памяти.

Снижение числа В-лимфоцитов при беременности сопровождается достоверным ростом уровня иммуноглобулинов (Ig) первичного иммунного ответа в I триместре. В обеспечении иммунного гомеостаза активно участвуют эффекторные механизмы гуморального ответа, о чем свидетельствует повышение активности системы комплемента, обеспечивающей лизис клеток, меченных антителами «как чужое», элиминацию растворимых антигенов в составе циркулирующих иммунных комплексов [6]. Однако другие исследователи отмечают, что во время беременности гуморальное звено иммунитета существенно не меняется (Ig A, IgM,) за исключением концентрации IgG, который уменьшается в конце беременности в результате его перехода через плаценту. Также не претерпевает выраженных изменений система комплемента. Следовательно, организм беременной не только адекватно отвечает на антигенную стимуляцию плода, но и вырабатывает антитела, связывающие антигены отцовского происхождения [7].

На эффективность системы элиминации чужеродных антигенов указывают рост численности нейтрофилов (фагоцитарное звено), повышение их функциональной активности в НСТ-тесте.

Взаимодействие иммунных механизмов подчеркивает тенденция роста численности корреляционных связей к концу беременности при уменьшении доли отрицательных зависимостей, что отражает общий принцип функционирования структур организма по типу «переменяющейся активности» [9]. Происходит изменение значимости отдельных иммунологических показателей и качественного состава совокупностей в разные триместры беременности с преобладанием CD3+-популяции в III триместре. Следовательно, динамика информативности показателей лейко- и лимфоцитарного пула в течение беременности, смена информационного лидера, поляризация иммунного ответа к III триместру с превалированием Т-клеточного звена, снижением В-лимфоцитов отражают динамическое равновесие, свойственное для самого понятия «гомеостаз». Уменьшение интенсивности образования корреляций в I триместре по сравнению с донорами оценивается как состояние физиологической иммуносупрессии. Увеличение общего числа связей и межсистемных корреляций во II и особенно III триместре демонстрирует сопряженность разных компартментов иммунной системы при большем напряжении ее функций при росте метаболической и антигенной нагрузки. Их наибольшее число в III триместре является признаком максимальной и оптимальной напряженности иммунного гомеостаза по сравнению с более ранними этапами [6]. У беременных сохранен динамический антиген-специфический иммунный ответ Т-лимфоцитов, которые отвечают за клеточное звено иммунного ответа. Большое число пролиферирующих Т-лимфоцитов в крови беременной женщины определяется уже на 9–10-й неделе после зачатия. Эти изменения достигают максимума во II триместре. После 30 нед беременности почти все пролиферирующие клетки исчезают. К моменту родов уровень Т-лимфоцитов возвращается к нормальным значениям. Т-лимфоциты матери распознают антигены плода – антиген-специфический иммунный ответ приводит к увеличению и накоплению определенных видов Т-лимфоцитов [5].

Динамика продукции цитокинов в значительной степени зависит от места локализации клеток-продуцентов. На системном уровне в начале беременности происходит резкое увеличение продукции провоспалительных цитокинов, в конце беременности активность периферических фагоцитов падает. На локальном уровне в начале беременности про-

исходит угнетение синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, в конце гестационного периода – его усиление.

Во время всей беременности отмечается индукция реакций, направленных на сдерживание воспаления, наблюдается высокий уровень рецепторного антагониста интерлейкина (ИЛ)-1 и растворимой формы рецептора ИЛ-1 II типа, которые препятствуют взаимодействию цитокина с соответствующим рецептором [5]. Соотношение ИЛ-2/ИЛ-4 является ведущим механизмом, определяющим тип иммунного ответа. Превалирование при неосложненной беременности Т-лимфоцитов и уровня ИЛ-2 отражает формирование ИЛ-2-зависимой поляризации иммунного ответа [6].

Иммунные механизмы

В свете современных представлений в иммунологии репродукции наибольшее значение имеют иммунные механизмы, опосредуемые субпопуляциями регуляторных Т-лимфоцитов и лимфоцитов Th17 [22]. В настоящее время считается доказанным, что регуляторные Т-клетки (Treg) поддерживают иммунологическую толерантность, участвуют в подавлении иммунного ответа на его заключительных стадиях, а также предотвращают развитие аутоиммунных заболеваний и отторжение трансплантата [5]. Среди Т-хелперов выделяют 3 субпопуляции Treg:

- Treg – фенотип CD4+CD25 (естественные – nTreg и периферические – pTreg).
- Treg 1-го типа (Tr1) – синтезируют ИЛ-10, происходят ингибирование Th1-ответа и снижение уровня провоспалительных цитокинов.
- Т-хелперы 3-го типа (Th3) – ингибируют пролиферацию и активацию эффекторных Т-клеток, индуцируют дифференцировку Foxp3+-регуляторных клеток.

Одной из наиболее изученных популяций являются так называемые естественные регуляторные клетки тимусного происхождения (nTreg) с поверхностным фенотипом CD4+CD25+ и конститутивной экспрессией транскрипционного фактора Foxp3 (forkhead box p3), ответственного за их регуляторную активность. Иммунорегуляторная функция nTreg реализуется посредством секреции цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста β (ТФР-β) и ИЛ-10, и контактного взаимодействия с эффекторными Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками. Для популяции Treg характерно проявление анергии при их прямой стимуляции через Т-клеточный рецептор (TCR). Помимо естественного пути образования Treg с идентичными фенотипическими характеристиками могут формироваться из периферических CD4+CD25-лимфоцитов, не обладавших изначально супрессорной активностью (pTreg). Также можно встретить обозначение «индуцированные Treg» (iTreg). Они формируются при воздействии ИЛ-2 и других факторов микроокружения, приводящих к экспрессии Foxp3. Важнейшим дифференцировочным фактором pTreg является ТФР-β, однако дополнительная стимуляция клеток CD25 – предшественников провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-6, определяет иное направление дифференцировки. Считается, что nTreg-клетки подавляют развитие аутоиммунитета, а pTreg способны контролировать разнообразные реакции «периферического» иммунного ответа, они ограничивают иммунный ответ на чужеродные антигены, в частности уменьшают ответ материнской иммунной системы на антигены отцовского происхождения. Способность клеток nTreg и pTreg к подавлению провоспалительных Т-клеточных реакций часто связана с кооперацией указанных клеточных субпопуляций [5, 10–13].

Популяцию Tr1 исходно охарактеризовали в экспериментах на мышах как Treg, синтезирующие ИЛ-10. Их основными отличиями от Treg являются способность отвечать на активацию через TCR и отсутствие экспрессии маркеров CD25+Foxp3+ даже после стимуляции антигенами. Регуляторная функция Tr1 опосредуется локальным синтезом

ИЛ-10, ведущим к ингибированию ответов Th1-клеток и снижению уровня продукции провоспалительных цитокинов антигенпрезентирующими клетками.

Th3, изученные преимущественно с использованием мышиных моделей, также обладают характеристиками регуляторных клеток. Было показано, что Th3-клетки, ингибирующие пролиферацию и активацию эффекторных Т-клеток, индуцируют дифференцировку Foxp3⁺-регуляторных клеток и таким образом способствуют поддержанию периферической толерантности.

Th17 представляет собой особую субпопуляцию Т-лимфоцитов CD4⁺, отличную от обсуждавшихся ранее Th1 и Th2, а также других, менее изученных типов хелперных клеток. Лимфоциты Th17 и продуцируемые ими провоспалительные цитокины участвуют в реализации защитных механизмов против вне- и внутриклеточных бактериальных агентов, при грибковых и вирусных инфекциях. Однако они могут способствовать развитию избыточной воспалительной реакции и деструкции тканей. ТФР-β, являющийся фактором дифференцировки Treg, также играет ключевую роль в формировании Th17-клеточных клонов. Направление дифференцировки клеток-предшественников определяется наличием костимулирующих факторов, в роли которых выступают провоспалительные цитокины ИЛ-6, а также ИЛ-1β и фактор некроза опухоли α (ФНО-α). В отсутствие провоспалительных факторов ТФР-β обеспечивает дифференцировку клеток-предшественников в Treg; напротив, сочетанное воздействие ТФР-β и ИЛ-6, а также других провоспалительных цитокинов приводит к их дифференцировке в клетки Th17. Таким образом, Treg- и Th17-клеточная дифференцировка имеет реципрокный характер, что находит отражение в балансе иммуносупрессорных и провоспалительных иммунных механизмов. Роль Th17-механизмов и баланса Treg/Th17 при беременности недавно стала предметом пристального изучения [3, 14–17]. Однако до настоящего времени опубликованы результаты небольшого количества исследований, и зачастую они оказываются противоречивыми. ИЛ-17 был выявлен в клетках трофобласта и плацентарных макрофагах при физиологической беременности, прерывании беременности и при хорионаденоме. При этом культуральная жидкость клеток трофобласта подавляла секрецию *in vitro* ИЛ-17 лимфоцитами периферической крови [18]. ИЛ-17 увеличивает выработку прогестерона, что, напротив, может способствовать успешному вынашиванию беременности.

Данные о числе клеток Th17 при беременности носят противоречивый характер. Так, по данным B.Santner-Nanan и соавт. [19], доля клеток Th17 периферической крови у женщин в III триместре беременности значительно ниже, чем у небеременных. Напротив, A.Nakashima и соавт. [20] не выявили изменения числа клеток Th17 в периферической крови при беременности, однако их количество в децидуальной ткани было выше, чем в периферической крови. Эти данные согласуются с результатами L.Nee и соавт. [21], не обнаружившими изменения концентрации ИЛ-17 в сыворотке при нормальной беременности. Авторы сообщают о снижении концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови в случаях преждевременных родов. В отличие от этих данных, E.Martinez-Garcia и соавт. [15] сообщают о повышении концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови в течение всей беременности, при этом наибольший уровень цитокина был отмечен в III триместре.

Содержание клеток Th17 в децидуальной ткани оказалось значительно выше, чем в периферической крови. Возможно, это связано с тем, что полость матки не является абсолютно стерильной, и Th17-опосредованные иммунные механизмы могут участвовать в обеспечении защиты от инфекционных агентов.

Таким образом, представленные в литературе сведения указывают на несомненное участие Th17-хелперных клеток и ИЛ-17 в иммунорегуляции как в случае физиологической беременности, так и при различных вариантах патологии [22].

С ранних сроков гестации установлены преобладание процессов позитивной активации иммунокомпетентных клеток (по соотношению маркеров готовности к пролиферации – CD25, CD71 или апоптозу – CD95), увеличение уровня экспрессии молекул адгезии (CD11b, CD54), усиление продукции цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-2, ФНО-α) и белков острой фазы (С-реактивного белка, лактоферрина, α₁-анти-трипсина, α₂-макроглобулина) [23–25]. С учетом полученных данных на смену сложившемуся стереотипу интерпретации иммунологических сдвигов при беременности как иммуносупрессии приходит представление процесса гестации в качестве постоянного непрерывного диалога двух генетически различающихся организмов по принципу «стимул – реакция». Посредником в этой динамической системе являются медиаторы межклеточного взаимодействия, которые осуществляют взаимосвязь с другими регуляторными системами организма и контролируют функциональное состояние всех звеньев иммунного гомеостаза. Несостоятельность процессов модуляции иммунных реакций со стороны материнского организма приводит к преобладанию процессов негативной активации иммунокомпетентных клеток, переключению на Th1-зависимый иммунный ответ и гиперпродукции первичных и вторичных медиаторов межклеточного взаимодействия [26].

Исходя из представленных источников литературы, изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета при физиологической и патологической беременности разнообразны и зависят от ряда факторов. Присоединение бактериальной или вирусной инфекции к физиологической беременности ведет к значительному дисбалансу в иммунной системе женщины, что находит отражение не только на течении периода гестации, но и на развитии ребенка в постнатальном периоде. Профилактика респираторных инфекций и особенно вакцинация в периоде гестации имеют особое значение, что указано в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и других международных медицинских сообществах. Вакцинация является одним из способов снижения заболеваемости, осложнений после перенесенных заболеваний и летальности как у беременных, так и у новорожденных детей. Наибольшее применение, в силу своей высокой эффективности и малой реактогенности, получили инактивированные противогриппозные вакцины, содержащие фрагменты вируса гриппа, а также лизосомы и адьюванты. Если в общей популяции у взрослых и детей безопасность их применения не вызывает сомнений, то применение данных вакцин у беременных может вызывать опасение по поводу их безопасности. Проведенные исследования в Научно-исследовательском институте вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова показали, что применение вакцин против гриппа, адьювантных и безадьювантных, у беременных на II и III триместрах является безопасным и эффективным [27]. Тем не менее проведение вакцинации женщин во II триместре беременности стандартной дозой (0,5 мл) иммуноадьювантных препаратов (МоноГриппол плюс и Гриппол плюс), содержащих по 5 мкг вакцинных штаммов – A(H1N1), A(H3N2), B и иммуноадьювант азокси-мера бромид – 500 мкг, по иммуногенности и длительности сохранения поствакцинальной серопротекции у самих женщин и их младенцев предпочтительнее вакцинации в III триместре гестации. В то же время безадьювантная субъединичная вакцина против гриппа формирует более выраженный гуморальный иммунитет к штаммам вирусного гриппа при ее введении на поздних сроках гестации. Можно предположить, что различия в синтезе поствакцинальных антител среди вакцинированных связаны с механизмом действия иммуноадьювантных вакцин, который вообще ранее не исследовался, тем более у беременных.

Имеются сообщения по изучению *in vitro* действия инактивированных вакцин против гриппа на активность генов врожденного и адаптивного иммунитета (TLR-3, TLR-4, B2M),

Dicer1-гена РНК-интерференции, продукцию цитокинов (ИФН I и II типа, регуляторных ИЛ-10 и ИЛ-17, провоспалительных факторов ИЛ-1 β , ФНО- α) в клетках крови человека. Вакцина Гриппол преимущественно стимулирует ген TLR-4, активизирует гены TLR-3, B2M и Dicer1. Вакцина Инфлювак в большей степени индуцирует ген TLR-3 и в меньшей степени TLR-4, не влияет на экспрессию генов B2M и Dicer1. Сплит-вакцина Ваксигрип – самый сильный стимулятор генной активности в низких дозах. Его основными мишенями являются TLR-3, B2M. Все инактивированные вакцины – индукторы высокого уровня интерферона (ИФН)- γ и низкого уровня ФНО- α и не индуцируют ИЛ-17. Дополнительно Гриппол стимулирует секрецию ИЛ-1 β , а Ваксигрип – ИФН- α . Субъединичные вакцины Гриппол и Инфлювак, содержащие очищенные гемагглютинины вируса гриппа, индуцируют в клетках крови синтез ИЛ-10 [28]. Также *in vitro* в крови человека изучено влияние иммуномодулятора рибонуклеат натрия в сочетании с вакцинами против гриппа, где показана стимуляция генов-рецепторов врожденного и адаптивного иммунитета и основные иммунорегуляторные факторы: ИФН- γ , ИФН- α , ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-10 [29].

Заключение

Исследование параметров клеточного звена, цитокинового профиля и молекулярно-клеточных механизмов действия активации генов-рецепторов врожденного и адаптивного иммунитета при вакцинации против гриппа беременных на различных триместрах гестации с использованием современных адъювантных вакцин представляет интерес в раскрытии механизмов формирования поствакцинального иммунного ответа.

Это необходимо, поскольку будущее вакцинопрофилактики гриппа состоит в использовании препаратов, содержащих адъюванты с целью уменьшения антигенной нагрузки на организм и увеличения интенсивности продукции антител в протективных значениях в короткие сроки после прививки. С другой стороны, все большее число населения имеет различные изменения в иммунном статусе, из-за чего введение обычных (безадъювантных) вакцин не способно продюцировать защитный уровень антител к вирусу гриппа. К этой категории относятся и женщины с физиологическим течением беременности, у которых имеется транзитное функциональное нарушение всех звеньев иммунитета. Хотя доказана безопасность вакцинации против гриппа беременных, вопросы изучения механизмов формирования специфического иммунитета, особенно с применением нового поколения адъювантных вакцин, остаются открытыми и являются одними из приоритетных для доказательства иммунологической и эпидемиологической эффективности иммунизации. Это позволит увеличить иммунную прослойку к вирусу гриппа среди беременных, значительно снизить заболеваемость, осложненное течение беременности, риск летальных исходов среди беременных и новорожденных.

Литература/References

1. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности: предпосылки для фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002; 2: 19–26. / Tapil'skaia N.I. Rol' immunnoi sistemy v patogeneze nevnashivaniia beremennosti: predposylki dlia farmakologicheskoi korektsii. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2002; 2: 19–26. [in Russian]
2. Steinborn A et al. Pregnancy-associated diseases are characterized by the composition of the systemic regulatory T-cell (Treg) pool with distinct subsets of Tregs. Clin Exp Immunol 2012; 167 (1): 84–98.
3. Warning JC, McCracken SA, Morris JM. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. Reproduction 2011; 141: 715–24.
4. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. М.: Медицина, 1991. / Savel'eva G.M., Fedorova M.V., Klimenko P.A., Sichinava L.G. Platsentarnaia nedostatocnost'. M.: Meditsina, 1991. [in Russian]

5. Казимирко Н.К. и др. Иммунология физиологической беременности. Молодой ученый. 2014; 3 (6): 132–7. / Kazimirko N.K. i dr. Immunologiya fiziologicheskoi beremennosti. Molodoi uchenyi. 2014; 3 (6): 132–7. [in Russian]
6. Севостьянова О.Ю., Теплова С.Н., Радзинский В.Е. Иммунный гомеостаз в динамике неосложненной беременности. Вестн. РУДН. Акушерство и гинекология. 2005; 4 (32): 39–42. / Sevost'ianova O.Yu., Teplova S.N., Radzinskii V.E. Immunnyi gomeostaz v dinamike neoslozhnennoi beremennosti. Vestn. RUDN. Akusherstvo i ginekologiya. 2005; 4 (32): 39–42. [in Russian]
7. Смирнова Т.Л., Портнова Е.В., Сергеева В.Е. Иммунитет и беременность. Вестн. Чувашского университета. 2009; 2: 79–85. / Smirnova T.L., Portnova E.V., Sergeeva V.E. Immunitet i beremennost'. Vestn. Chuvashskogo universiteta. 2009; 2: 79–85. [in Russian]
8. Сухих Т.Г., Верясов В.Н., Ванько Л.В. Иммунология беременности. В кн.: Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: V конгресс. Т. I. М., 2002; с. 398–419. / Sukhikh T.G., Veriasov V.N., Van'ko L.V. Immunologiya beremennosti. V kn.: Sovremennye problemy allergologii, immunologii i immunofarmakologii: V kongress. T. I. M., 2002; s. 398–419. [in Russian]
9. Саркисов Д.С. Очерки общей патологии. М.: Медицина, 1988. / Sarkisov D.S. Ocherki obshchei patologii. M.: Meditsina, 1988. [in Russian]
10. Costantino CM, Baecher-Allan CM, Hafler DA. Human regulatory T cells and autoimmunity. Eur J Immunol 2008; 38: 4: 921–4.
11. Dat Q, Tran TGF- β : the sword, the wand, and the shield of FOXP3+ regulatory T cells. J Mol Cell Biol 2012; 4: 29–37.
12. Murai M et al. Regulatory T-cell stability and plasticity in mucosal and systemic immune systems. Mucosal Immunol 2010; 3 (5): 443–9.
13. Toda A, Piccirillo CA. Development and function of naturally occurring CD4+CD25+regulatory T-cells. J Leukoc Biol 2006; 80: 458–70.
14. Lee SK et al. An imbalance in interleukin-17-producing T and Foxp3+ regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. Hum Reprod 2011; 26 (1): 2964–71.
15. Martinez-Garcia EA et al. IL-17 increased in the third trimester in healthy women with term labor. Am J Reprod Immunol 2011; 65 (2): 99–103.
16. Nakashima A et al. Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases. Am J Reprod Immunol 2010; 64 (1): 4–11.
17. Saito S et al. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. Am J Reprod Immunol 2010; 63: 601–10.
18. Liu F et al. Placental trophoblasts shifted Th1/Th2 balance toward Th2 and inhibited Th17 immunity at fetomaternal interface. APMIS 2011; 119 (9): 597–604.
19. Santner-Nanan B et al. Systemic Increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. J Immunol 2009; 183: 7023–30.
20. Nakashima A et al. Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy. Am J Reprod Immunol 2010; 63 (2): 104–9.
21. Hee L et al. Low serum interleukin-17 is associated with preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand 2011; 90: 92–6.
22. Макаров А.И. и др. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2012; 5: 10–6. / Makarov A.I. i dr. Osobennosti T-kletchnoi immunoregulatsii pri nevnashivanii beremennosti: evoliutsiia paradigmy. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2012; 5: 10–6. [in Russian]
23. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Черданцева Г.А. Экспрессия маркеров активации иммунной системы в ранние сроки беременности. Иммунология. 2004; 6: 377–8. / Gazieva I.A., Chistiakova G.N., Cherdantseva G.A. Ekspressiia markerov aktivatsii immunnoi sistemy v rannii sroki beremennosti. Immunologiya. 2004; 6: 377–8. [in Russian]
24. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. Содержание белков острой фазы в динамике физиологически протекающей беременности. Клин. лабораторная диагностика. 2006; 4: 20–2. / Chistiakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I. Soderzhanie belkov ostroi fazy v dinamike fiziologicheskii protekaiushchei beremennosti. Klin. laboratornaia diagnostika. 2006; 4: 20–2. [in Russian]
25. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. и др. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности. Цитокины и воспаление. 2007; 6 (1): 3–8. / Chistiakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I. i dr. Otsenka tsitokinovogo profilia pri fiziologicheskoi i patologicheskii protekaiushchei beremennosti. Tsitokiny i vospalenie. 2007; 6 (1): 3–8. [in Russian]
26. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Прогнозирование перинатальной патологии с использованием иммунологических показателей. Вестн. уральской мед. науки. 2008; 1 (19): 78–80. / Gazieva I.A., Chistiakova G.N. Prognozirovanie perinatal'noi patologii s ispol'zovaniem immunologicheskikh pokazatelei. Vestn. ural'skoi med. nauki. 2008; 1 (19): 78–80. [in Russian]
27. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных. Руководство для врачей. М., 2013. / Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Vaktsinoprofilaktika grippa u beremennykh. Rukovodstvo dlia vrachei. M., 2013. [in Russian]
28. Соколова Т.М. и др. Вакцины «Гриппол», «Ваксигрип» и «Инфлювак» – индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2014; 5: 37–43. / Sokolova T.M. i dr. Vaktsiny "Grippol", "Vaksigrip" i "Influvak" – induktory genov faktorov vrozhdennogo i adaptivnogo immuniteta v kletkakh krovi cheloveka. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2014; 5: 37–43. [in Russian]
29. Соколова Т.М. и др. Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата «Рибонуклеат Натрия» и его комбинаций с гриппозными вакцинами *in vitro*. Молекулярная медицина. 2015; 1: 12–7. / Sokolova T.M. i dr. Stimulatsiia ekspressii genov signal'nykh retseptorov i induktsiia sinteza tsitokinov v kletkakh krovi cheloveka pri deistvii preparata "Ribonukleat Natriia" i ego kombinatsii s grippoznymi vaktsinami *in vitro*. Molekuliarnaia meditsina. 2015; 1: 12–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костинов Михаил Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова. E-mail: vaccinums@gmail.com

Хромова Екатерина Александровна – мл. науч. сотр., аспирант ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова. E-mail: kate.khromova@mail.ru

Сависько Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО РотГМУ. E-mail: Annsav@mail.ru

Костинова Аристица Михайловна – ординатор ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии. E-mail: aristica_kostino@mail.ru

Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез. Современный подход к профилактике и лечению

Д.М.Магометханова^{1,2}, З.С.Зайдиева^{✉2}, Г.С.Богданова²

¹Клиника «Мать и дитя» Савеловская. 127159, Россия, Москва, ул. Б. Новодмитровская, д. 23, стр. 2;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №29 им. Н.Э.Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы. 111020, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 2

Фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) – одно из частых заболеваний в женской популяции. Методы ее профилактики и лечения не теряют своей актуальности, особенно у женщин раннего репродуктивного возраста. Мамоклам – препарат выбора в профилактике развития ФКБ и ее комплексной терапии после искусственного прерывания беременности.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная болезнь, профилактика, Мамоклам.

✉dr.zaydieva@mail.ru

Для цитирования: Магометханова Д.М., Зайдиева З.С., Богданова Г.С. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез. Современный подход к профилактике и лечению. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 63–66.

Fibrocystic disease of the breast. The modern approach to prevention and treatment

D.M.Magometkhanova^{1,2}, Z.S.Zaydieva^{✉2}, G.S.Bogdanova²

¹Clinic "Mother and child" Savelovskaya. 127159, Russian Federation, Moscow, ul. B. Novodmitrovskaya, d. 23, str. 2;

²N.E.Bauman City Clinical Hospital №29 of the Department of Health of Moscow. 111020, Russian Federation, Moscow, Hospital'naia pl., d. 2

Fibrocystic disease (FCD) is one of the most common diseases in the female population. The methods of its prevention and treatment does not lose its relevance, especially in the early women of reproductive age. Mamoklam – the drug of choice in the prevention of FCB and its complex therapy after Artificial abortion.

Key words: fibrocystic disease, prevention, Mamoklam.

✉dr.zaydieva@mail.ru

For citation: Magometkhanova D.M., Zaydieva Z.S., Bogdanova G.S. Fibrocystic disease of the breast. The modern approach to prevention and treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 63–66.

Мастопатия, или фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ), характеризующаяся нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов тканей молочной железы (МЖ), широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений, является на сегодняшний день одним из самых частых заболеваний женской половины человечества.

В клинической практике наиболее удобной и часто используемой является классификация, предложенная Н.И.Рожковой в 1983 г.

Диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии:

- диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
- диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента;
- смешанная форма диффузной мастопатии;
- склерозирующий аденоз.

ФКБ является доброкачественным заболеванием, однако в ряде случаев данная патология может явиться промежуточной стадией в развитии злокачественного процесса, что требует внимания клиницистов к этому диагнозу [1–4].

Риск рака МЖ является минимальным при непролиферативной ФКБ; при пролиферативной – возрастает в 2–4 раза, достигая наиболее высоких цифр при атипичной пролиферации эпителия [2, 5, 6].

В основе патологического процесса в МЖ при ФКБ лежат различного рода гормональные нарушения, проявляющиеся в относительном увеличении уровня эстрогенов, пролактина; нарушения метаболизма эссенциальных жирных кислот, микроэлементов и витаминов; психоэмоциональные нарушения и т.д. [6–9]. Эстрогены оказывают преимущественно пролиферативное влияние на процессы в МЖ путем прямой стимуляции клеток или опосредованной – через экспрессию полипептидных факторов роста, действующих на эпителий МЖ в качестве ауто- и пара-

кринных стимуляторов пролиферации [10]. Роль прогестерона заключается в стимуляции развития альвеол МЖ, предотвращении пролиферации и обеспечении дифференцировки на дольки, торможении митотической активности эпителиальных клеток молочных протоков [10]. Под его влиянием в лютеиновую фазу менструального цикла происходят отек и набухание внутридольковой системы, реактивная трансформация эпителия, снижается экспрессия рецепторов эстрогенов и уменьшается локальный уровень активных эстрогенов в ткани МЖ [2, 11, 12].

У больных с ФКБ гиперпролактинемия нередко сочетается с нарушением функции щитовидной железы [13, 14]. Тиреотропный релизинг-гормон является стимулятором секреции не только тиреотропного гормона, но и пролактина. Стрессовые ситуации, заболевания иммунной системы, инфекции и др. приводят к изменению биосинтеза тиреоидных гормонов, нарушению функции щитовидной железы и, как следствие, развитию ФКБ [5, 8, 9].

Одним из клинических проявлений ФКБ являются боли (масталгия) в МЖ и ощущения дискомфорта, увеличение их объема, нагрубание (мастодиния). У большинства пациенток симптомы масталгии и мастодинии усиливаются за несколько дней до ожидаемой менструации и прекращаются или уменьшаются после ее окончания, у меньшинства они не связаны с фазами цикла и могут иметь перманентный характер.

Терапия

Цель консервативного лечения при ФКБ – улучшение качества жизни за счет устранения субъективных проявлений болезни и прекращения морфологического прогрессирования процесса. Одним из современных негормональных препаратов, имеющихся на отечественном рынке, является Мамоклам.

Препарат производят из липидного комплекса бурой морской водоросли ламинарии. Механизмы лечебного действия Мамоклама у больных с ФКБ связаны с содержа-

нием в этом средстве йода, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) типа омега-3 и хлорофилла. Состав Мамоклама представлен следующими компонентами: йод в органической форме – 100 мкг, ПНЖК омега-3 – 40 мг, хлорофилл – 10 мг [1].

Йод в тканях МЖ связывается с липидами, которые регулируют процессы пролиферации клеток МЖ и оказывают антиоксидантное действие [4, 13, 14]. ПНЖК омега-3 через вмешательство в синтез простагландинов нормализуют баланс половых гормонов, что может объяснять их лечебное действие при ФКБ. Хлорофилл обладает антиоксидантным, противовоспалительным, антимуtagenным и антиканцерогенным действием.

Таким образом, применение препарата Мамоклам в результате действия йода, ПНЖК омега-3 и хлорофилла нормализует баланс тиреоидных и половых гормонов, процессы пролиферации клеток в ткани МЖ, что оказывает лечебное действие у больных с ФКБ [1, 2, 5]. Биологические эффекты Мамоклама определяются входящими в его состав макро- и микроэлементами – кальцием, магнием, цинком, калием, марганцем, железом, кобальтом, медью, селеном. [5, 12, 15]. По мнению клиницистов, активно использующих этот препарат, целесообразно проведение как минимум двух циклов лечения в год [5, 13, 14].

Материалы и методы

Нами было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности препарата Мамоклам у пациенток раннего репродуктивного возраста в качестве средства профилактики развития и лечения ФКБ после медицинского прерывания беременности.

В исследование были включены 32 женщины раннего репродуктивного возраста (18–35 лет). Средний возраст пациенток составил $27 \pm 1,2$ года. Во всех случаях беременность была прервана в сроках гестации 6–12 нед по социальным или медицинским показаниям.

Обследование пациенток проводилось при первой явке и установке факта беременности; через 7 дней после ее прерывания; по окончании лечения (через 3 мес) по следующей схеме: анализ анамнестических данных; осмотр, пальпация МЖ с оценкой клинической симптоматики; эхография молочных желез. Обследование после лечения проводили в I фазе менструального цикла. Мамоклам назначался 2 курсами продолжительностью 30 дней с перерывом в 2 нед, внутрь до еды по 2 таблетки 3 раза в день.

У подавляющего большинства пациенток, несмотря на ранний репродуктивный возраст, имелся отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Искусственные аборт в анамнезе отмечены у 37,5% женщин, неразвивающаяся беременность и самопроизвольные прерывания – у 25%. У 87,5% женщин в анамнезе имелись указания на перенесенные ранее гинекологические заболевания, среди которых наиболее часто встречались хронические воспалительные процессы придатков и матки. Более 1/2 (68,75%) пациенток страдали от явления масталгии во II фазу менструального цикла.

Все изложенное является дополнительным доказательством того, что ФКБ возникает чаще всего на неблагопри-

ятном преморбидном фоне и лечение должно иметь комплексный характер.

В настоящее время наиболее распространенным методом исследования МЖ является рентгеновская маммография. Его точность высока при исследованиях МЖ с большим количеством жировой клетчатки, т.е. на фоне возрастной инволюции, и резко снижается при оценке рентгенологически «плотных» желез, т.е. у молодых женщин и на фоне диффузной дисгормональной мастопатии [11, 16]. При обследовании пациенток раннего репродуктивного возраста с диффузными процессами в МЖ на первое место выходит эхография как метод, не связанный с работой источника ионизирующего излучения, позволяющий оценить структуру МЖ независимо от типа их строения и дающий возможность многократного динамического контроля. Учитывая возраст наших пациенток, метод рентгеновской маммографии в нашем исследовании не применялся.

Эхографию проводили на современном ультразвуковом приборе с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Всем пациенткам проводилось измерение толщины слоя железистой ткани в каждом секторе МЖ вдоль вообразимых радиарных линий, сходящихся к соску, в месте, где его толщина наибольшая.

Критерием исключения из исследования было наличие у женщин узловой формы ФКБ и склерозирующего аденоза, заболеваний почек, гиперфункции щитовидной железы, а также прием оральных контрацептивов после медицинского прерывания беременности.

Основными эхографическими симптомами диффузной мастопатии являются: утолщение слоя железистой ткани более 14 мм; фиброзные изменения (фиброз стенок протоков, междольковых перегородок); изменения показателей эхоплотности железистой ткани, не соответствующие возрасту пациентки; наличие множественных кист; дуктэктазия; изменения сосково-ареолярного комплекса (дуктэктазия и фиброз стенок крупных протоков); несоответствие типа строения молочной железы возрасту [11, 16].

Результаты

При мастопатии с преобладанием железистого компонента выявлялся утолщенный железистый слой в виде сплошного пласта железистой ткани средней или сниженной эхогенности. При преобладании фиброзного компонента определялся умеренно утолщенный железистый слой с явлениями фиброизирования железистой ткани в виде диффузного повышения ее эхогенности и линейного фиброза, проявляющегося уплотнением стенок млечных протоков, междольковых перегородок и Куперовых связок. Мастопатии с преобладанием кистозного компонента часто сочетались с явлениями фиброизирования железистой ткани и дуктэктазией.

Как видно из представленных данных, при первой явке часть женщин уже имели ту или иную форму ФКБ (13 человек). После прерывания беременности и при повторной явке на исследование проявления данного заболевания имели место в 100% случаев, с тем распределением по формам, которое представлено в таблице. Как мы видим, лидирующие позиции как при 1-й, так и при 2-й явке занимают

Клиническое наблюдение (32 пациентки)			
ФКБ, диффузная форма, %	Явка		
	1-я	2-я	3-я
• с преобладанием кистозного компонента	12,5	31,25	6,25
• с преобладанием фиброзного компонента	6,25	15,6	6,25
• с преобладанием железистого компонента	6,25	18,7	3,1
• смешанная форма	15,6	34,4	9,4

диффузная (с преобладанием кистозного компонента) и смешанная формы.

Возникшие после искусственного прерывания беременности изменения той или иной степени в молочной железе у 100% пациенток не являются открытием и еще раз подтверждают четкую связь гормонального дисбаланса в организме с развитием ФКБ.

Для практикующих врачей это должно быть очередным доказательством того, что после искусственного прерывания беременности надо предпринять все меры скорейшего восстановления организма женщины после испытанного гормонального стресса. При проведении этих мероприятий МЖ должна курироваться наравне с репродуктивной системой.

По результатам полученного наблюдения мы хорошо видим, как меняется клиническая картина (см. таблицу), что оправдывает назначение соответствующей терапии (в нашем случае – препарата Мамоклам) в ближайшие сроки после искусственного прерывания беременности. Однако эта же картина говорит о том, что, по всей видимости, для ряда пациентов целесообразно повторение курса терапии для получения должного эффекта. В нашем исследовании этим женщинам было рекомендовано продолжить прием препарата Мамоклам в дозе 2 таблетки 3 раза в день в течение 30 дней с повторной явкой по окончании курса. Пациентки, имевшие выраженную положительную динамику, были приглашены на осмотр через 6 мес.

Выводы

Таким образом, Мамоклам можно рекомендовать в качестве препарата выбора для профилактики развития ФКБ и ее комплексной терапии у женщин после проведения искусственного прерывания беременности. Эффективность в сочетании с низкой частотой побочных реакций, доступностью для пациенток и хорошей переносимостью позволяет рекомендовать его применение в широкой клинической практике. Необходимо помнить, что лечение больных с доброкачественными заболеваниями МЖ должно быть комплексным, длительным, с учетом гормональных особенностей, сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, подключением при необходимости врачей смежных специальностей: маммологов, хирургов, онкологов.

Литература/References

1. Беспалов В.Г. Мастопатия и лекарственный препарат мамоклам. Методическое пособие для врачей. СПб.: Игра света, 2008; 68: 9–14. / Bepalov V.G. Mastopatiia i lekarstvennyi preparat mamoklam. Metodicheskoe posobie dlia vrachei. Spb.: Igra sveta, 2008; 68: 9–14. [in Russian]
2. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий», 2008. / Zlokachestvennye novobrazovaniia v Rossii v 2006 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. V.I.Chissova, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. M.: FGU "MNIIOI im. P.A.Gertsena Rosmedtekhologii", 2008. [in Russian]
3. Кира Е.Ф., Скрябин О.Н., Цвелев Ю.В. и др. О повышении эффективности диагностики, лечения и профилактики дисфункциональных заболеваний молочных желез. Журн. акушерства и женских болезней. 2000; 1: 95–9. / Kira E.F., Skriabin O.N., Tsvlev Iu.V. i dr. O povyshenii effektivnosti diagnostiki, lecheniia i profilaktiki disfunktsional'nykh zabolevaniy molochnykh zhelez. Zhurn. akusherstva i zhen'skikh boleznei. 2000; 1: 95–9. [in Russian]
4. Тагиева Г.Т. Мастопатия: негормональные методы лечения. Гинекология. 2004; 6 (5): 228–30. / Tagieva G.T. Mastopatiia: negormonal'nye metody lecheniia. Gynecology. 2004; 6 (5): 228–30. [in Russian]
5. Прилепская В.Н., Швецова О.Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии. Маммолог. 2005; 4: 19–25. / Prilepskaia V.N., Shvetsova O.B. Dobrokachestvennye zabolevaniia molochnykh zhelez: printsipy terapii. Mammolog. 2005; 4: 19–25. [in Russian]
6. Plu-Bureau G, LeMG, Silruk-Ware B, Thalabard JC. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1229–31.

7. Антипов М.С., Костенко Т.И. Фиброзно-кистозная мастопатия. Журн. практич. врача акуш.-гин. 2003; 1: 3–6. / Antipov M.S., Kostenko T.I. Fibrozno-kistoznaia mastopatiia. Zhurn. praktich. vracha akush.-gin. 2003; 1: 3–6. [in Russian]
8. Зотов А.С., Велик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы. М.: МЕДпресс-информ, 2005. / Zotov A.S., Velik E.O. Mastopatii i rak molochnoi zhelezy. M.: MEDpress-inform, 2005. [in Russian]
9. Ильин А.Б., Бескровный С.В. Молочная железа как орган репродуктивной системы женщины. Журн. акуш. и жен. бол. 2000; 2: 51–2. / Il'in A.B., Beskrovnyi S.V. Molochnaia zheleza kak organ reproduktivnoi sistemy zhenshchiny. Zhurn. akush. i zhen. bol. 2000; 2: 51–2. [in Russian]
10. Серова О.Ф., Антонова Е.Г. Факторы риска развития фиброзно-кистозной мастопатии в репродуктивном возрасте и современные подходы к ее лечению. Вopr. гинекол., акуш. и перинатол. 2003; 4: 75–9. / Serova O.F., Antonova E.G. Faktory riska razvitiia fibrozno-kistoznoi mastopatii v reproduktivnom vozraste i sovremennye podkhody k ee lecheniiu. Vopr. giiekol., akush. i perinatol. 2003; 4: 75–9. [in Russian]
11. Заболотская Н.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В.В.Мит'кова, М.В.Медведева. Т. 2. М.: Видар, 1996; с. 331–67. / Zabolotskaia N.V. Klinicheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Pod red. V.V.Mit'kova, M.V.Medvedeva. T. 2. M.: Vidar, 1996; s. 331–67. [in Russian]
12. Летагин В.П., Высоцкая И.В., Ким Е.А. Факторы риска развития рака молочной железы. Маммология. 2006; 4: 10–2. / Letiagin V.P., Vysotskaia I.V., Kim E.A. Faktory riska razvitiia raka molochnoi zhelezy. Mammologiya. 2006; 4: 10–2. [in Russian]
13. Каневцоо В.В. Оптимизация подходов к диагностике и лечению заболеваний молочных желез. Учебно-методическое пособие. М., 2001. / Kanevtsoo V.V. Optimizatsiia podkhodov k diagnostike i lecheniiu zabolevanii molochnykh zhelez. Uchebno-metodicheskoe posobie. M., 2001. [in Russian]
14. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Зубкин В.И., Иванова Т.Н. Лечение фиброзно-кистозной мастопатии. Фарматека. 2003; 11: 46–9. / Radzinskii V.E., Ordianskii I.M., Zubkin V.I., Ivanova T.N. Lechenie fibrozno-kistoznoi mastopatii. Farmateka. 2003; 11: 46–9. [in Russian]
15. Горюшина О.Г. Мастопатия. Под ред. В.Ф.Семиглазова. СПб.: Карэ, 2000. / Goriushina O.G. Mastopatiia. Pod red. V.F.Semiglazova. SPb.: Kare, 2000. [in Russian]
16. Зайцев А.Н., Веснин А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Эхографические варианты фиброаденоматоза и диагностика минимальных карцином молочной железы. Вopr. онкологии. 1998; 44 (2): 198–202. / Zaitsev A.N., Vesnin A.G., Semiglazov V.F. i dr. Ekhograficheskie varianty fibroadenomatosa i diagnostika minimal'nykh kartsinom molochnoi zhelezy. Vopr. onkologii. 1998; 44 (2): 198–202. [in Russian]
17. Горячева Л.А., Пинхосевич Е.Г. Фитотерапия при заболеваниях молочных желез. М., 2006. / Goriacheva L.A., Pinkhosevich E.G. Fitoterapiia pri zabolevaniakh molochnykh zhelez. M., 2006. [in Russian]
18. Хайленко В.А., Легкое А.А., Бурдина Л.М. и др. Дисплазия молочной железы (фиброзно-кистозная болезнь). Методическое пособие для врачей. М., 1999. / Khailenko V.A., Legkoe A.A., Burdina L.M. i dr. Displaziia molochnoi zhelezy (fibrozno-kistoznaia bolezni'). Metodicheskoe posobie dlia vrachei. M., 1999. [in Russian]
19. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. Eur J Endocrinol 2006; 154: 645–9. / [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Магометханова Джамиля Магометовна – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики. Клиника «Мать и дитя» Савеловская; Перинатальный центр ГБУЗ ГКБ №29 им. Н.Э.Баумана
Зайдиева Зуля Семеновна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог Перинатального центра ГБУЗ ГКБ №29 им. Н.Э.Баумана. E-mail: dr.zaydieva@mail.ru
Богданова Галина Сергеевна – зав. отд.-нием ультразвуковой диагностики Перинатального центра ГБУЗ ГКБ №29 им. Н.Э.Баумана

Характеристика отдельных параметров адаптационных изменений на фоне применения гормональной контрацепции

Т.Ю.Пестрикова¹, В.А.Пруд²

¹ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35;

²ГБУЗ Сахалинская областная клиническая больница. 693004, Россия, Южно-Сахалинск, пр-т Мира, д. 430

Актуальность. Сохранение репродуктивного здоровья женщин и обеспечение безопасного материнства – приоритетная задача современной медицины во всем мире.

Цель – изучение отдельных параметров биохимического профиля, характеризующих наличие адаптационных изменений у пациенток, использующих гормональные контрацептивы.

Материалы и методы. В статье приведены данные наблюдения за 220 пациентками, использовавшими гормональную контрацепцию. Все пациентки были обследованы с применением клинических и лабораторно-диагностических методов: анамнестический, клинический, ультразвуковое исследование (органы малого таза, молочные железы), биохимические анализы крови.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что при приеме комбинированных оральных контрацептивов в первые 3 мес в организме пациенток происходят адаптационные изменения, отражение которых – статистически значимые отклонения отдельных параметров биохимического профиля (общий белок крови, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспарагинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза). Использование вагинального гормонального контрацептива не приводит к статистически значимым изменениям ряда биохимических параметров, которые изменяются в первые 3 мес приема оральных гормональных контрацептивов.

Заключение. Использование вагинального гормонального контрацептива предпочтительно у пациенток с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: гормональные контрацептивы, биохимические параметры крови, адаптационные изменения.

✉ typ50@rambler.ru

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Пруд В.А. Характеристика отдельных параметров адаптационных изменений на фоне применения гормональной контрацепции. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 67–70.

Characteristics of the individual parameters of adaptive changes during treatment with hormonal contraception

T.Yu.Pestrikova¹, V.A.Prud²

¹Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35;

²Sahalin State Clinical Hospital. 693004, Russian Federation, Yuzhno-Sakhalinsk, pr-t Mira, d. 430

Relevance. Saving women's reproductive health and safe motherhood is a priority task of modern medicine throughout the world.

Goal. The study of individual parameters, such as biochemical profile, characterized by the presence of adaptive changes in patients using hormonal contraceptives.

Materials and methods. The article presents surveillance data for 220 female patients who used hormonal contraception. All patients were examined using clinical and laboratory diagnostic methods: the anamnestic, clinical, ultrasound (pelvic organs, mammary glands), biochemical blood tests.

Results. The findings suggest that when taking combined oral contraceptives in the first 3 months in the body of patients adaptive changes occur, the reflection of which – statistically significant deviations of individual parameters biochemical profile (total blood protein, bilirubin, alanineaminotransferase, asparaginaminotransferase, alkaline phosphatase). Using vaginal hormonal contraceptive does not lead to statistically significant changes in a number of biochemical parameters, which change the first 3 months of oral hormonal contraceptives.

Conclusion. Hormonal contraceptive vaginal use is preferred in patients with gastrointestinal disease.

Key words: hormonal contraceptives, blood biochemical parameters, adaptive changes.

✉ typ50@rambler.ru

For citation: Pestrikova T.Yu., Prud V.A. Characteristics of the individual parameters of adaptive changes during treatment with hormonal contraception. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 67–70.

Сохранение репродуктивного здоровья женщин и обеспечение безопасного материнства – приоритетная задача современной медицины во всем мире [1]. Репродуктивное здоровье женщины – показатель качественного и количественного воспроизводства населения. В настоящее время отмечается ранняя актуализация вопросов контрацепции. При этом современной контрацепцией охвачено не более 47–65% молодежных пар, причем гормональные контрацептивы применяют не более 16% [2].

Нарушения менструального цикла, дисменорея отмечаются у 30–50% представительниц женского пола, из которых 1/3 приходится на молодых девушек с максимальным 3-летним стажем менструальных циклов. Предменструальный синдром (ПМС) также часто сопутствует женщинам репродуктивного периода, им страдают до 60–80% всех женщин. Применение комбинированной гормональной контрацепции (ГК) является методом выбора в лечении указанных расстройств в связи с высокой эффективностью и обратимостью метода, возможностью восстановления фертильности после отмены препаратов. Контроль цикла – ключевой фактор, влияющий на приемлемость контрацепции, не менее

важными являются соблюдение режима и удобство использования [3, 4].

Тем не менее некоторые специалисты считают, что женскому здоровью оральные контрацептивы ничего, кроме вреда, не принесут. При этом отмечается, что чем дольше женщина применяет контрацептивы, тем выше риск развития злокачественной опухоли [5].

На основании изложенного целью исследования было изучение отдельных параметров биохимического профиля, характеризующих наличие адаптационных изменений у пациенток, использующих гормональные контрацептивы.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 220 пациенток, обратившихся к гинекологу по вопросам использования ГК. Средний возраст пациенток составил 20,18±0,69 года.

Все включенные в исследование пациентки были обследованы с применением клинических и лабораторно-диагностических методов: анамнестический, клинический, ультразвуковое исследование (органы малого таза, молочные железы), биохимические анализы крови.

Таблица 1. Характеристика жалоб у пациенток обследуемых групп

Жалобы	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=60)		3-я группа (n=50)		4-я группа (n=50)	
	абс.	p±m, %	абс.	p±m, %	абс.	p±m, %	абс.	p±m, %
Обильные менструации	21	35,00±6,16	21	35,00±6,16	0	–	0	–
Болезненные менструации	21	35,00±6,16	21	35,00±6,16	0	–	0	–
Менструальный цикл более 38 дней	8	13,33±4,39	10	16,67±4,81	0	–	4	8,00±3,84
Симптомы ПМС	21	35,00±6,16	21	35,00±6,16	0	–	0	–

Таблица 2. Показатели биохимического профиля крови на фоне приема пациентками средств ГК

Параметры биохимического профиля крови	1-я группа, этинилэстрадиол + гестаген (n=60)				2-я группа, этинилэстрадиол + дезогестрел (n=60)			
	до приема	через 3 мес	через 6 мес	через 9 мес	до приема	через 3 мес	через 6 мес	через 9 мес
Общий белок, г/л	74,0±2,7	74,0±2,7	73,0±2,5	75,0±2,8	74,0±2,7	67,0±2,2*	71,0±2,4	73,0±2,7
АЛТ, Ед/л	15,0±2,4	41,0±3,9***	26,0±2,3**	13,0±1,9	13,0±2,0	39,0±5,2***	19,0±1,9*	13,0±2,1
АСТ, Ед/л	14,0±2,4	37,0±3,6***	17,0±2,1	17,0±2,3	13,0±2,8	31,0±4,3***	19,0±2,9	13,0±2,0
Общий билирубин, мкмоль/л	7,2±1,8	27,0±3,6***	11,0±2,3	8,2±1,9	6,8±1,6	21,0±4,0**	6,2±1,9	7,1±2,1
ГГТ, Ед/л	14,0±1,5	32,0±4,1***	18,0±2,0	14,0±1,5	18,0±1,9	34,0±4,4**	22,0±2,0	21,0±2,0
ЩФ, Ед/л	60,0±8,0	40,0±5,0*	50,0±5,0	70,0±8,0	70,0±8,0	50,0±5,0*	60,0±8,0	60,0±8,0
Холестерин, ммоль/л	3,9±0,8	4,0±1,0	3,7±0,8	4,0±0,9	3,9±0,6	3,9±0,9	3,6±0,8	3,8±0,7

Здесь и далее в табл. 3 при сравнении с исходными показателями: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Анализ соматической и гинекологической патологии показал, что у 50 пациенток были заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); у 120 – нарушения менструальной функции. Соматически здоровы 50 пациенток.

В зависимости от особенностей соматического и гинекологического анамнеза пациентки были распределены нами на 4 группы. В 1 и 2-ю группы вошли пациентки с нарушениями менструальной функции. Первая группа состояла из пациенток (n=60), принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК), в состав которых входили 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестагена. Во 2-ю группу вошли пациентки (n=60), которые использовали КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела. В 3-ю группу были включены здоровые пациентки (n=50), которым был назначен КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. В 4-ю группу мы включили пациенток (n=50) с заболеваниями ЖКТ, которым был рекомендован вагинальный гормональный контрацептив (ВГК), содержащий 2,5 мг этинилэстрадиола и 11,7 мг этногестрела.

У пациенток всех групп перед началом курса приема средств ГК были изучены отдельные параметры биохимических исследований крови:

- общий белок;
- аланинаминотрансфераза (АЛТ);
- аспарагинаминотрансфераза (АСТ);
- билирубин общий;
- γ-глутамилтрансфераза (ГГТ);
- щелочная фосфатаза (ЩФ);
- холестерин и индекс атерогенности.

Анализ полученных в ходе исследования данных произведен на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки Statistica 6.0. Изучалось распределение признака в статистических совокупностях, в случае нормального распределения применялся критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ становления менструальной функции у пациенток 1-й группы показал, что средний возраст наступления менархе составил 13,1±0,06 года. Продолжительность менструального цикла – 36,34±0,35 дня, средняя длительность менструации – 7,20±0,64 дня. При оценке становления

менструального цикла у пациенток 1-й группы было выявлено, что у 33,33±6,39% (19 человек) из них цикл установился сразу, у 60,00±6,32% (37 человек) этот процесс продолжался до 12 мес. У 6,67±3,22% (4 человека) пациенток цикл до настоящего времени не установился, хотя прошло уже более полутора лет с начала менархе. Наличие ПМС имело место у 16,67±4,81% (10 человек) пациенток 1-й группы, дисменорея – у 70,00±5,92% (42 человека).

Основными жалобами, предъявляемыми пациентками из 1-й группы, были меноррагия – 35,00±6,16% (21 человек); болевой синдром до и после менструации – 35,00±6,16% (21 человек) и длительность менструального цикла более 38 дней – 13,33±4,39% (8 человек); табл. 1.

У пациенток 2-й группы средний возраст наступления менархе был 12,9±0,18 года с продолжительностью цикла 35,14±0,40 дня и длительностью менструации 7,22±0,56 дня. В этой группе цикл установился в течение 1 года у 91,67±3,57% (56 человек) пациенток; у 6,67±3,22% (4 человека) этот период продолжался порядка 18 мес.

Преобладающими жалобами у пациенток во 2-й группе были меноррагия – 35,00±6,16% (21 человек), болевой синдром до и после менструации – 35,00±6,16% (21 человек) и длительность менструального цикла более 38 дней – 16,67±4,81% (10 человек). ПМС был отмечен у 16,67±4,81% (10 человек).

Средний возраст наступления менархе у пациенток 3-й группы составил 13,0±0,04 года. Продолжительность менструального цикла была 28,24±0,25 дня со средней длительностью менструации 6,20±0,24 дня. У всех пациенток 3-й группы цикл установился в течение 3 мес (см. табл. 1).

В 4-ю группу вошли пациентки, имеющие в анамнезе заболевания ЖКТ (гастрит, синдром раздраженного кишечника, гепатит). Средний возраст начала менархе достоверно не отличался от других групп сравнения, составил 13,00±0,15 года. Средняя длительность менструации была 6,42±0,42 дня, а продолжительность цикла – 29,44±0,22 дня.

У большинства (90,00±4,24%, 45 человек) пациенток 4-й группы цикл установился сразу, и лишь у 8,00±3,84% (4 человека) этот процесс занял более 12 мес (см. табл. 1).

Результаты изучения биохимического профиля у пациенток групп обследования представлены в табл. 2, 3. При сравнении показателей между группами обследования

Таблица 3. Показатели биохимического профиля крови на фоне приема пациентками средств ГК

Параметры биохимического профиля крови	3-я группа, этинилэстрадиол + дроспиренон (n=50)				4-я группа, этинилэстрадиол + этоногестрел (n=50)			
	до приема	через 3 мес	через 6 мес	через 9 мес	до приема	через 3 мес	через 6 мес	через 9 мес
Общий белок, г/л	78,0±3,5	70,0±2,5	74,0±3,0	75,0±3,0	70,0±3,1	74,0±2,8	72,0±3,3	74,0±3,0
АЛТ, Ед/л	12,0±2,2	44,0±4,3***	26,0±2,7***	14,0±2,2	18,0±2,3	15,0±2,2	18,0±1,7	12,0±2,0
АСТ, Ед/л	13,0±2,1	30,0±3,3***	21,0±2,2*	14,0±2,2	17,0±2,1	20,0±2,2	11,0±1,5*	15,0±2,1
Общий билирубин, ммоль/л	5,1±1,1	15,0±4,3*	9,2±2,7	4,9±2,2	15,0±3,3	16,0±4,1	15,0±1,7	12,8±2,0
ГГТ, Ед/л	15,0±2,1	28,0±3,6**	15,0±1,6	18,0±1,8	18,0±2,4	23,0±2,1	17,0±1,6	20,0±1,9
ЩФ, Ед/л	50,0±5,0	40,0±5,0	60,0±7,0	50,0±7,0	70,0±7,0	60,0±7,0	60,0±7,0	70,0±7,0
Холестерин, ммоль/л	3,7±0,8	3,6±0,7	3,7±0,7	3,5±0,8	4,1±0,9	4,3±1,0	3,9±0,9	4,0±0,8

кардинальных различий нами выявлено не было ($p>0,05$), что позволило считать их идентичными.

Все пациентки принимали указанные средства ГК 9 мес, в течение которых мы ежеквартально проводили изучение этих же параметров биохимического исследования крови (см. табл. 2, 3).

Как следует из данных табл. 2, у пациенток 1-й группы было отмечено достоверное снижение показателя общего белка крови после 3 мес приема ГК на $10,26\pm3,92\%$ ($p<0,05$). В дальнейшем данные показатели не отличались от исходных значений.

При оценке уровня показателей АЛТ и АСТ как маркеров повреждения гепатоцитов отмечено, что у пациенток 1-й группы после первых 3 мес приема КОК отмечалось увеличение содержания ферментов в крови выше первоначальных данных ($p<0,01$). В течение 6–9 мес данные показатели нормализовались и не отличались от результатов, полученных до начала приема КОК. При использовании критерия χ^2 также отмечены значимое увеличение АЛТ и АСТ у пациенток в первые 3 мес ($p<0,001$) с последующим снижением к 6 мес ($p<0,05$) и выравнивание показателя к 9 мес приема ($p<0,01$).

Уровень общего билирубина у всех пациенток находился в пределах референсных значений, однако оценка показателей с применением критерия χ^2 показала значимое увеличение общего билирубина в первые 3 мес ($p<0,01$).

При оценке уровня показателей АЛТ и АСТ у пациенток 2-й группы было выявлено, что после первых 3 мес приема КОК содержание ферментов в крови увеличивается ($p<0,01$), а затем в течение 6–9 мес показатели нормализуются и не отличаются от полученных до начала приема КОК. При использовании критерия χ^2 была отмечена аналогичная тенденция ($p<0,01$). При использовании критерия χ^2 определено значимое увеличение общего билирубина в первые 3 мес ($p<0,01$).

У пациенток 3-й группы (см. табл. 3) содержание в крови АЛТ и АСТ было увеличено в течение первых 3 мес приема КОК ($p<0,01$), а затем в течение полугода показатели возвращались к исходным. При использовании других методов, в частности критерия χ^2 , также отмечены значимое увеличение концентрации ферментов пациенток в первые 3 мес приема ГК ($p<0,001$) и последующее выравнивание показателя к 9 мес приема ($p<0,01$).

Уровень общего билирубина у пациенток составил в среднем $5,1\pm1,1$ ммоль/л и статистически значимо не изменялся при использовании ГК.

При оценке показателей у пациенток 4-й группы отмечено равномерное и не превышающее нормативы изменение АЛТ и АСТ ($p<0,05$).

Уровень общего билирубина у пациенток находился в пределах референсных значений (до $15,1\pm3,3$ ммоль/л) и статистически значимо не изменялся при использовании ГК.

В целом при сравнении групп обследованных отмечено достоверно более равномерное и не превышающее нормативы изменение показателя АЛТ и АСТ у пациенток

4-й группы по сравнению с пациентками 1-й ($p<0,05$), 2-й ($p<0,01$) и 3-й групп ($p<0,01$).

Изменение уровня ЩФ было незначительным во всех группах ($p<0,05$). В целом после 3 мес использования ГК было отмечено некоторое снижение показателя на 20–30%, особенно у пациенток 1 и 2-й групп.

Уровень холестерина у всех пациенток был в пределах референсных значений и за 9 мес использования ГК практически не изменился.

Индекс атерогенности у обследованных также находился в пределах референсных значений (3,0–3,5), составляя у пациенток 1-й группы $2,40\pm0,12$; у пациенток 2 и 3-й групп – $2,90\pm0,11$ и $2,60\pm0,12$ соответственно, а у пациенток 4-й группы – $2,70\pm0,10$.

Наблюдение за пациентками, использовавшими ГК, показало, что в течение 3 мес у них произошло регулярное восстановление менструального цикла, исчезли симптомы ПМС, дисменореи. Беременностей за указанный период наблюдения не наступило.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что общие тенденции изменения параметров биохимического профиля характеризуются скачком показателей концентрации ряда ферментов, белков и липидов через 3 мес перорального приема средств ГК с последующей нормализацией параметров к 6–9 мес приема. Полученные нами данные свидетельствуют о нецелесообразности прерывания курса гормональных препаратов (так называемый «отдых-перерыв») с дальнейшим возобновлением приема, если женщина не планирует беременность. Прием КОК после перерыва будет приводить, по нашему мнению, к развитию адаптационных изменений заново.

По данным ряда исследователей, при приеме разных видов гормональных контрацептивов возможно изменение показателей печеночного профиля, однако оно не принимает критическое значение и лишней раз опровергает ранее существовавшие предположения, что возникновение некоторых опухолевых образований в печени провоцируется приемом гормональных контрацептивов, что также отмечено в ряде публикаций [6].

Тем не менее в некоторых источниках представляются данные о гепатотоксическом действии ГК, а при заболеваниях ЖКТ изменение данных показателей может привести к ухудшению состояния, в связи с чем необходимо рационально подходить к выбору контрацепции [7, 8].

Следовательно, на основании полученных нами данных использование ВГК не приводит к статистически значимым изменениям ряда биохимических параметров, которые изменяются в первые 3 мес приема КОК. Поэтому использование ВГК является рациональным при наличии у пациенток заболеваний ЖКТ.

Приемлемость любого контрацептива определяется частотой побочных реакций при его применении. В ходе российского исследовательского проекта 78,5% женщин отметили положительное влияние ВГК на сексуальную

жизнь. Важным является отсутствие отрицательного влияния ВГК на микробиоценоз влагалища [9].

Современные гормональные контрацептивы являются наиболее эффективными и безопасными препаратами для предупреждения нежелательной беременности. В последние годы усовершенствованию средств ГК уделяется большое внимание, что связано не только с их эффективностью и безопасностью, но и с терапевтическими и профилактическими эффектами в отношении многих гинекологических заболеваний (ПМС, дисменорея, менометроррагия, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, мастопатия и др.) [10].

Выводы

1. При приеме КОК в первые 3 мес в организме пациенток происходят адаптационные изменения, отражением которых являются статистически значимые колебания ряда параметров биохимического профиля (общий белок крови, билирубин, АЛТ, АСТ, ЦФ).
2. Использование ВГК не приводит к статистически значимым изменениям ряда биохимических параметров крови, которые изменяются в первые 3 мес приема КОК. Поэтому использование ВГК является рациональным при наличии у пациенток заболеваний ЖКТ.
3. Наблюдение за пациентками, использовавшими ГК, показало, что в течение 3 мес у них произошло регулярное восстановление менструального цикла, исчезли симптомы ПМС, дисменореи.
4. У пациенток, имевших в анамнезе патологию ЖКТ и использовавших ВГК, обострения данных заболеваний выявлено не было.

Литература/References

1. Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2014. / Rukovodstvo po kontratseptsii.

- Pod red. V.N.Prilepskoi. 3-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform, 2014. [in Russian]
2. Сорокина А.В. Контрацепция для подростков. Медицинская сестра. 2013; 7: 40–6. / Sorokina A.V. Kontratsepsiia dlia podrostkov. Meditsinskai sestra. 2013; 7: 40–6. [in Russian]
3. Аганезова Н.В., Аганезов С.С. Контроль менструального цикла при использовании комбинированных контрацептивов. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 2: 73–80. / Aganezova N.V., Aganezov S.S. Kontrol' menstrual'nogo tsikla pri ispol'zovanii kombinirovannykh kontratseptivov. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2014; 2: 73–80. [in Russian]
4. Габидуллина Р.И. Коррекция нарушений менструального цикла. Вopr. акушерства и перинатологии. 2014; 4: 58–62. / Gabidullina R.I. Korrektsiia narushenii menstrual'nogo tsikla. Vopr. akusherstva i perinatologii. 2014; 4: 58–62. [in Russian]
5. О побочных действиях оральных контрацептивов. http://www.kistine.ru/aborts/abort_dangeruos_oral_contraception-01.htm / О побочных действиях оральных контрацептивов. http://www.kistine.ru/aborts/abort_dangeruos_oral_contraception-01.htm [in Russian]
6. Скипенко О.Г., Чардаров Н.К., Шатверян Г.А. и др. Фокальная нодулярная гиперплазия печени. Хирургия. 2012; 6: 73–82. / Skipenko O.G., Chardarov N.K., Shatverian G.A. i dr. Fokal'naia noduliarnaia giperplaziia pecheni. Khirurgiia. 2012; 6: 73–82. [in Russian]
7. Костюшина И. Надежный «щит» для печени. Новая аптека. 2008; 8: 30–1. / Kostushina I. Nadezhnyi "shchit" dlia pecheni. Novaia apteka. 2008; 8: 30–1. [in Russian]
8. Салихов И.Г., Зиганшина Л.Е., Шмелева Е.В. Побочные эффекты гормональных контрацептивов. Казанский мед. журн. 2006; 5: 366–9. / Salikhov I.G., Ziganshina L.E., Shmeleva E.V. Pobochnye efekty gormonal'nykh kontratseptivov. Kazanskii med. zhurn. 2006; 5: 366–9. [in Russian]
9. Клиническая гинекология: избранные лекции. Под ред. В.Н.Прилепской. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008. / Klinicheskaiia ginekologiia: izbrannye lektsii. Pod red. V.N.Prilepskoi. 2-e izd. M.: MEDpress-inform, 2008. [in Russian]
10. Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А. Номегэстрола ацетат – новый прогестерон для оральной контрацепции (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (3): 17–22. / Prilepskaia V.N., Mgerian A.N., Mezhevitinova E.A. Nomegestrola atsetat – novyi progesteron dlia oral'noi kontratseptsii (obzor literatury). Gynecology. 2015; 17 (3): 17–22. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Пруд Вероника Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ, врач акушер-гинеколог перинатального центра, отделения планирования семьи ГБУЗ Сахалинская ОКБ. E-mail: prudveronika@mail.ru

Спаечная болезнь органов малого таза: современные возможности профилактики

И.С.Захаров^{✉1}, Г.А.Ушакова¹, Т.Н.Демьянова², С.Н.Болотова², Л.Е.Фетищева², Л.Н.Петрич², Г.Х.Додонова²

¹ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а;

²МБУЗ Городская клиническая больница №3 им. М.А.Подгорбунского. 650000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22

В публикации приводится описание патогенеза, диагностики спаечного процесса органов малого таза у женщин. Затрагивается вопрос применения адъювантных барьерных методов профилактики послеоперационных спаек.

Ключевые слова: спаечный процесс органов малого таза, рассасывающаяся коллагеновая противоспаечная мембрана.

✉isza@mail.ru

Для цитирования: Захаров И.С., Ушакова Г.А., Демьянова Т.Н. и др. Спаечная болезнь органов малого таза: современные возможности профилактики. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 71–73.

Adhesive disease of the pelvic organs: modern prevention opportunities

I.S.Zakharov^{✉1}, G.A.Ushakova¹, T.N.Demyanova², S.N.Bolotova², L.E.Fetischeva², L.N.Petrich², G.H.Dodonova²

¹Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a;

²M.A.Podgorskii City Clinical Hospital №3. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Nikolaia Ostrovskogo, d. 22

The publication describes the pathogenesis, diagnosis of adhesions pelvic organs in women. It raises issues of adjuvant application of barrier methods to prevent post-surgical adhesions.

Key words: adhesions in the pelvic organs, a resorbable collagen membrane against adhesions.

✉isza@mail.ru

For citation: Zakharov I.S., Ushakova G.A., Demyanova T.N. et al. Adhesive disease of the pelvic organs: modern prevention opportunities. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 71–73.

В практической деятельности акушер-гинеколог нередко сталкивается с пациентками, имеющими спаечный процесс органов малого таза. Несмотря на внедрение современных хирургических технологий, спаечная болезнь является достаточно распространенным гинекологическим осложнением [1]. Данная патология характеризуется наличием тяжелей, сращений, пленок, в результате чего возникают функциональные нарушения вовлеченных органов [2, 3]. Спайки представлены совокупностью коллагеновых волокон и фибрина. Существует несколько классификаций спаечной болезни. Так, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра имеется рубрика тазовых перитонеальных спаек у женщин (N 73.6). Существует классификация по степени выраженности спаечного процесса [4]: I стадия – одиночные тонкие спайки; II стадия – плотные спайки, которые занимают менее 1/2 поверхности яичника; III стадия – многочисленные плотные спайки, которые занимают свыше 1/2 поверхности яичника; IV стадия – плотные пластинчатые спайки, которые занимают всю поверхность яичника.

Существует классификация Американского общества фертильности (AFS-R, 1988), которая основана на балльной оценке, учитывающей распространенность, локализацию спаек, их характер, облитерацию маточных труб. Вовлечение в процесс менее чем 1/3 маточной трубы либо яичника оценивается от 1 до 4 баллов, до 2/3 – 2–8 баллов и более 2/3 поверхности органа – 4–16 баллов. При этом полное нарушение проходимости маточных труб оценивается в 16 баллов. В зависимости от рассчитанной балльной оценки выделяется 4 степени: минимальная степень – 0–5, средняя степень – 6–10, умеренная степень – 11–20 и тяжелая – 21 балл и более. Важной особенностью данной классификации являются ее прогностические способности в отношении вероятности наступления спонтанной беременности [5].

К факторам, влияющим на формирование спаечного процесса, относятся инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, значимое место в этиологии которых занимают хламидийная, гонококковая и микоплазменная инфекции [6].

У лиц, перенесших воспалительные заболевания органов малого таза, спаечный процесс отмечается в 43–78% случа-

ев, даже при отсутствии оперативных вмешательств [7]. По мнению ряда авторов, течение хламидийной инфекции сопровождается агрессивным ответом на хламидийный белок теплового шока, что способствует возникновению аутоиммунных реакций, приводящих к системным поражениям [8], формируя спаечный процесс, приводящий к трубно-перитонеальному бесплодию. Распространенность урогенитального хламидиоза в России, по данным 2013 г., составляет 90 на 100 тыс. населения [9]. Наряду с указанными возбудителями к спайкообразованию могут привести неспецифические инфекционные агенты. Другой распространенной причиной спаечной болезни является эндометриоз. По данным литературы, у большинства пациенток с эндометриозом отмечаются перитонеальные спайки [10–12].

Помимо воспалительных заболеваний и эндометриозной болезни значимую роль в образовании спаек играют оперативные вмешательства. Согласно существующим публикациям около 70–90% женщин, которым было проведено оперативное лечение, имеют спаечный процесс [13–15]. Важен тот факт, что, по данным проведенных исследований, ушивание брюшины увеличивает образование спаек [16].

Несмотря на многофакторность, патогенез спаечного процесса является универсальным независимо от этиологии, основным звеном его считается повреждение брюшины, возникающее вследствие какого-либо воздействия [17, 18]. Травма приводит к перитонеальному дефекту, вследствие чего повышается сосудистая проницаемость, возникают ишемия, нарушение фибринолиза. Формируется ангиогенный, пролиферативный и иннервационный стресс, увеличивается прооксидантная активность, повышается активность фибробластов. Фибробласты, в свою очередь, усиливают коллагеногенез [19, 20]. Имеется длинный список факторов неоангиогенеза: инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, окись азота, ангиогенин, эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста и др. [21, 22]. Важную роль в патогенезе играют цитокины [23]. Описана генетическая предрасположенность к увеличению риска спайкообразования. Так, у женщин с наличием спаечного процесса в 3,5 раза чаще среднепопуляционного выявлялся генотип P-A2 гена GP IIIa [24].

Существует несколько фаз спайкообразования: реактивная, длящаяся несколько часов; экссудативная – сопровождающаяся повышенной проницаемостью сосудов, проникновением в брюшную полость агентов воспаления (по длительности данная фаза протекает от 1 до 3 сут); фаза адгезии характеризуется отложением фибрина на поверхность органов брюшной полости и активной дифференцировкой фибробластов, продуцирующих коллагеновые волокна; в следующей фазе, длящейся до 2 нед, образуются рыхлые спайки и начинается ангиогенез, после чего наступает фаза зрелых сращений с образованием плотных спаек [25]. Кроме того, по мнению ряда авторов, есть два механизма формирования спаечного процесса: спайки, которые образовались на месте, где их раньше не было, – *de novo*; повторные спайки – *adhesion reformation* [1].

В клинической картине данного осложнения ведущее место занимает синдром тазовых болей [26]. У женщин также отмечаются диспареуния, вторичная дисменорея. В тяжелых случаях спаечная болезнь может приводить к кишечной непроходимости. Следствием спаечного процесса у женщин репродуктивного возраста очень часто бывает трубно-перитонеальное бесплодие. Образование спаек способствует нарушению захвата и транспортировки яйцеклетки по маточной трубе [7]. Спаечный процесс отмечается у 15–20% женщин с бесплодием [27]. В свою очередь проведенное оперативное лечение, включающее адгезиолиз, значительно повышает вероятность наступления беременности [28].

С целью диагностики спаечной болезни малого таза применяется ультразвуковой метод исследования [5]. При проведении ультразвукового исследования органов малого таза оцениваются взаиморасположение органов, их подвижность. Изучается амплитуда скольжения, а также непрерывность эхоплотной дорожки. Амплитуда скольжения оценивается при дыхательных движениях пациентки либо при мануальной компрессии брюшной стенки. Снижение данного ультразвукового признака менее чем на 1 см является свидетельством спаек. К дополнительным критериям относятся «размытость» контуров яичника; фиксация яичника с маткой, которая сохраняется при пальпации; увеличение расстояния от датчика до яичника более 11 мм. Косвенным признаком могут быть «жидкостные образования» органов малого таза. Последнее время в неинвазивной диагностике используется магнитно-резонансная томография, информативность которой достигает 87,2–92,5%. В то же время «золотым стандартом» в диагностике спаечного процесса является метод контрольной (динамической) лапароскопии – *second-look*, позволяющий визуально с высокой степенью информативности оценить распространенность и характер спаек [14].

В профилактике спайкообразования используются адъювантная терапия и противоспаечные барьеры. Учитывая указанные механизмы формирования спаек, стратегия профилактики должна включать: уменьшение поверхности травматизации брюшины, снижение активности воспалительного процесса, интенсивности отложения фибрина на поверхности органов брюшной полости и создание барьера между серозными поверхностями [29].

Глюкокортикоидная, антигистаминная, нестероидная противовоспалительная терапия не продемонстрировала значимого эффекта в профилактике формирования спаек.

Среди медикаментозных препаратов в снижении вероятности образования спаечного процесса нашли применение агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона [30]. Особенно эффективным оказалось использование данной группы препаратов при оперативном лечении пациенток с миомой тела матки и эндометриозом. Действие агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона связано с подавлением эстрогензависимых модуляторов и факторов роста, ингибитора активации плазминогена, уровня продуктов

деградации фибрина, снижением выработки факторов воспаления, что уменьшает риск формирования спаек.

Рассасывающаяся коллагеновая противоспаечная мембрана – ренатурированный лошадиный коллаген I типа, обладающий низкой антигенностью и иммуногенностью [31]. Помимо зарубежных существуют отечественные публикации, обобщающие ее использование при операциях на органах брюшной полости и малого таза [32], в которых были продемонстрированы ее эффективность и безопасность.

Рассасывающаяся коллагеновая противоспаечная мембрана служит в качестве разделяющего барьера соприкасающихся поверхностей органов и тканей, где существует вероятность развития спаечного процесса, и может использоваться как при лапаротомных, так и лапароскопических оперативных вмешательствах – мембрана легко вводится через троакар. Коллаген способствует лучшему гемостазу, ранозаживлению и, как следствие, профилактике образования спаек [33, 34]. Противоспаечный барьер адаптируется к конфигурации органа, при этом отсутствует необходимость дополнительной фиксации к органу шовным материалом. Среднее время укладки мембраны – 3 мин. Не следует локализовывать материал в области операционного шва. Период восстановления послеоперационной функциональной способности кишечника у пациенток с интраоперационным использованием мембраны сопоставим с лицами, у которых барьер не применялся. Биотрансформация мембраны происходит в течение 3–5 нед, в результате чего нет необходимости выполнения повторного вмешательства с целью ее удаления.

Литература/References

1. Адамян Л.В., Козаченко А.В., Кондратович Л.М. Спаечный процесс в брюшной полости: история изучения, классификация, патогенез (обзор литературы). Пробл. репродукции. 2013; 6: 7–13. / Adamian L.V., Kozachenko A.V., Kondratovich L.M. Spaechnyi protsess v briushnoi polosti: istoriia izucheniia, klassifikatsiia, patogeneiz (obzor literatury). Probl. reproduktcii. 2013; 6: 7–13. [in Russian]
2. Михин И.В., Бебуришвили А.Г., Гушут А.В. Диагностика болевых форм спаечной болезни брюшной полости. Вестн. Волгоградского ГМУ. 2010; 1: 106–10. / Mikhin I.V., Beburishvili A.G., Gushul A.V. Diagnostika bolevykh form spaechnoi bolezni briushnoi polosti. Vestn. Volgogradskogo GМУ. 2010; 1: 106–10. [in Russian]
3. Grafen FC, Neuhaus V, Schöb O, Turina M. Management of acute small bowel obstruction from intestinal adhesions: indications for laparoscopic surgery in a community teaching hospital. Langenbeck's Arch Surg 2010; 395 (1): 57–63.
4. Savvas V, Straub EM. Klassifikation der peritonealen Adhäsionen nach kliniken und pathologisch-anatomischen kriterien: eine vergleichender tierexperimentelle und klinische Untersuchung. Med Diss (Berlin) 1988.
5. Беженарь В.Ф., Айламазян Э.К., Байлюк Е.Н., Цыпурдеева А.А. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования при операциях на органах малого таза. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011; 2: 90–100. / Bezhenar' V.F., Ailamazian E.K., Bailiuk E.N., Tsyurdeeva A.A. Etiologiya, patogenez i profilaktika spaikoobrazovaniia pri operatsiiakh na organakh malogo taza. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2011; 2: 90–100. [in Russian]
6. Федоренко И.И., Фадеев М.Ю. Роль хламидийной инфекции в развитии трубно-перитонеального фактора бесплодия. Верхневолжский мед. журн. 2012; 10 (3): 33–5. / Fedorenko I.I., Fadeev M.Iu. Rol' khlamidinoi infektsii v razvitiitubno-peritoneal'nogo faktora besplodiia. Verkhnevolzhskii med. zhurn. 2012; 10 (3): 33–5. [in Russian]
7. Минаева Е.А. Интраоперационный метод лечения и профилактики спаечной болезни малого таза у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2015. / Minaeva E.A. Intraoperatsionnyi metod lecheniia i profilaktiki spaechnoi bolezni malogo taza u patsientok s trubno-peritoneal'nyim besplodiem. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2015. [in Russian]
8. Кисина В.И., Колиева Г.Л. Урогенитальный хламидиоз. Гинекология. 2003; 5 (2). / Kisina V.I., Kolieva G.L. Urogenital'nyi khlamidioz. Gynecology. 2003; 5 (2). [in Russian]
9. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Репродуктивное здоровье и хламидийная инфекция (клиническая лекция). Гинекология. 2013; 15 (1): 4–7. / Prilepskaia V.N.,

- Dovletkhanova E.R. Reproduktivnoe zdorov'e i khlamidiinaia infektsiia (klinicheskaia lektsiia). Gynecology. 2013; 15 (1): 4–7. [in Russian]
10. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. Изд. 2-е. М.: Медицина, 2006. / Adamian L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriozy. Rukovodstvo dlia vrachei. Izd. 2-e. M.: Meditsina, 2006. [in Russian]
 11. Червоная И.Ю. Метод комплексной терапии в восстановлении репродуктивной функции у женщин с бесплодием на фоне аденомиоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2012. / Chervonnaia I.Yu. Metod kompleksnoi terapii v vosstanovlenii reproduktivnoi funktsii u zhenshchin s besplodiem na fone adenomioza. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2012. [in Russian]
 12. Павлов Р.В., Пыдра А.Р. Состояние иммунной системы перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом, осложненным спаечным процессом малого таза. Астрахан. мед. журн. 2012; 7 (2): 79–82. / Pavlov R.V., Pydra A.R. Sostoianie immunnnoi sistemy peritoneal'noi zhidkosti bol'nykh naruzhnym genital'nym endometriozom, oslozhnennym spaechnym protsessom malogo taza. Astrakhan. med. zhurn. 2012; 7 (2): 79–82. [in Russian]
 13. Литвак О.Г. Прогнозирование исхода лапароскопической коррекции трубно-перитонеального бесплодия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. / Litvak O.G. Prognozirovaniye iskhoda laparoskopicheskoi korrektsii trubno-peritoneal'nogo besplodiia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2001. [in Russian]
 14. Майлова К.С. Факторы риска и профилактика спаечного процесса при лапароскопии в гинекологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. / Mailova K.S. Faktory riska i profilaktika spaechnogo protsessa pri laparoskopii v ginekologii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2012. [in Russian]
 15. Мацынин А.Н., Шаганов П.Ф., Гребельная Н.В. Структура причин спаечного процесса органов малого таза при гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста. Медико-социальные проблемы сим. 2014; 19 (4): 40–3. / Matsynin A.N., Shaganov P.F., Grebel'naya N.V. Struktura prichin spaechnogo protsessa organov malogo taza pri ginekologicheskoi patologii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Mediko-sotsial'ni problemi sim'i. 2014; 19 (4): 40–3. [in Russian]
 16. Duffy DM, di Zerega G S. Is peritoneal closure necessary? Obstet Gynecol Surv 1994; 49: 817–22.
 17. Кулаков В.И., Адамьян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки (этиология, патогенез, профилактика). М.: Медицина, 1998. / Kulakov V.I., Adamian L.V., Mynbaev O.A. Posleoperatsionnye spaiki (etiologiya, patogenez, profilaktika). M.: Meditsina, 1998. [in Russian]
 18. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А., Гаспаров А.С. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза. Проблемы репродукции. 2011; 4: 10–8. / Burlev V.A., Dubinskaia E.D., Iliasova N.A., Gasparov A.S. Angiogenez i proliferatsiia v spaikakh briushiny malogo taza u bol'nykh s peritoneal'noi formoi endometrioza. Problemy reproduktivnoi funktsii. 2011; 4: 10–8. [in Russian]
 19. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А., Гаспаров А.С. Воспалительно-ангиогенный стресс: молекулярная и биологическая характеристика спаек малого таза. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10 (3): 64–71. / Burlev V.A., Dubinskaia E.D., Iliasova N.A., Gasparov A.S. Vospalitel'no-angiogennyi stress: molekuliarnaia i biologicheskaya kharakteristika spaek malogo taza. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2011; 10 (3): 64–71. [in Russian]
 20. Awonuga AO, Belotte J, Abuanzeh S et al. Advances in the Pathogenesis of Adhesion Development: The Role of Oxidative Stress. Reprod Sci 2014; 21 (7): 823–36.
 21. Freedman SB, Isner JM. Therapeutic Angiogenesis for Coronary Artery Disease. Review. Ann Intern Med 2002; 132: 54–71.
 22. Isner JM, Vale P, Losordo DV. Angiogenesis and cardiovascular disease. Dialog Cardiovasc Med 2001; 6: 3.
 23. Аксененко В.А. Состояние репродуктивного здоровья и профилактика рецидивов у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. / Aksenenko V. A. Sostoianie reproduktivnogo zdorov'ia i profilaktika retsidivov u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniiami pridatkov matki. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2001. [in Russian]
 24. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Gasparov A.S., Dubinskaia E.D. Tazovye peritoneal'nye spaiki: etiologiya, patogenez, diagnostika, profilaktika. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
 25. Спаечная болезнь. Спаечная кишечная непроходимость. Патогенез, диагностика, тактика, лечение, профилактика: методические рекомендации. Сост. П.В.Горелик, И.Я.Махшанов. Гродно: Гродн. гос. мед. ин-т, 2000. / Spaechnaia bolezn'. Spaechnaia kishhechnaia neprokhodimost'. Patogenez, diagnostika, taktika, lechenie, profilaktika: metodicheskie rekomendatsii. Sost. P.V.Gorelik, I.Ya.Makshanov. Grodno: Grodn. gos. med. in-t, 2000. [in Russian]
 26. Женчевский Р.А. Спаечная болезнь. М.: Медицина, 1989. / Zhenchevskii R.A. Spaechnaia bolezn'. M.: Meditsina, 1989. [in Russian]
 27. Luijendijk RW, de Lange DCD, Wauters CCA. Foreign material in postoperative adhesions. Ann Surg 1996; 223: 242–8.
 28. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM. Peritoneal adhesions: ethiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. Dig Surg 2001; 18: 260–73.
 29. Pijman BM, Dorri PY, Brommer E. Clinical evaluation adhesion prevention gel for the reduction of adhesion following peritoneal cavity surgery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994; 53 (3): 155–63.
 30. Schindler AE. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of postoperative adhesions: an overview. Gynec Endocrinol 2004; 19 (1): 51–5.
 31. Lynn AK, Yannas IV, Bonfield W. Antigenicity and immunogenicity of collagen. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2004; 71 (2): 343–54.
 32. Силуянов С.В., Алиев С.Р. Первый опыт применения противоспаечной коллагеновой мембраны при операциях на органах брюшной полости и малого таза. Рус. мед. журн. 2015; 13: 789. / Siluanov S.V., Aliev S.R. Pervyi opyt primeneniia protivospaechnoi kollagenovoi membrany pri operatsiakh na organakh briushnoi polosti i malogo taza. Rus. med. zhurn. 2015; 13: 789. [in Russian]
 33. Farndale RW, Sixma JJ, Barnes MJ, de Groot PG. The role of collagen in thrombosis and hemostasis. J Thromb Haemost 2004; 2 (4): 561–73.
 34. Koc O, Duran B, Topcuoglu A et al. Intraperitoneal administration of single dose type I collagen or low dose melatonin to prevent intraperitoneal adhesion formation: a comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 145 (2): 209–13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаров Игорь Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: isza@mail.ru.

Ушакова Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ

Демьянова Тамара Николаевна – зав. отд-нием гинекологии МБУЗ ГКБ №3 им. М.А.Подгорбунского

Болотова Светлана Николаевна – врач отд-ния гинекологии МБУЗ ГКБ №3 им. М.А.Подгорбунского

Фетищева Лариса Егоровна – врач отд-ния гинекологии МБУЗ ГКБ №3 им. М.А.Подгорбунского

Петрич Любовь Никитична – врач отд-ния гинекологии МБУЗ ГКБ №3 им. М.А.Подгорбунского

Додонов Гульнара Хайруловна – врач отд-ния гинекологии МБУЗ ГКБ №3 им. М.А.Подгорбунского

Боль в молочной железе: дифференцированный подход к ведению пациенток

С.А.Леваков, Е.И.Боровкова✉

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Боль и нагрубание молочных желез (мастодиния) встречаются у 50% женщин репродуктивного возраста и 5% пациенток в пери- и постменопаузе. Боли могут носить циклический или нециклический характер. Циклические боли связаны с гормональными изменениями, обычно двусторонние, наиболее выражены в верхнем наружном квадранте груди. Нециклические боли чаще бывают односторонними. Причиной их возникновения могут быть протоковая эктазия, мастит, воспалительный рак молочной железы, гнойный гидраденит, экстрамаммарные причины. Методами диагностики причин мастодинии являются физикальное обследование, ультразвуковое исследование и маммография. Терапия включает коррекцию образа жизни, гормональные и негормональные средства.

Ключевые слова: мастодиния, масталгия, мастопатия, маммография, даназол, нестероидные противовоспалительные препараты.

✉katyanikitina@mail.ru

Для цитирования: Леваков С.А., Боровкова Е.И. Боль в молочной железе: дифференцированный подход к ведению пациенток. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 74–76.

The modern concept of mastodynia

S.A.Levakov, E.I.Borovkova✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Mastodynia is a condition characterized by painful sensations in the breasts. It is diagnosed in middle-aged women in the reproductive 50%, while in the older age group it is significantly lower – 5%. Pain in the breast may be cyclic and non-cyclic in nature. Cyclical is associated with the hormonal changes of the menstrual cycle, bilateral, more pronounced in the upper outer quadrant of the breast. Non-cyclic is permanent or intermittent in nature, one-way. Their cause is stretching in the Cooper ligaments, smoking, ductal ectasia, mastitis, an inflammatory cancer, pregnancy, thrombosis, trauma, cysts, previous breast surgery and the use of drugs. Diagnosis mastalgia includes patient survey, physical examination, ultrasound scan, and mammography. Treatment consists in the normalization of diet, and symptomatic medication.

Key words: mastodynia, mastalgia, mammography, danazol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

✉katyanikitina@mail.ru

For citation: Levakov S.A., Borovkova E.I. The modern concept of mastodynia. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 74–76.

Боль в молочной железе (масталгия, мастодиния) является достаточно распространенной жалобой и встречается преимущественно у женщин. Появление боли всегда требует проведения дифференциального поиска, так как может носить физиологический характер, связанный с гормональными колебаниями, или быть симптомом патологического процесса [1].

Распространенность мастодинии имеет обратную корреляцию с возрастом пациенток. В старшей возрастной группе частота ее составляет 5% и преимущественно связана с патологическим процессом [2]. В группе женщин среднего репродуктивного возраста частота масталгий достигает 51,5% [3].

Этиология

Боли в молочных железах могут носить циклический (2/3) или нециклический (1/3) характер [4]. Циклические боли обычно связаны с гормональными изменениями менструального цикла, появляясь за неделю до начала менструации. Боли обычно двусторонние, наиболее выражены в верхнем наружном квадранте груди. Нециклические боли обычно связаны с грудиной или грудной стенкой и носят или постоянный, или перемежающийся характер.

Циклические боли в груди

Незначительный дискомфорт в области молочных желез, который появляется накануне менструации, является допустимой нормой. Боль начинается в конце лютеиновой фазы и исчезает с наступлением менструации, бывает двусторонней и носит диффузный характер. Циклический дискомфорт вызван гормональными изменениями, связанными с овуляцией, на фоне которых возрастает пролиферация железистой ткани и протоковых элементов (дей-

ствие эстрогенов), стромы (действие прогестерона) и/или стимуляция протоковой секреции (действие пролактина). Циклические боли также могут быть связаны с фармакологическими гормональными препаратами (менопаузальная гормональная терапия, комбинированные оральные контрацептивы) [5, 6].

Нециклические боли в молочных железах

Нециклические боли не связаны с менструальным циклом и чаще бывают односторонними. Возможные причины возникновения нециклической мастодинии:

- Большие размеры молочных желез. Боль развивается из-за растяжения связок Купера.
- Рацион питания и образ жизни. Контролируемые исследования не выявили влияния кофеина на развитие фиброзно-кистозных изменений в молочных железах и на выраженность мастодинии [7, 8]. Курение может усиливать болевые ощущения в молочных железах за счет повышения уровня адреналина [9–11].
- Менопаузальная гормональная терапия. Примерно 1/3 женщин, получающих гормональную терапию, в той или иной степени отмечают нециклические боли в молочных железах [12–14].
- Протоковая эктазия – характеризуется расширением субареолярных протоков вследствие их асептического воспаления. Протоковая эктазия может проявляться лихорадкой, острой локальной болью или болезненностью, выделениями из соска [15].
- Мастит – развивается в результате закупорки протоков и бактериального поражения ткани (преимущественно золотистым стафилококком или эпидермальным стрептококком). Пораженная область становится диффузно болезненной, опухшей и красной. Мастит чаще развивается

после родов на фоне лактации и нарушения оттока молока.

- Воспалительный рак молочной железы. Заболевание проявляется быстрым увеличением размеров железы, болью, покраснением.
- Гнойный гидраденит – воспаление апокриновых потовых желез, проявляющееся локальным покраснением и болью.
- Другие причины: беременность, тромбоз, травмы, кисты, предшествующие операции на молочной железе и применение лекарственных препаратов (гормоны, антидепрессанты, сердечно-сосудистые средства, антибиотики) [16].
- Экстрамаммарная боль. У многих пациентов, обратившихся с жалобой на масталгию, источник боли находится за пределами молочной железы (боль в грудной клетке, позвоночнике, травма или рубцы от биопсии, заболевания желчных путей, легких, пищевода или кардии, межреберная невралгия). Боль в грудной стенке может быть связана с перерастяжением большой грудной мышцы, остеохондрозом (синдром Титце) и шейным артритом, которые обычно вызывают двусторонний парастернальный дискомфорт. Местное тепло и анальгетики могут уменьшить боль, но большинство женщин не нуждаются в терапии помимо заверения в том, что источником боли являются мышцы или суставы [17].

Важным этапом диагностики причин мастодинии является опрос пациентки. Необходимо уточнить локализацию боли, двустороннее или одностороннее расположение, связь с приемом лекарственных средств, родами или менструальным циклом, время начала боли (связь с травмой, интенсивными физическими упражнениями, стрессом), наличие местных симптомов (эритема, язва), есть ли параллельно заболевания шеи, спины или плеча.

Физикальное обследование

Ключевым моментом обследования является исключение признаков злокачественного новообразования молочной железы (уплотнение, изменения кожи, кровянистые выделения из соска). Пальпация железы проводится во всех 4 квадрантах, субареолярной области, подмышечных, надключичных и подключичных зонах в положении пациентки лежа и сидя, с положением рук женщины на бедрах и затем над головой. Экспертиза включает обязательную оценку изменений кожи, отмечаются симметрия и контур груди, положение сосков, наличие рубцов, втяжений и неровностей кожи, отека или эритемы, изъязвления или корочки на соске и изменения

цвета кожи. Пальпируются подмышечные, надключичные или подключичные лимфатические узлы, оценивается наличие выделений из сосков [18–20]. Обязательным является проведение ультразвукового сканирования и маммографии, а в ряде случаев – прицельной биопсии [21, 22].

Лечение

После получения нормальных показателей клинических и лабораторных исследований простые заверения в том, что у пациентки нет рака молочной железы, обеспечивают достаточное облегчение для большинства женщин [16].

Роль диеты и образа жизни

Большинство рекомендаций не основывается на доказательной базе, а эффект от их применения отнесен к разряду плацебо. Однако в ряде об-

сервационных исследований была доказана эффективность диет с высоким содержанием сложных углеводов и уменьшением количества жиров [16, 23, 24]. Отказ от кофеина оказался неэффективным по данным контролируемых исследований [7–9]. Неубедительны также доказательства роли витамина E [25] и масла эвентеры [26] в уменьшении боли.

Симптоматическое лечение

- Поддержка одеждой. Использование поддерживающего бюстгалтера на косточках приводит к снижению масталгии у женщин с большими размерами и отвислой грудью [27]. Кроме того, использование спортивного бюстгалтера во время тренировки снижает боль, связанную с грудными мышцами [28, 29].
- Компрессы. Некоторые женщины получают облегчение от примене-

ния теплых компрессов или пакетов со льдом или массажа. Пакеты со льдом рекомендуются при обструктивной фазе послеродового мастита.

Медикаментозная терапия

Ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) эффективны для облегчения масталгии [16]. Местное применение НПВП (диклофенак) также эффективно и одобрено Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration, FDA) [30–32]. В случае возникновения боли на фоне применения менопаузальной гормональной терапии необходимо пересмотреть показания к ее продолжению [33]. При возникновении болей на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов следует перейти на препараты с меньшим содержанием эстрогенов. Оральные контрацептивы могут снизить выраженность боли, чувство тяжести и продолжительность болевого синдрома у женщин с циклической мастодинией [34, 35]. Использование прогестагенов позволяет уменьшить выраженность боли при их циклическом применении [36, 37].

Единственным препаратом, одобренным FDA для лечения масталгии, является даназол. [38–40]. При наличии выраженного болевого синдрома может быть назначен тамоксифен 10 мг [41]. Однако выраженность побочных эффектов ограничивает использование данных препаратов.

Другие лекарственные средства, оказывающие влияние на продукцию эстрогенов и секрецию пролактина, не показали значимой эффективности по сравнению с выраженностью побочных эффектов [42, 43].

Прогноз

При циклическом характере болей у 20–50% пациенток происходит их самостоятельное прекращение [44–46]. В ряде случаев регресс мастодинии может быть связан с гормонально-опосредованными событиями, такими как беременность или менопауза [44].

Ассоциация мастодинии с раком молочной железы крайне низка и находится в пределах от 0,5 до 3,3% [16, 22, 47–50]. Боль в груди может возникнуть во время манифестации рака груди, хотя обычно связана с наличием смежных доброкачественных, кистозных изменений молочной железы [47].

Литература/References

- Ader DN, Shriver CD. Cyclical mastalgia: prevalence and impact in an outpatient breast clinic sample. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 466.
- Seltzer MH. Breast complaints, biopsies, and cancer correlated with age in 10,000 consecutive new surgical referrals. *Breast J* 2004; 10: 111.
- Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J* 2014; 20: 508.
- Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE. The long-term course of mastalgia. *J R Soc Med* 1998; 91: 462.
- Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 126.
- Ader DN, South-Paul J, Adera T, Deuster PA. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22: 71.
- Levinson W, Dunn PM. Nonassociation of caffeine and fibrocystic breast disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1773.
- Jacobson MF, Liebman BF. Caffeine and benign breast disease. *JAMA* 1986; 255: 1438.
- Heyden S, Muhlbaier LH. Prospective study of "fibrocystic breast disease" and caffeine consumption. *Surgery* 1984; 96: 479.
- Minton JP, Foecking MK, Webster DJ, Matthews RH. Caffeine, cyclic nucleotides, and breast disease. *Surgery* 1979; 86: 105.
- Abraham GE. Nutritional factors in the etiology of the premenstrual tension syndromes. *J Reprod Med* 1983; 28: 446.
- Archer DR, Fischer LA, Rich D et al. Estracev Premarin for treatment of menopausal symptoms: dosage comparison study. *Advances in Therapy* 1992; 9: 21.
- Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB et al. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychother Psychosom* 1998; 67: 259.
- Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982.
- Peters F, Diemer P, Mecks O, Behnken LJ. Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 54.
- Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 353.
- Morley JE, Dawson M, Hodgkinson H, Kalk WJ. Galactorrhea and hyperprolactinemia associated with chest wall injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 931.
- Love SM, Gelman RS, Silen W. Sounding board. Fibrocystic "disease" of the breast – a nondisease? *N Engl J Med* 1982; 307: 1010.
- Devitt JE. Abandoning fibrocystic disease of the breast: timely end of an era. *CMAJ* 1986; 134: 217.
- Hutter RV. Goodbye to "fibrocystic disease". *N Engl J Med* 1985; 312: 179.
- Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician* 2000; 61: 2371.
- Leddy R, Irshad A, Zerwas E et al. Role of breast ultrasound and mammography in evaluating patients presenting with focal breast pain in the absence of a palpable lump. *Breast J* 2013; 19: 582.
- Boyd NF, McGuire V, Shannon P et al. Effect of a low-fat high-carbohydrate diet on symptoms of cyclical mastopathy. *Lancet* 1988; 2: 128.
- Goodwin PJ, Miller A, Del Giudice ME et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and dietary fat intake in women with cyclic mastopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 430.
- Ernst VL, Goodson WH 3rd, Hunt TK et al. Vitamin E and benign breast "disease": a double-blind, randomized clinical trial. *Surgery* 1985; 97: 490.
- Blommers J, de Lange-De Klerk ES, Kuik DJ et al. Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1389.
- Wilson MC, Sellwood RA. Therapeutic value of a supporting brassiere in mastodynia. *Br Med J* 1976; 2: 90.
- Hadi MS. Sports Brassiere: Is It a Solution for Mastalgia? *Breast J* 2000; 6: 407.
- Mason BR, Page KA, Fallon K. An analysis of movement and discomfort of the female breast during exercise and the effects of breast support in three cases. *J Sci Med Sport* 1999; 2: 134.
- Colak T, Ipek T, Kanik A et al. Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 525.
- Diclofenac gel for osteoarthritis. *Med Lett Drugs Ther* 2008; 50: 31.
- A diclofenac patch (Flector) for pain. *Med Lett Drugs Ther* 2008; 50: 1.
- Dixon JM. Hormone replacement therapy and the breast. *BMJ* 2001; 323: 1381.
- Graham CA, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res* 1992; 36: 257.
- Bancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of premenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms. *J Psychosom Res* 1993; 37: 195.
- Euhus DM, Uyehara C. Influence of parenteral progesterones on the prevalence and severity of mastalgia in premenopausal women: a multi-institutional cross-sectional study. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 596.
- Uzan S, Denis C, Pomi V, Varin C. Double-blind trial of promegestone (R 5020) and lynestrenol in the treatment of benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43: 219.
- O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 18.
- Gateley CA, Miers M, Mansel RE, Hughes LE. Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff Mastalgia Clinic. *J R Soc Med* 1992; 85: 12.
- Srivastava A, Mansel RE, Arvind N et al. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast* 2007; 16: 503.
- Fentiman IS, Caleffi M, Hamed H, Chaudary MA. Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial. *Br J Surg* 1988; 75: 845.
- Parlati E, Polinari U, Salvi G et al. Bromocriptine for treatment of benign breast disease. A double-blind clinical trial versus placebo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 483.
- Sismondi P, Biglia N, Gai M, Defabiani E. GnRH analogs in benign breast disease and breast cancer chemoprevention. A challenge for the year 2000. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; 15: 108.
- Wiseley JR, Kumar S, Mansel RE et al. Natural history of breast pain. *Lancet* 1983; 2: 672.
- Kumar S, Mansel RE, Scanlon MF et al. Altered responses of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion to thyrotrophin releasing hormone/gonadotrophin releasing hormone stimulation in cyclical mastalgia. *Br J Surg* 1984; 71: 870.
- Gateley CA, Mansel RE. Management of the painful and nodular breast. *Br Med Bull* 1991; 47: 284.
- Duijm LE, Guit GL, Hendriks JH et al. Value of breast imaging in women with painful breasts: observational follow up study. *BMJ* 1998; 317: 1492.
- Goodwin PJ, DeBoer G, Clark RM et al. Cyclical mastopathy and premenopausal breast cancer risk. Results of a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 33: 63.
- Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R et al. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women. *Br J Cancer* 1992; 65: 945.
- Aiello EJ, Buist DS, White E et al. Rate of breast cancer diagnoses among postmenopausal women with self-reported breast symptoms. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 408.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леваков Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: katiyanikitina@mail.ru

Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противоспаечной активности

И.А.Лапина^{✉1}, Л.А.Озолина¹, Ю.Э.Доброхотова¹, Н.И.Насырова^{1,2}, Л.И.Патрушев³, М.В.Гаврилов^{1,4}

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ФБУ Центральная клиническая больница гражданской авиации. 125367, Россия, Москва, Ивановское ш., д. 7;

³ФГБУН Институт биорганической химии им. акад. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН. 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10;

⁴Клиническая больница №1 Медси. 143442, Россия, п. Отрадное, Пятницкое ш., 6-й км

Актуальность. Поиск оптимальной тактики ведения пациенток с эндометриозом остается одной из актуальнейших задач современной гинекологии. Основа успеха в терапии этого заболевания – грамотно подобранный лечебный комплекс, включающий хирургическую тактику, гормональную терапию, средства противоспаечной активности.

Материалы и методы. В ходе проспективного исследования проведены комплексное обследование и лечение 126 пациенток с эндометриозом.

Выводы. Невозможно недооценить роль малоинвазивного эндоскопического лечения и барьерных адъювантов, тем не менее применение фармакологических, этиологически обоснованных средств, в том числе ферментного препарата Лонгидазы®, – важное звено комплексной терапии эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, спаечный процесс, Лонгидазы.

✉ doclapina@mail.ru

Для цитирования: Лапина И.А., Озолина Л.А., Доброхотова Ю.Э. и др. Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противоспаечной активности. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 77–81.

The treatment of endometriosis. Pharmacological aspects of anti-adhesive activity

I.A.Lapina^{✉1}, L.A.Ozoliny¹, Yu.E.Dobrokhotova¹, N.I.Nasyrova^{1,2}, L.I.Patrushev³, M.V.Gavrilov^{1,4}

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Central Clinical Hospital of Civil Aviation. 125367, Russian Federation, Moscow, Ivan'kovskoe sh., d. 7;

³M.M.Shemiakin and Y.A.Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 16/10;

⁴Clinical Hospital Medsi. 143442, Russian Federation, p. Otradnoye, Piatnitskoe sh., 6-i km

Relevance. The search for optimal tactics of patients with endometriosis is one of the most urgent problems of modern gynecology. The basis of success in the treatment of this disease – well-chosen medical complex, including surgical approach, hormone therapy, means protivospaechnoy activity.

Materials and methods. In a prospective study conducted a comprehensive examination and treatment of 126 patients with endometriosis.

Conclusions. It is impossible to underestimate the contribution of minimally invasive endoscopic treatment and barrier adjuvants, however the use of pharmacological, etiology-based tools, including the enzyme preparation Longidaza® – an important link in the complex therapy of endometriosis.

Key words: endometriosis, adhesions, Longidaza.

✉ doclapina@mail.ru

For citation: Lapina I.A., Ozoliny L.A., Dobrokhotova Yu.E. et al. The treatment of endometriosis. Pharmacological aspects of anti-adhesive activity. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 77–81.

Эндометриоз в сочетании с другой гинекологической патологией является одним из самых распространенных заболеваний у пациенток репродуктивного возраста с частотой выявляемости 6–8% в общей популяции, 50% – у женщин с бесплодием и 80% – у пациенток с тазовыми болями (ТБ) [1].

Диагностика данного заболевания до настоящего времени может представлять сложности, что приводит к несвоевременному началу лечения и как следствие – появлению «запущенных» инфилтративных форм эндометриоза, характеризующихся обширным спаечным процессом.

Эндометриоз в сочетании с послеоперационными спайками занимает около 20% в структуре всех этиологических факторов спаечного процесса [2], что не может не обратить на себя внимание ввиду явной необходимости коррекции данного патологического состояния. Образование очага эндометриозной ткани вызывает воспаление окружающих тканей, что приводит к формированию рубцовой ткани и является частью процесса заживления. Формирование спаек приводит к тому, что органы смещаются и фиксируются в нефизиологическом положении, нарушаются их гемодинамика и функции, что способствует возникновению хронических ТБ (ХТБ), которые практически ничем не купируются.

По данным ряда авторов, физиологическими механизмами спаечного процесса, в частности при эндометриозе, является длительная персистенция повышенного количества полиморфноядерных лейкоцитов, активированных макро-

фагов и тучных клеток, снижение числа резидентных макрофагов в перитонеальной жидкости, накопление свободных радикалов кислорода, медиаторов воспаления и других биологически активных веществ. К адгезивным факторам относятся: выпотевание и коагуляция серозно-геморрагического экссудата, кровотечение и наличие сгустков крови, локальное снижение фибринолитической активности ткани и перитонеальной жидкости, повышение свертывающего и антифибринолитического потенциала перитонеальной жидкости [3]. Формирование спаек можно объяснить ослаблением или истощением естественного иммунного ответа вследствие активной работы в отношении реактивных фибробластов [4].

Существует теория, что фибринолитическая активность играет очень важную роль в патофизиологии образования спаек. Тканевой активатор плазминогена (tPA – tissue plasminogen activator), обнаруживаемый в мезотелиальных клетках и макрофагах, представляет собой важную естественную защиту против спайкообразования. Активный фермент плазмин, который образуется из неактивного плазминогена под воздействием tPA и активатора плазминогена урокиназного типа, расщепляет фибриновую гелевую матрицу на осколки фибрина, которые не способствуют образованию спаек. Фибринозные спайки растворяются, если фибринолиз достаточен, если он неадекватен, усиливается процесс образования соединительной ткани [5]. Дополнительное ингибирование фибринолиза может происходить вследствие выработки специфических ингибиторов активатора

плазминогена (PAI-1 и PAI-2), которая может быть детерминирована генетически, а также быть стимулирована инфекцией и ишемией.

Степень спаечного процесса, локализация, вид и плотность сращений при эндометриозе не всегда соответствуют интенсивности и продолжительности болей в животе, что объясняется индивидуальными особенностями спайкообразования при данном заболевании, поэтому подход к профилактике этого патологического процесса должен осуществляться со всех этиологических позиций [1].

Мероприятия, направленные на предупреждение и снижение степени тяжести спаечного процесса

Комплекс мероприятий, направленных на снижение тяжести спаечного процесса, при лечении эндометриоза включает в себя хирургические возможности (малоинвазивный доступ, применение новых видов энергий и хирургических техник), барьерные адъюванты и фармакологические средства.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

К фармакологическим препаратам с доказанным противовоспалительным эффектом и антифибринолитической активностью относят агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Множественные клинические испытания подтвердили их прямой антиангиогенный эффект, что является еще одним веским доводом в пользу назначения данной группы препаратов у больных эндометриозом в послеоперационном периоде. В процессе их применения снижается высвобождение гормона роста, происходит влияние на неогенез через васкулярный фактор роста эндотелия и основной фибробластный фактор роста, снижается базовый уровень коагуляционного процесса. Ослабление кровотоков при применении препаратов данной группы может зависеть от снижения уровня фибрина, что ослабляет импульс для инвазии фибробластов [6].

Влияние на свертывающую систему крови

Другим средством, применяемым в послеоперационном периоде, которое также обладает противовоспалительным эффектом, является нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (НМГ), механизм действия которого включает взаимодействие с антитромбином III и прямую стимуляцию активатора плазминогена, что в свою очередь подавляет ангиогенез. Однако его эффективность при изолированном использовании недостаточна, несмотря на это, в составе комплексной терапии это еще один вклад в решение общей задачи [7].

Ферментная терапия

Также нельзя не обратить внимание на эффективность ферментной терапии с применением препарата Лонгидаза® – конъюгата гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем, благодаря чему гиалуронидаза приобрела пролонгированную термостабильную форму, устойчивую к денатурации и действию ингибиторов. Лекарственное средство бов-гиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®) проявляет противомембранные свойства, регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли α). Как ферментный препарат комплексного действия, Лонгидаза® предотвращает избыточное образование соединительной ткани с исходом в склероз ткани [8]. В совокупности с биологически активным носителем гиалуронидаза становится полифункциональным лекарственным средством, способным подавлять острую фазу воспаления, предотвращать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза ткани [9]. Экспериментальные доклинические испытания Лонгидазы продемонстрировали отсутствие антигенных свойств, алергизирующего, эмбриоток-

сического, тератогенного и канцерогенного действия. Лонгидаза® выпускается в двух лекарственных формах – лиофилизате для приготовления раствора для инъекций, содержащем 3000 МЕ, и ректальных/вагинальных суппозиториях – 3000 МЕ, широко применяющихся в амбулаторной практике. Препарат назначается по 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 3 дня курсом 10–15 инъекций, а в форме ректальных или вагинальных суппозиториях – по 1 суппозиторию через 2 дня общим курсом 10–20 введений. При необходимости назначается поддерживающая терапия.

Учитывая изложенное, поиск методов противоспаечной активности как этапа комплексной терапии пациенток с эндометриозом остается одним из приоритетных направлений в лечении данного заболевания.

Таким образом, целью нашего исследования стало оценить необходимость включения фармакологических противоспаечных средств, включающих препарат Лонгидаза®, в структуру комплексной терапии эндометриоза.

Материалы и методы

В настоящее исследование вошли 126 пациенток, оперированных по поводу эндометриоза, включающего эндометриоидные кисты яичников, ретроцервикальные и инфильтративные формы данного заболевания. Исследование носило проспективный характер, женщины находились под наблюдением в течение 1 года. Средний возраст наблюдаемых составил $31,2 \pm 4,3$ года. Длительность заболевания с момента постановки диагноза составила в среднем $3,9 \pm 1,1$ года. Диагноз эндометриоза был поставлен на основании жалоб, данных анамнеза, гинекологического исследования, эхографических, эндоскопических критериев, а в последующем подтвержден морфологически.

На I этапе всем пациенткам было проведено эндоскопическое органосохраняющее лечение с применением барьерных адъювантов. В дальнейшем, в течение 1-го месяца, всем больным назначались агонисты ГнРГ, сроком от 3 до 6 мес, в зависимости от степени распространенности процесса.

Далее обследуемые были разделены на две группы, сопоставимые по объему проведенного оперативного вмешательства. Пациентки 1-й группы (66 человек) в комплексе терапии дополнительно получали препарат Лонгидаза® (10 инъекций по 3000 МЕ в 2 мл 2% раствора лидокаина внутримышечно со 2-х суток после операции и далее с интервалом 4 дня). Больные 2-й группы (60 человек) в послеоперационном периоде получали только стандартную терапию.

Контрольную группу составили 40 здоровых женщин репродуктивного возраста.

В план обследования больных входили изучение анамнеза, клинической картины заболевания, специальное гинекологическое исследование, клинико-лабораторное обследование (включающее расширенную гемостазиограмму), ультразвуковая оценка спаечного процесса. Также всем пациенткам, учитывая этиологическую значимость ингибитора активатора плазминогена в развитии спаечного процесса, осуществляли генотипирование SERPINE1 (4G/5G, ингибитор активатора плазминогена-1 – PAI-1). Источником ДНК для генотипирования были образцы крови, которые собирали в вакутейнеры, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту, и хранили при -20 – -80°C до выделения ДНК. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с помощью наборов реактивов Diatom DNA Prep 200, основанных на использовании гуанидин тиоцианата и Nucleus-сорбента (Isogene Lab. Ltd., Россия). Выделенную ДНК хранили в морозильной камере при -20°C . Генотипирование проводили с использованием оригинальных тест-систем, разработанных в ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова», основанных на полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллель-специфическими зондами.

Результаты и обсуждение

Средний возраст наблюдаемых составил $31,2 \pm 4,3$ года. Возраст пациенток обеих групп колебался от 22 до 42 лет. Длительность заболевания с момента постановки диагноза составила в среднем $3,9 \pm 1,1$ года. Возраст больных всех групп колебался от 22 до 40 лет, достоверных различий по возрасту между группами не было. Анализ анамнестических данных показал, что клинические проявления заболевания отсутствовали у 23 (18,2%) женщин, которым диагноз был поставлен в результате профилактического осмотра и данных ультразвукового исследования органов малого таза.

При анализе гинекологических заболеваний обращают на себя внимание высокий процент бесплодия (34,7%) у обследуемого нами контингента больных, а также наличие ХТБ как основного клинического проявления данного заболевания.

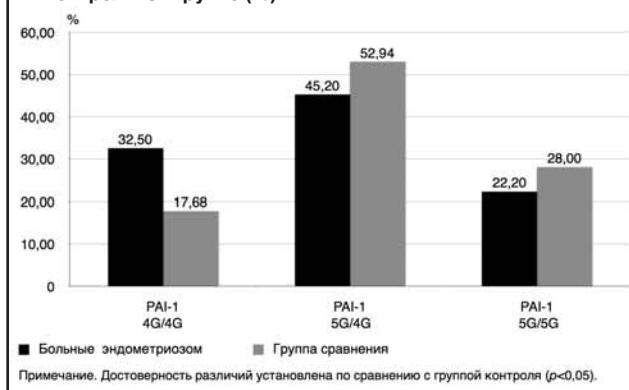
Большинство пациенток хорошо переносили препарат Лонгидаз®. Болезненность в месте инъекции отмечала 21 (31,8%) женщина. Болезненность купировалась самостоятельно вскоре после прекращения введения. Ни в одном случае не потребовалось применения симптоматических средств или отмены препарата. Жалоб на образование инъекционных инфильтратов предъявлено не было. Полный курс рекомендованной терапии препаратом Лонгидаз® прошли все 66 (100%) пациенток.

В 1-й группе все больные в течение 3 мес отмечали субъективное улучшение состояния: исчезли или значительно уменьшились тянущие боли внизу живота (100%). Во 2-й группе субъективное улучшение состояния наблюдалось у 55 (91,6%) пациенток. При этом больные 1-й группы легче переносили проводимую терапию. Оценку послеоперационных рубцов проводили через 2 мес, при этом в 1-й группе у всех пациенток сформировался нормотрофический характер рубца; у 3 больных 2-й группы характер рубца соответствовал гипертрофическому типу и у 1 пациентки 2-й группы сформировался келоидный рубец. Данные результаты еще раз подтверждают эффективность Лонгидазы для предотвращения гиперпролиферации клеток соединительной ткани.

Оценить менструальную функцию не представлялось возможным ввиду назначения пациенткам агонистов ГнРГ [10]. До лечения признаки спаечного процесса наблюдались у большинства пациенток, при этом тяжелая форма выявлена у 26 (39,4%) пациенток 1-й группы и 23 (38,3%) пациенток 2-й группы, «малые формы» спаечного процесса наблюдались у 36 (54,5%) и 34 (56,6%) соответственно. Через 3 мес оценивались ультразвуковые критерии спаечного процесса органов малого таза («нечеткий контур яичника», фиксация яичников, наличие «жидкостных образований» в малом тазу, индекс резистентности в яичниковых артериях). Через 3 мес признаки тяжелого спаечного процесса не были обнаружены ни в одной группе, при этом «малые формы» спаечного процесса были обнаружены у 3 (4,5%) женщин из 1-й группы и 4 (6,6%) – 2-й группы, достоверность различий до и после лечения составила $p < 0,001$.

При анализе данных по оценке гена PAI-1 – SERPINE1 в обследуемой группе нами был выявлен, возможно, еще один патогенетический фактор повышенного спайкообразования при эндометриозе. Ген PAI-1 – SERPINE1 находится на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3-q22). Исследуемый полиморфизм гена находится в промоторной области гена, представляет собой делецию одного остатка G в положении 675 и известен как полиморфизм 4G/5G. В промоторной области гена PAI-1 есть участок, который может содержать последовательность либо из 4 оснований гуанина (4G), либо из 5 оснований гуанина (5G). В результате такой промоторной мутации повреждается сайт связывания с ингибиторами транскрипции, что приводит к повышению уровня транскрипции гена, увеличению концентрации PAI в плазме крови, понижению уровня плазмина и, соответственно,

Полиморфизм в гене PAI-1 у женщин с эндометриозом и в контрольной группе (%).



уменьшению скорости протеолиза фибринового сгустка. Поскольку у человека имеется 2 копии каждого гена, в популяции возможны 3 варианта генотипа: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G. Таким образом, в крови людей, имеющих вариант 4G/4G, концентрация PAI-1 значительно выше, чем у людей, имеющих варианты 5G/5G и 5G/4G, что сопровождается значительным повышением риска не только тромбообразования, но и спайчного процесса. В нашем исследовании (см. рисунок) у пациенток с эндометриозом вариант 4G/4G встречался у 41 (32,5%) женщины, что в 1,91 раза чаще, чем у пациенток контрольной группы – у 7 (17%); при этом вариант генотипа 5G/5G встречался реже в 1,26 раза – у 28 (22,2%) и 11 (28%) соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, мы видим, что спайкообразование при эндометриозе имеет также генетически детерминированную основу, а полученные результаты еще раз подтверждают возможный противоспайчный эффект НМГ.

Учитывая тот факт, что система гемостаза очень чувствительна к патологическим изменениям, происходящим в организме, и восстановительный послеоперационный период также отражает данную динамику, нами была оценена свертывающая система крови пациенток до лечения, на 3-й день после операции и через 2 мес после хирургического вмешательства. При лабораторном подтверждении нарушений в системе гемостаза (гиперкоагуляции, гиперагрегации тромбоцитов) им была назначена профилактика венозных тромбозов (ВТЭО) им была назначена профилактика венозных тромбозов (ВТЭО), способствующая нормализации состояния системы гемостаза, учитывая тот факт, что хирургическое вмешательство само по себе является серьезным провоцирующим фактором для повышенного тромбообразования. Помимо неспецифической профилактики ВТЭО препаратами НМГ, которые, по нашим данным, являются еще и фактором, снижающим спайкообразование. Препараты назначали за 12 ч до операции и далее – в течение 7 дней послеоперационного периода. Учитывая наличие специфической профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде, состояние гемостаза на 3-й день после операции не отражает истинной картины течения заболевания и не может служить критерием влияния патологического процесса на систему гемостаза, поэтому мы сравнили состояние гемостаза до оперативного лечения и в отдаленном периоде (через 2 мес). При оценке показателей системы гемостаза обследуемой нами группы до оперативного лечения и спустя 2 мес нами получены определенные результаты (см. таблицу).

При анализе показателей гемостазиограммы пациенток обследуемой группы обращает на себя внимание, что у больных эндометриозом выявлено достоверное увеличение концентрации фибриногена ($p < 0,01$), что согласуется с результатами, полученными нами ранее [11], а также достоверное снижение активированного частичного тромбопластинового времени – АЧТВ ($p < 0,01$) по сравнению с тако-

Некоторые показатели системы гемостаза у пациенток с эндометриозом до и после лечения по сравнению с контрольной группой					
Параметры гемостаза	1-я группа (n=66)		2-я группа (n=60)		Контрольная группа (n=40)
	до лечения	через 2 мес после лечения	до лечения	через 2 мес после лечения	
Фибриноген, г/л	5,63±0,52*	4,11±0,33	5,55±0,59*	4,16±0,52	3,24±0,42
Протромбиновый индекс, %	81,7±1,11	91,4±1,23	84,2±1,31	88,2±1,31	85,8±2,65
АЧТВ, с	28,7±3,03*	40,5±5,54**	31,2±2,41*	40,4±2,41**	40,1±1,23
РКМФ, 1 мг/100 мл	5,76±0,44*	4,34±0,61	5,23±0,51*	4,11±0,29	4,34±0,38
Количество тромбоцитов (×10 ⁹ /л)	254,51±25,2	198,42±16,1	274,6±51,3	254,4±51,3	254,8±39,5
ФАП, мин	7,6±2,5*	8,7±2,1**	7,8±2,7*	8,8±1,5**	9,2±2,3

Примечание. РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина.
 *Достоверность различий между обследуемыми группами и группой контроля (p<0,01).
 **Достоверность различий до и после лечения (p<0,01).

вым контрольной группы. Данные изменения свидетельствуют об активации коагуляционного звена гемостаза. При этом обнаружено достоверное снижение фибринолитической активности плазмы (ФАП), что также обусловлено генетически и служит не только неблагоприятным гемостазиологическим фоном для проведения гормонального и хирургического лечения, но и возможным фактором повышенного спайкообразования. Однако при сравнении показателей между обеими группами достоверных различий выявлено не было. В процессе лечения у пациенток обеих групп отмечена четкая тенденция к нормализации показателей гемостаза. Данный положительный эффект обусловлен именно совместным действием всех лечебных мероприятий и является общим патогенетически обусловленным влиянием на систему гемостаза, при котором выделить главный или второстепенный фактор не представляется возможным. Нормализация гемостаза в процессе лечения, скорее всего, носит мультифакториальный характер, однако одним из возможных ее механизмов является снижение PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена), что повышает фибринолитическую активность. Нормализация концентрации данного биомаркера происходит при уменьшении системного воспалительного ответа, снижение интенсивности которого является одним из доказанных эффектов ферментного препарата Лонгидаз® [8]. Данный механизм также является одним из ключевых звеньев, предотвращающих спайкообразование в послеоперационном периоде.

Таким образом, можно сделать вывод, что лечение эндометриоза, особенно у пациенток, планирующих беременность, является сложной клинической задачей, где необходимо задействовать весь комплекс возможностей, который позволит нам снизить спайкообразование. Невозможно недооценить вклад малоинвазивного эндоскопического лечения и барьерных адъювантов, однако применение фармакологических, этиологических обоснованных средств также является мерой, необходимой для лечения данного патологического состояния.

При сравнении результатов лечения между двумя группами было выявлено, что при использовании ферментного препарата комплексного действия Лонгидаз® отмечались лучшая субъективная переносимость послеоперационной терапии, уменьшение интенсивности болевого синдрома, снижение гиперпролиферации клеток при формировании послеоперационных рубцов, а также предотвращение, по данным УЗИ, повторного спайкообразования, что имеет огромное клиническое значение.

Все перечисленные положительные эффекты данного препарата позволяют рекомендовать его для включения в схему послеоперационного ведения пациенток с эндометриозом.

Примечание. Работа частично поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований 14-08-00801.

Литература/References

- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева В.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2006. / Adamian L.V., Kulakov V.I., Andreeva V.N. Endometriozy: rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd. M.: Meditsina, 2006. [in Russian]
- Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. Тазовые перитонеальные спайки. М.: МИА, 2013; с. 168. / Gasparov A.S., Dubinskaya E.D. Tazovye peritoneal'nye spaiiki. M.: MIA, 2013; s. 168. [in Russian]
- Мынбаев О.А. Этиология, патогенез и принципы профилактики послеоперационных спаек у гинекологических больных. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. / Mynbaev O.A. Etiologiya, patogenez i printsipy profilaktiki posleoperatsionnykh spaek u ginekologicheskikh bol'nykh. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1997. [in Russian]
- Alpay Z, Ozgonenel MS. Possible role of natural immune response against altered fibroblasts in the development of post-operative adhesions. Am J Reprod Immunol 2006; 55: 420–7.
- Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. Eur J Surg Suppl 1997; 577: 24–31.
- Winkler U, Buhler K, Koslowski S, Oberhoff C. Plasmatic Haemostasis in Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy: Effects of Leuporelin Acetate Depot on Coagulatory and Fibrinolytic Activities. Clin Ther 1992; 14 (Suppl. A): 114–20.
- Озолина Л.А., Керчелая С.Б., Лапина И.А., Макаров О.В. Венозные тромбозы и осложнения в акушерстве и гинекологии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015. / Ozolina L.A., Kerchelaeva S.B., Lapina I.A., Makarov O.V. Venoznye tromboembolicheskie oslozhneniya v akusherstve i ginekologii. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
- Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Возможности применения препарата Лонгидаз в комплексной терапии патологических изменений эндометрия. Рус. мед. журн. 2008; 9: 24–9. / Nazarenko T.A., Dubnitskaya L.V. Vozmozhnosti primeneniya preparata Longidaza v kompleksnoi terapii patologicheskikh izmenenii endometrii. Rus. med. zhurn. 2008; 9: 24–9. [in Russian]
- Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата «Лонгидаз» 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазу. Иммунология. 2006; 2: 124–6. / Petrovich E.A., Kolesov A.A., Manukhin I.B. Bezopasnost' i effektivnost' preparata "Longidaza" 3000 ME pri lechenii bol'nykh, stradaiushchikh spaechnym protsessom v malom tazu. Immunologiya. 2006; 2: 124–6. [in Russian]
- Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина О.А. Эндометриоз: гормональная терапия с позиций патогенеза Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015; 3: 10–4. / Saprykina L.V., Dobrokhotova Yu.E., Saprykina O.A. Endometrioz: gormonal'naia terapiia s pozitsii patogenez. Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya. 2015; 3: 10–4. [in Russian]
- Лапина И.А., Озолина Л.А., Патрушев Л.И. и др. Особенности системы гемостаза у пациенток с эндометриозом и кистами яичников. Гинекология. 2015; 17 (3): 9–12. / Lapina I.A., Ozolina L.A., Patrushev L.I. et al. Features of the hemostatic system in patients with endometrioid ovarian cysts. Gynecology. 2015; 17 (3): 9–12. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лапина Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: doclapina@mail.ru

Озолина Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ozolina@yandex.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru

Насырова Наиля Ильдаровна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отд-нием ФБУ ЦКБ ГА, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ni_nasyrova@mail.ru

Патрушев Лев Иванович – д-р биол. наук, проф. ФГБУН ИБК им. акад. М.М.Шемакина и Ю.А.Овчинникова. E-mail: lev-patrushev@rambler.ru

Гаврилов Михаил Владимирович – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зав. гинекологическим отд-нием КБ №1 Медси.

Тазовые боли у женщин: вопросы диагностики и лечения

Е.Л.Яроцкая✉

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье представлены частота и классификация тазовых болей у женщин, этиологические факторы, современные представления о патогенезе синдрома хронической тазовой боли. Освещен современный интегрированный подход к тактике ведения пациенток с тазовыми болями, включая расширенное обследование и мультидисциплинарный подход к лечению и реабилитации. Приведены принципы хирургического лечения, медикаментозной терапии, физиотерапевтической и психологической реабилитации.

Ключевые слова: тазовые боли, синдром хронической тазовой боли.

✉inter_otdel@mail.ru

Для цитирования: Яроцкая Е.Л. Тазовые боли у женщин: вопросы диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 82–86.

Pelvic pain in women: diagnosis and treatment issues

E.L.Yarotskaya✉

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article presents the epidemiology and classification of pelvic pain in women, etiological factors, current concept of pathogenesis of chronic pelvic pain syndrome. To-date integrated approach to management of patients with pelvic pain, including extensive examination and multidisciplinary approach to treatment and rehabilitation is elucidated. The principles of surgical treatment, drug therapy, physiotherapy and psychological rehabilitation are covered.

Key words: pelvic pain, chronic pelvic pain syndrome.

✉inter_otdel@mail.ru

For citation: Yarotskaya E.L. Pelvic pain in women: diagnosis and treatment issues. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 82–86.

Введение

Практически каждый гинеколог сталкивается в своей практике с проблемой тазовых болей у своих пациенток. Абсолютное большинство женщин связывают тазовые боли с неблагополучием репродуктивной сферы, и именно это является основной причиной их обращения к гинекологу. Действительно, тазовые боли являются одним из наиболее частых симптомов большинства гинекологических заболеваний, хотя могут быть вызваны и другими причинами, а иногда носят необъяснимый, или идиопатический, характер. Лечение (даже при установленной патологии) не всегда устраняет или облегчает боли, из-за чего серьезно страдает качество жизни женщин.

Терминология и классификация

Международная ассоциация по изучению боли (International Association of Study of Pain – IASP) определяет боль как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или возможным повреждением тканей и описываемое в терминах такого повреждения». Тазовые боли подразумевают боли в нижних отделах живота и/или спины, и/или в области таза. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) термин «тазовая боль» встречается в классе XVIII («Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках»), в блоке R10-R20 (боли в области таза и промежности; боли, локализованные в других областях нижней части живота). Боль как явление, связанное с женскими половыми органами и менструальным циклом, выделена в МКБ-10 в отдельную категорию, включающую *mittelschmerz*, дисменорею, диспареунию, синдром предменструального напряжения, вагинизм, другие уточненные и неуточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом (класс XIV, N94).

Острая боль характеризуется локализованностью, приступообразным или внезапным началом, значительной интенсивностью, как правило, пропорциональной повреждению органа или тканей, и быстрым разрешением в результате выздоровления. Хроническая тазовая боль

(ХТБ), согласно определению из классификации хронических болевых синдромов, предложенной IASP [1], представляет собой патологическое состояние, проявляющееся постоянными или циклическими болями в нижних отделах живота и поясницы, существующими не менее 6 мес.

ХТБ может быть подразделена на следующие варианты:

- 1) ХТБ, сопутствующая четко определенным заболеваниям;
- 2) ХТБ в отсутствие таковых.

Для 1-го варианта IASP предложено определение «тазовая боль, связанная с конкретным заболеванием»; для 2-го – «синдром ХТБ» [1, 2].

Эпидемиология

Частота встречаемости ХТБ у женщин репродуктивного возраста варьирует, по данным систематического обзора 2014 г., от 5,7% в Австрии до 26,6% – в Египте. Эпидемиологические оценки затруднены в связи с недостаточностью статистических данных, отсутствием системы регистрации и консенсуса в отношении определений ХТБ и синдрома ХТБ [2, 3].

Этиология и патогенез

По происхождению тазовые боли подразделяются на:

- соматические – исходящие от соматических структур, находящихся между (и включая их) париетальной брюшиной и кожей стенок таза (костей, мышц, фасций и сухожилий, соединительной и жировой ткани, стенок сосудов) [4];
- висцеральные – исходящие от внутренних органов таза и брюшной полости;
- нейрогенные – возникающие вследствие механического раздражения или поражения компонентов периферической или центральной нервной системы (ЦНС);
- психогенные, обусловленные поражениями психической сферы.

Причиной тазовой боли при гинекологических заболеваниях может быть механическое раздражение болевых рецепторов внутренних органов и соматических структур в результате спазмов, сдавления, растяжения, измене-

ния кровоснабжения (ишемия, венозный застой), физико-химическое раздражение биологически активными веществами – продуктами воспаления или поврежденных тканей: калием, гистамином, серотонином, простагландинами.

Острое начало боли характерно для многих неотложных состояний в гинекологии – перфораций или разрывов опухолей и опухолевидных образований яичников, перекрута их анатомических ножек, апоплексии яичника, внутрибрюшного кровотечения, острых гнойных заболеваний тазовых органов, рождающегося подслизистого миоматозного узла и других, представляющих собой осложнения заболеваний, могущих существовать достаточно продолжительное время. Острая боль также может сопутствовать вполне физиологическим процессам, таким как овуляция (*mittelschmerz*) и менструация. Разновидностью острой ноцицептивной боли является и послеоперационная боль.

Хронические висцеральные боли могут быть обусловлены следующими гинекологическими заболеваниями: миома матки, опухоли и кисты яичников, пороки развития гениталий и другие состояния, сопровождающиеся нарушением оттока менструальной крови, неправильные положения внутренних половых органов, гнойно-воспалительные заболевания придатков матки, наружный и внутренний эндометриоз. Нередко имеет место сочетанная гинекологическая патология, причем каждое из заболеваний может быть причиной болей. Наличие сочетанной гинекологической и экстрагенитальной патологии (грыж, заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, остеохондроза позвоночника и др.) может существенно затруднить определение истинной причины болей. Наиболее частые негинекологические причины висцеральной тазовой боли – заболевания нижних отделов системы мочевого выделения, желудочно-кишечного тракта; соматической – заболевания позвоночника, грыжи передней брюшной стенки, забрюшинные образования.

Послеоперационная боль, являясь изначально острой, иногда дает начало *невропатической* или другим типам боли.

Психогенная боль – это исключительно эмоциональное переживание, вызванное эндогенным или экзогенным повреждением эмоционально-аффективной сферы. Психогенная тазовая боль может возникать как бред или галлюцинация при шизофрении, но наиболее часто встречается в рамках невротических тревожно-фобических расстройств, а также при аффективных психозах, компонентом которых является депрессия (циклотимия, дистимия, маниакально-депрессивный психоз). Отдельно выделяют состояния, которые не могут быть однозначно отнесены ни к психической, ни к физической сфере, квалифицирующиеся как «психосоматические расстройства»:

- 1) соматизация психических нарушений;
- 2) развитие соматической патологии под влиянием психогенных факторов;
- 3) психические расстройства, отражающие реакцию на соматическое заболевание (соматогении) [5].

Большинство гинекологических заболеваний существует в течение продолжительного времени до установления диагноза, поэтому и боли, сопутствующие им, носят хронический характер. Болевые симптомы могут принимать стойкий характер и не всегда прекращаются после ликвидации первичного анатомического очага. Постепенно происходит расширение рецепторного поля и развиваются аллодиния (интерпретация неболевых стимулов как болевых), нейрогенное воспаление в зонах идентичной иннервации, отраженная гипералгезия незаинтересованных органов [6–8], примером которого может служить часто обсуждаемая в литературе триада: дисменорея – синдром раздраженного кишечника – интерстициальный цистит [9, 10].

Потоки импульсов, постоянно или периодически в течение длительного времени поступающие в кору головного мозга, приводят к нарушению нормальных взаимоотношений между корой и подкоркой и развитию невротических состояний. В этой ситуации развитие болей в большей степени обусловлено нарушениями взаимодействия антиноцицептивной и ноцицептивной систем на разных уровнях, и правомочно говорить о формировании синдрома ХТБ, признаками которого являются [3, 11, 12]:

- Постоянный или постоянно-циклический характер болей.
- Длительность 6 мес и более.
- Вегетативные признаки депрессии: бессонница, анорексия и психомоторное торможение.
- Декомпенсация качества жизни по большинству категорий.

Тактика ведения гинекологических больных с тазовыми болями Обследование

Причина проблемы больной в большинстве случаев может быть установлена при тщательном сборе анамнеза и физикальном исследовании. К обследованию следует привлекать врачей других специальностей – общих хирургов, онкологов, урологов, невропатологов и психиатров.

При опросе особое внимание следует уделять хронологии болей (когда и какие компоненты добавлялись, в связи с какими событиями или факторами – физическими, психосоциальными, сексуальными) и субъективной оценке болей с помощью шкал или балльных систем.

Пациенток с тазовыми болями следует также подвергать психометрической оценке личности, которая включает психомоциональное тестирование (с помощью шкал тревожности и депрессии и ежедневной оценки сна) и оценку основных категорий качества жизни (физической активности, трудоспособности, сексуальной, семейной и социального функционирования). Показано исследование функционального состояния ЦНС и вегетативной регуляции.

При подозрении на психогенный характер тазовых болей можно применить следующие диагностические критерии: характер патологических ощущений, не свойственный тазовой патологии; несоответствие жалоб объективным данным обследования; наличие психопатологических симптомов (бред, навязчивая идея); «ножницы» между динамикой психического расстройства и клиническим течением основного заболевания. При наличии этих критериев к обследованию пациентки необходимо привлечь психиатра.

Углубленное обследование должно включать применение специальных методов визуализации: ультразвукового исследования (желательно с выполнением цветного доплеровского картирования) [13], магнитно-резонансной томографии (МРТ) и спиральной компьютерной томографии (КТ), ангиографии. Каждый из методов имеет специальное значение при конкретной патологии. Так, спиральная КТ позволяет в ходе одной диагностической процедуры получить представление о большинстве органов и систем организма и изменении их анатомо-топографических взаимоотношений в результате патологического процесса (например, при распространенном эндометриозе, сложных пороках, тяжелом спаечном процессе, синдроме остатков яичниковой ткани, варикозном расширении тазовых сосудов). Возможности МРТ в дифференцировке мягких тканей, в частности мышечных и фасциальных структур тазового дна и передней брюшной стенки, имеют важное значение для выявления неманифестных грыж и других дефектов; кроме того, этот метод эффективно применяется при патологических процессах ЦНС и скелетно-мышечной системы [14]. Важную информацию о состоя-

нии нижних отделов толстого кишечника и мочевыводящих путей представляют эндоскопические исследования (цистоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия).

В некоторых случаях показано специальное неврологическое обследование, включающее неврологические тесты и диагностические блокады нервных сплетений, для исключения костно-мышечных, мышечно-фасциальных или невропатических болей [4].

Наконец, уникальные диагностические возможности предоставляет лапароскопия, которая позволяет уточнить, установить или отвергнуть возможные причины болей, не диагностируемые другими методами обследования [15]. При любой гинекологической патологии в алгоритм обследования целесообразно включать гистероскопию [15] для выявления возможной внутриматочной патологии.

Комплексное применение инструментальных методов позволяет установить характер всей имеющейся патологии, степень поражения органа, вовлечение соседних структур, разработать индивидуальную лечебную тактику, рационально спланировать хирургическое вмешательство.

Общие принципы

После завершения обследования следует оценить долевое участие в развитии тазовых болей гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, степень психоэмоциональных расстройств, сексуальной дисфункции, семейной и социальной дезадаптации и определить тактику лечения, подход к которому, независимо от того, сформировался ли болевой синдром или имеет место умеренно выраженная болевая симптоматика, не должен быть редукционным – «найти единственную причину и устранить ее». Интегрированный подход подразумевает интеграцию всех компонентов в единый болевой процесс, что требует одновременного внимания и работы с максимально возможным числом компонентов [16–18]. Программы лечения, независимо от характера выявленной патологии, могут включать операцию или лекарственную терапию (или их комбинации), направленную на коррекцию физической патологии, меры по устранению функциональных расстройств, агенты, модулирующие центральный ответ на болевые импульсы (анальгетики, антидепрессанты), физиотерапевтические лечебные и профилактические мероприятия, а также психологическую реабилитацию на протяжении всего лечения.

Хирургическое лечение

Оперативное вмешательство показано не только при ряде установленных гинекологических заболеваний, но и при тазовых болях неясной (несмотря на расширенное обследование с помощью современных методов визуализации) этиологии. Лапароскопия в связи с широкими диагностическими возможностями является приоритетным доступом, даже если коррекция основной патологии может быть выполнена другим адекватным доступом, например влагалищным [15]. В алгоритм обследования и лечения целесообразно включать гистероскопию с целью выявления и устранения возможной внутриматочной патологии [15].

Оптимальная хирургическая тактика у пациентов с ХТБ состоит в полном удалении патологических очагов после предварительной беспристрастной оценки анатомической ситуации. Вся сопутствующая гинекологическая и экстрагенитальная патология, не требующая отдельного сложного или этапного вмешательства с применением специальных хирургических технологий, должна быть устранена одновременно с хирургической коррекцией основного заболевания [19]. Должен быть произведен лизис всех видимых и доступных спаек, устранены дефекты брюшины. При наличии варикоза тазовых сосудов возможна их экстраперитонеальная резекция, или лапароскопическое лигирование яичниковых вен, или их эмболизация,

или склерозирование яичниковых вен под контролем флебографии [20, 21].

С целью прерывания потоков афферентных импульсов от внутренних половых органов могут применяться как самостоятельно, так и в сочетании с основным вмешательством следующие денервационные процедуры: рассечение (или иссечение) крестцово-маточных связок, пресакральная неврэктомия и др. [22].

Выбор объема вмешательства должен основываться исключительно на характере выявленной патологии, репродуктивном статусе, возрасте, но не должен зависеть от степени тяжести ХТБ или синдрома ХТБ. У пациенток репродуктивного возраста, если это целесообразно, следует выполнять органосохраняющие операции.

Современные технологии позволяют выполнить любую операцию минимально травматично. Рациональное применение современных технологий (хирургических энергий, синтетических барьеров, клеевых композиций и шовного материала) значительно снижает частоту и степень распространения послеоперационных спаек, обеспечивает высокую анатомичность операции, адекватное заживление раны и функциональную полноценность органа, что является важным аспектом как лечения, так и профилактики тазовых болей.

Медикаментозная терапия

Лекарственная терапия может быть основным или дополнительным компонентом программы лечения [23]. Цель гормональной терапии – устранение гормонального дисбаланса путем ингибирования стероидогенеза в яичниках и создании гипоестрогенного состояния [24]. В частности, для лечения персистирующих болевых симптомов после удаления очагов эндометриоза (особенно если радикальное иссечение не было выполнено по какой-либо причине), в качестве альтернативы хирургическому лечению при аденомиозе и миоме матки, нестабильной функциональной активности яичников с образованием функциональных кист и апоплексией, а также при таких состояниях, как межменструальные боли и первичная дисменорея, и в качестве эмпирического лечения болевых симптомов, предположительно связанных с эндометриозом или синдромом остатков яичниковой ткани, применяются оральные контрацептивы, антигонадотропины (Дановал или его аналоги), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, гестагены (Диенгест, Неместран) [18, 25–27]. Подбор препарата осуществляется с наименее агрессивных агентов, строго индивидуально, с учетом возможных побочных эффектов. В частности, терапию Дановалом или его аналогами нельзя рекомендовать пациенткам с заболеваниями пищеварительной системы и гиперандрогенией, а агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона следует с осторожностью назначать больным с нарушениями функционального состояния ЦНС и вегетативной регуляции, которые, часто являясь компонентом болевого синдрома, могут усугубляться на фоне приема препаратов этой группы.

Крайне важна роль патогенетической лекарственной терапии, направленной на компенсацию недостаточности антиноцицептивной системы при хронических болях, включающей анальгетики, анестетики, антидепрессанты и седативные или анксиолитические препараты [28]. Важными принципами этого блока лекарственной терапии являются: регулярный (курсами по 3–6 мес в течение 5–7 дней каждый месяц) прием препаратов, применение сильнейшего агента при острой боли, а при хронической, напротив, начало лечения с наиболее мягкого препарата.

Особое место в терапии тазовых болей отводится нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Результатом периферического и центрального действия современных НПВП является снижение уровня проста-

гландинов. Кроме того, применение НПВП патогенетически обосновано для лечения ряда гинекологических заболеваний (эндометриоза, миомы матки и др.) в связи с ингибирующим воздействием на синтез простагландинов, факторов роста, ангиогенеза и других факторов инвазии. Эффективность НПВП при альгодисменорее обусловлена их способностью снижать гипоксию, сократительную активность, спазм миометрия и его сосудов. Преимущества современных НПВП, таких как нимесулид и декскетопрофен, перед другими НПВП состоят в быстроте наступления обезболивающего эффекта и менее выраженных побочных действиях. Декскетопрофен также препятствует формированию «болевого памяти» и хронизации болей. Наличие разнообразных фармацевтических форм этих препаратов (гранулированной – для нимесулида, таблетированной и инъекционной – для декскетопрофена) позволяет использовать их как изолированно, так и в различных комбинациях друг с другом и другими анальгетиками для терапии острой боли, в том числе послеоперационной, «упреждающей» анальгезии перед операцией и для курсовой терапии ХТБ [29]. Комбинация декскетопрофена с опиоидными анальгетиками, применение которых в неонкологической гинекологической практике ограничено, главным образом, послеоперационным периодом, позволяет снизить дозы последних на 30–45% [30].

Для снятия боли, обусловленной спазмом мышц при мышечно-тонических и миофасциальных синдромах, применяют миорелаксанты и антиконвульсанты, при лечении нейрогенных болевых синдромов – блокаторы кальциевых и натриевых каналов (антиаритмики и антигипертензивные препараты) как средства, подавляющие патологическую активность периферических пейсмекеров и агрегатов гипервозбудимых нейронов и стабилизирующие оболочку нерва; спазмолитики – при лечении спастических болей, в том числе при дисменорее и синдроме раздраженного кишечника. Местное введение кортикостероидов и анестетиков рекомендуется при периферических нейрогенных болях, для блокад нервных сплетений, инактивации триггерных точек при миофасциальных болевых синдромах, инстилляций при интерстициальном цистите. Нейроабляционные или нейrolитические процедуры, которые могут выполняться в амбулаторных условиях, представляют собой медикаментозные методы прекращения проведения ноциогенных импульсов по нервным проводникам, для чего применяют спирт, фенол или гипертонический раствор.

Наиболее сложной задачей при лечении больных с тазовыми болями является воздействие на факторы, способствующие хронизации болевого синдрома, в первую очередь – нарушения деятельности вегетативной нервной системы и психоэмоциональные расстройства. Для компенсации дисфункции вегетативной нервной системы могут быть использованы симпатолитические или холинолитические средства, а также нейропротекторы и антиоксиданты, многие из которых обладают, не являясь психотропными препаратами, анксиолитическим действием.

При неврастении, а также коморбидных неврозах тревожного типа оправдан выбор антидепрессантов в качестве основного средства терапии. В качестве начального этапа лечения больных – акцентуированных или психопатических личностей, а также страдающих истерическими расстройствами, более приемлемы нейролептики и транквилизаторы/анксиолитики. Следует иметь в виду, что назначение психофармацевтических средств в настоящее время является прерогативой исключительно сертифицированных психиатров после соответствующего консультирования больных.

Подбор анальгетической и седативной терапии должен быть строго обоснован патогенетическим вариантом и взвешенной оценкой компонентов болевого синдрома, к

которой при необходимости следует привлекать невропатолога, психоневролога и по показаниям – психиатра.

Физиотерапевтическая реабилитация

Для активации структур антиноцицептивной системы, осуществляющих контроль за проведением ноцицептивной импульсации в ЦНС, сегодня широко используется целый спектр немедикаментозных средств. С учетом гетерогенности структур и механизмов, участвующих в формировании болевого синдрома, лечебными физическими факторами предлагается воздействовать на разных уровнях: периферическом (ноцицепторы и механорецепторы кожи и скелетных мышц), спинальном (задние рога спинного мозга), супраспинальном (гигантоклеточные ядра ретикулярной формации и таламуса), корковом (соматосенсорная кора). На периферическом уровне с целью блокады импульсации по ноцицептивным волокнам используют холодные и тепловые факторы (в том числе ультразвук), миопунктуру, триггер-пойнт-терапию, остеомиофасциальную акупунктуру, импульсные токи, низкочастотные синусоидальные модулированные и интерференционные токи, электрическое ультравысокочастотное поле, сверхвысокочастотную терапию, инфракрасное облучение, лазеротерапию, гальванизацию, электрофорез йода и анальгетиков.

Для реализации анальгезирующего эффекта на сегментарном уровне осуществляется воздействие на биологически активные точки и зоны, области сегментарно-метамерной иннервации, триггерные точки и соответствующие дерматомы диадинамическими токами, короткоимпульсной электроаналгезией, TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation), а также низкочастотными токами, акупунктурой, лазеротерапией, нейромышечной стимуляцией, глубоким ударным массажем и спрей-растяжением.

На уровне надсегментарной антиноцицептивной системы воздействие структуры, формирующей эмоциональные, сосудистые, вегетативные и тканевые компоненты ноцицептивных реакций, осуществляется с помощью транскраниальной электроаналгезии, электросонотерапии и воздействием некоторых бальнеологических факторов (йодо-бром, радон).

В последнее время все более широкое развитие и применение в лечении разнообразных болевых синдромов получают терапия, основанная на обеспечении биологической обратной связи (biofeedback), а также специальные лечебно-физкультурные комплексы.

Включение в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий патогенетически обоснованной физиотерапии способствует профилактике формирования синдрома ХТБ и благотворно отражается на результатах лечения гинекологических больных, страдающих ХТБ.

Психологическая реабилитация

Психологическое консультирование и реабилитация – обязательная составляющая программы ведения больных с тазовыми болями.

Подробные разъяснительные беседы с больной и ее родственниками в дружелюбной атмосфере касательно причин и механизмов развития болевого процесса, возможных вариантов лечения и перспектив течения заболевания, поощрение критической оценки больной своего состояния, создание адекватного и оптимистического настроения женщины на лечение в любом варианте, демонстрация интереса к другим сферам жизни пациентки, партнерский подход к принятию решений составляют суть рациональной (разговорной) психотерапии, которую должен проводить врач-гинеколог одновременно с консультированием по поводу основного заболевания. Недопустимы бездоказательная констатация психогенного происхождения болей и отказ больной в связи с этим в помощи или, напротив, возложение ответственности за боли целиком

на обнаруженную анатомическую патологию и императивная рекомендация хирургического вмешательства, особенно радикального, или лекарственной терапии. Следует уведомлять пациентку о возможной персистенции болей после любого варианта лечения и создать настрой на продолжение лечения другими методами в случае неполной эффективности. Если это возможно и целесообразно, следует предложить больной альтернативные опции лечения и информировать о всех возможных вариантах течения заболевания. В любом случае больная должна сама сделать информированный выбор, а задача врача – помочь ей в том, чтобы выбор оказался правильным.

При тяжелых психоэмоциональных расстройствах к психологической коррекции/реабилитации следует привлекать психологов или психотерапевтов [29].

Литература/References

- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second Edition. Updates: <http://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>
- Hooker AB, van Moorst BR, van Haast EP et al. Chronic pelvic pain: evaluation of the epidemiology, baseline demographics, and clinical variables via a prospective and multidisciplinary approach. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40 (4): 492–8.
- Graziottin A, Gambini D, Bertolasi L. Genital and sexual pain in women. *Handb Clin Neurol* 2015; 130: 395–412.
- Gyang A, Hartman M, Lamvu G. Musculoskeletal causes of chronic pelvic pain: what a gynecologist should know. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (3): 645–50.
- Шварц П.Г., Горячев Ф.К., Гурьев М.Н. и др. Дифференциальный диагноз психосоматического компонента «синдрома хронической тазовой боли». Справ. врача общей практики. 2013; 5: 12–21. / Shvarts P.G., Goriachev F.K., Gur'ev M.N. i dr. Differentsial'nyi diagnoz psikhosomaticheskogo komponenta "sindroma khronicheskoi tazovoi boli". Sprav. vracha obshchei praktiki. 2013; 5: 12–21. [in Russian]
- Stratton P, Khachikyan I, Sinai N et al. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstet Gynecol* 2015; 125 (3): 719–28.
- Tachawiwat K, Cheewadhanaraks S. Prevalence of irritable bowel syndrome among patients with mild-moderate and severe chronic pelvic pain. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 (10): 1257–60.
- Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C et al. The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int J Surg* 2013; 11 (3): 233–7.
- Шелковникова Н.В., Лушников Е.Л., Пичигина А.К., Неймарк А.И. Структурно-функциональные основы синдрома хронической тазовой боли при сочетании хроническом цистите и аденомиозе. Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 2014; 158 (12): 704–9. / Shelkovnikova N.V., Lushnikova E.L., Pichigina A.K., Neimark A.I. Strukturno-funktsional'nye osnovy sindroma khronicheskoi tazovoi boli pri sochetannom khronicheskom tsistite i adenomioze. Biul. eksperiment. biologii i meditsiny. 2014; 158 (12): 704–9. [in Russian]
- Cheng C, Rosamilia A, Healey M. Diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in women with chronic pelvic pain: a prospective observational study. *Int Urogynecol J* 2012; 23 (10): 1361–6. Epub 2012 Mar 8.
- Сафиуллина Г.И., Исхакова А.Ш. Медико-социальные аспекты синдрома хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста. Общественное здоровье и здравоохранение. 2014; 1: 60–5. / Safiullina G.I., Iskhakova A.Sh. Mediko-sotsial'nye aspekty sindroma khronicheskoi tazovoi boli u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie. 2014; 1: 60–5. [in Russian]
- Cosar E, Çakır Güngör A, Gencer M et al. Sleep disturbance among women with chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 126 (3): 232–4.
- Yong PJ, Sutton C, Suen M, Williams C. Endovaginal ultrasound-assisted pain mapping in endometriosis and chronic pelvic pain. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33 (7): 715–9.
- Трофименко И.А., Шевченко А.В. Дифференциальная диагностика хронических тазовых болей у женщин методом магнитно-резонансной томографии. Бюл. сибирской мед. 2012; 11 (S1): 126–8. / Trofimenko I.A., Shevchenko A.V. Differentsial'naya diagnostika khronicheskikh tazovykh bolei u zhenshchin metodom magnitno-rezonansnoi tomografii. Biul. sibirskoi med. 2012; 11 (S1): 126–8. [in Russian]
- Макаров О.В., Хашукоева А.З., Зайцев А.В., Цомаева Е.А. Эндоскопические методы визуализации в комплексной диагностике синдрома хронических тазовых болей у женщин. Лечащий врач. 2011; 11: 36. / Makarov O.V., Khashukoeva A.Z., Zaitsev A.V., Tsomaeva E.A. Endoskopicheskie metody vizualizatsii v kompleksnoi diagnostike sindroma khronicheskikh tazovykh bolei u zhenshchin. Lechashchii vrach. 2011; 11: 36. [in Russian]
- Московенко Н.В., Безнощенко Г.Б. Интегрированный подход к лечению хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011; 11 (5): 58–62. / Moskovenko N.V., Beznoshchenko G.B. Integrirrovannyi podkhod k lecheniiu khronicheskoi tazovoi boli u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2011; 11 (5): 58–62. [in Russian]
- Яковлева Э.Б., Бабенко О.М., Бугаев А.Б. Современный взгляд на проблему лечения хронической тазовой боли. Мед. неотложных состояний. 2014; 2 (57): 134–9. / Iakovleva E.B., Babenko O.M., Bugaev A.B. Sovremennyy vzglad na problemu lecheniia khronicheskoi tazovoi boli. Med. neotlozhnykh sostoianii. 2014; 2 (57): 134–9. [in Russian]
- Rhodin A. Successful management of chronic pelvic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013; 27 (3): 289–91.
- Lal AK, Weaver AL, Hopkins MR, Famuyide AO. Laparoscopic appendectomy in women without identifiable pathology undergoing laparoscopy for chronic pelvic pain. *JSL* 2013; 17 (1): 82–7.
- Неймарк А.И., Шелковникова Н.В. Эндоскопическое лечение стойкой дизурии и хронических тазовых болей при варикозном расширении вен малого таза у женщин. Урология. 2012; 4: 20–4. / Neimark A.I., Shelkovnikova N.V. Endovaskulyarnoe lechenie stoikoi dizurii i khronicheskikh tazovykh bolei pri varikoznom rashirenii ven malogo taza u zhenshchin. Urologia. 2012; 4: 20–4. [in Russian]
- Nasser F, Cavalcante RN, Affonso BB et al. Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125 (1): 65–8.
- Козлов В.А., Шамаков А.А., Якушев А.М. и др. Трансвагинальная криоденервация матки – новый эффективный метод лечения хронической тазовой боли. Вестн. Уральской медицинской академической науки. 2011; 1 (33): 82–4. / Kozlov V.A., Shakhmakov A.A., Yakushev A.M. i dr. Transvaginal'naya kriodenervatsiya matki – novyy effektivnyi metod lecheniia khronicheskoi tazovoi boli. Vestn. Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki. 2011; 1 (33): 82–4. [in Russian]
- Yunker A, Sathe NA, Reynolds WS et al. Systematic review of therapies for noncyclic chronic pelvic pain in women. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67 (7): 417–25.
- Hassan S, Muere A, Einstein G. Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review. *Pain* 2014; 155 (12): 2448–60.
- Чайка В.А., Носенко Е.Н., Оразов М.Р. Современные подходы к комбинированной терапии хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом. Здоровье женщины. 2014; 3 (89): 52. / Chaika V.A., Nosenko E.N., Orazov M.R. Sovremennye podkhody k kombinirovannoi terapii khronicheskoi tazovoi boli u zhenshchin s adenomiozom. Zdorov'e zhenshchiny. 2014; 3 (89): 52. [in Russian]
- Taylor RN, Hummelshoj L, Stratton P, Vercellini P. Pain and endometriosis: Etiology, impact, and therapeutics. *Middle East Fertil Soc J* 2012; 17 (4): 221–5.
- Zito G, Luppi S, Giolo E et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 191967.
- Резниченко Г.И., Потебня В.Ю., Плотнокова В.М., Белай И.М. Применение нимесила в лечении женщин с синдромом хронической тазовой боли при гинекологической патологии. Здоровье женщины. 2013; 9 (85): 103. / Reznichenko G.I., Potebnya V.Iu., Plotnikova V.M., Belai I.M. Primenenie nimesila v lechenii zhenshchin s sindromom khronicheskoi tazovoi boli pri ginekologicheskoi patologii. Zdorov'e zhenshchiny. 2013; 9 (85): 103. [in Russian]
- Poleshuck EL, Gamble SA, Bellenger K et al. Randomized controlled trial of interpersonal psychotherapy versus enhanced treatment as usual for women with co-occurring depression and pelvic pain. *J Psychosom Res* 2014; 77 (4): 264–72.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин. / Instruksiia po meditsinskomu primeneniui preparata Deksalgin. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Яроцкая Екатерина Львовна – д-р мед. наук, зав. отд. международного сотрудничества ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова. E-mail: inter_otdel@mail.ru

Рецидивирующие смешанные инфекции уrogenитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета

А.Е.Шульженко^{✉1,2}, Р.В.Щубелко³, И.Н.Зуйкова¹

¹ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2;

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

³ПАО Клиника К+31. 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

В настоящее время для инфекционных заболеваний женских половых органов характерны смешанная этиология, стертая или бессимптомная клиническая картина, высокая частота микстинфекций, склонность к рецидивированию. Такое клиническое течение воспалительных заболеваний во многом обусловлено нарушениями тех или иных звеньев иммунной системы. В связи с этим идет активный поиск методов воздействия на общий и мукозальный иммунитет в целях повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний гениталий и снижения частоты рецидивирования воспалительного процесса. Среди лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующими свойствами, особое место занимает препарат Полиоксидоний®, что связано с наличием у него иммуномодулирующего, антиоксидантного, антиоксидического и мембранопротекторного эффекта. В статье приведен обзор данных по применению иммуномодулятора Полиоксидоний® у пациенток с хроническими неспецифическими заболеваниями половых органов.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания женских половых органов, мукозальный иммунитет, иммуномодуляторы, Полиоксидоний.

✉shulzhenko_ae@mail.ru

Для цитирования: Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции уrogenитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 87–93.

Recurrent mixed urogenital infections in women: correction strategy of mucosal immunity

A.E.Shulzhenko^{✉1,2}, R.V.Shchubelko³, I.N.Zuykova¹

¹Institute of Immunology. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoie sh., d. 24, str. 2;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

³Clinic+31. 119415, Russian Federation, Moscow, ul. Lobachevskogo, d. 42

Currently, infectious diseases of the female genital organs are typical combined etiology, erased or asymptomatic clinical picture, the high frequency of mixed infections, a tendency to recurrence. Such clinical course of inflammatory diseases are largely caused by violations of certain parts of the immune system. In this regard, there is an active search of methods of influence on General and mucosal immunity to enhance the effectiveness of therapy of inflammatory diseases of the genitals and reduce the frequency of recurrence of the inflammatory process. Among drugs with immunomodulatory properties, the drug Polyoxidonium®, which is associated with the presence of immunomodulating, antioxidant, membrane-protective and antitoxic effects of the drug. The article provides an overview of data on the use of immunomodulator Polyoxidonium® in patients with chronic nonspecific diseases of the genital organs.

Key words: chronic inflammatory diseases of the female genital organs, mucosal immunity, immunomodulators, Polyoxidonium.

✉shulzhenko_ae@mail.ru

For citation: Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent mixed urogenital infections in women: correction strategy of mucosal immunity. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 87–93.

Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – группа самостоятельных нозологических форм верхних отделов репродуктивного тракта женщины, которая может включать в себя комбинацию эндометрита, сальпингита, оофорита и осложняться тубоовариальными абсцессами или тазовым перитонитом. ВЗОМТ в структуре гинекологической патологии занимают лидирующие позиции и составляют 60–65% всех гинекологических заболеваний. С 1991 г. в России отмечался рост гинекологической патологии, в том числе и воспалительных заболеваний гениталий, с тех пор частота ВЗОМТ не имеет тенденции к снижению. Наибольший пик заболеваемости наблюдается у сексуально активных женщин в возрасте от 15 до 24 лет, после достижения 30 лет их частота значительно снижается, что может быть связано с изменением полового поведения женщин и появлением защитных антител в цервикальном канале [1].

Иммунология уrogenитального тракта

Мукозальный иммунитет (иммунитет слизистых оболочек) мочеполовых путей женщин обладает своими собственными функциями, такими как поддержка развития эмбрионов во время беременности, функционирование женских половых органов при копуляции, при контакте с внешней средой. Мукозальный иммунитет состоит из

врожденного и адаптивного иммунного ответа, на который влияют системный иммунитет и гормональные изменения во время менструального цикла. Гормоны регулируют иммунную систему на всем протяжении женского репродуктивного тракта, создавая условия для миграции сперматозоидов, оплодотворения, имплантации и беременности [2, 3].

Врожденный иммунитет включает в себя механические барьеры – эпителий, слизь, уровень кислотности (pH), систему комплемента и клетки иммунной системы. Плоский эпителий влагалища и эктоцервикса составляет основную часть слизистой оболочки женских половых путей и создает значительный физический барьер для низкомолекулярных форм патогенов благодаря плотной многослойной структуре. Проникновение патогенов осуществляется в основном через клетки-мишени, такие как клетки Лангерганса и CD4+ Т-лимфоциты. Слизь образует очень густой гель, который состоит из муцинов, его водянистая часть насыщена иммуноглобулинами (Ig) и антимикробными пептидами. Также важным защитным компонентом слизи является кислая pH среды уrogenитального тракта. Она поддерживается местными бактериями-комменсалами, которые производят молочную кислоту и перексид водорода (H₂O₂) с антимикробной активностью. Эпителиальные клетки, слизь и молочная кислота, а также белки системы комплемента образуют динамическую физиоло-

гическую структуру, которая взаимодействует с микро-организмами, предотвращая инфицирование. Макрофаги и дендритные клетки являются важными клетками, которые фагоцитируют и уничтожают патогены с помощью кислоты и переваривающих ферментов. Макрофаги женского урогенитального тракта сконцентрированы преимущественно в эндометрии и миометрии. В эндометрии их количество регулируется эстрадиолом и прогестероном. Во влагалище уровень макрофагов остается стабильным на протяжении всего менструального цикла. NK-клетки состоят примерно на 70% из лейкоцитов в эндометрии слизистой оболочки, они имеют фенотипические характеристики, которые отличаются от NK-клеток периферической крови, так как экспрессируют маркеры CD9, CD69 и CD94. NK-клетки матки стимулируют местные воспалительные реакции путем продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкин-10, 8 и интерферон (ИФН)- γ , тем самым вызывая активацию макрофагов и генерацию цитотоксических T-клеток. Нейтрофилы присутствуют по всему урогенитальному тракту женщин; больше всего их обнаруживают в маточных трубах, затем их количество прогрессивно снижается от верхних половых путей до влагалища. Они помогают разрушать ткани эндометрия во время менструации и усиливают врожденную иммунную защиту. Отмечается значительное увеличение популяции нейтрофилов в эндометрии в течение менструации, которому предшествует увеличение интерлейкина-8 [2–4].

Врожденный иммунный ответ женской половой системы регулируется цитокинами и хемокинами. ИФН являются важным семейством цитокинов, участвующих в иммунитете слизистых оболочек женского репродуктивного тракта, особенно в отношении вирусов. ИФН быстро нарабатываются в присутствии вирусов и бактерий. В большинстве случаев секреция хемокинов важна для привлечения иммунных клеток на поверхность эпителия [5].

Адаптивный иммунитет – патоген-специфический иммунный ответ, который развивается вследствие стимуляции антигенпредставляющих клеток, T-клеточной презентации и секреции B-клетками антител. К антигенпредставляющим клеткам в женских половых путях относятся макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса, клетки эпителия шейки матки и эндометрия. Эффекторными компонентами являются CD4+ T-клетки и цитокины, которые они секретируют, CD8+ T-клетки и Ig. CD4+ T-клетки, как правило, подразделяются на Th1 и Th2, их развитие прямо или косвенно опосредуется цитокинами при антигенной стимуляции, которая находится под влиянием гормонов. Th1-клеточный иммунитет включает уничтожение внутриклеточных патогенов макрофагами и активированными CD8+ T-клетками. CD4+ T-клетки секретируют высокие уровни ИФН- γ , который, в свою очередь, активирует CD8+ T-клетки, что приводит к разрушению инфицированных вирусом клеток. В урогенитальном тракте женщин CD8+ T-клетки преобладают над CD4+ T-клетками. В секреторной фазе цикла, когда могут произойти овуляция и имплантация, клеточный иммунитет в матке обеспечивает более стабильную работу иммунной системы [6].

Гуморальный иммунитет характеризуется производством антигенсвязывающих антител, способствуя фагоцитозу и индукции антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности или элиминации антигенов через систему комплемента. В первую очередь в слизистой оболочке половых путей обнаруживают IgG и IgA. Традиционно IgA является основным Ig, который присутствует в выделениях, однако в женских половых путях секреция IgG преобладает над секрецией IgA. Объем Ig, присутствующий в шеечно-влагалищной секреции, строго регулируется гормонами, поэтому изменяется в течение мен-

струального цикла с заметным снижением в период овуляции. По данным Shrier и соавт., уровни IgA и IgG снижаются в течение фолликулярной фазы, достигая минимума в период овуляции, и увеличиваются в течение лютеиновой фазы. Эта особенность может рассматриваться как механизм, который способствует выживанию сперматозоидов в слизистых оболочках половых органов и обеспечивает эффективность оплодотворения.

B-лимфоциты, которые синтезируют и секретируют Ig, изобилуют в эндоцервиксе, но их очень мало во влагалище. В генитальном тракте IgA находится в полимерной форме (pIgA), транспортируется в просвет через рецептор полимерного Ig (pIgR) и выделяется в виде секреторного IgA (sIgA). Экспрессия pIgR в эпителии женских половых путей активируется цитокинами (ИФН- γ), выделяемыми активированными T-лимфоцитами, и гормональным влиянием. IgG – это мономерный Ig, и, вероятно, он не транспортируется через pIgR. Тем не менее IgG также находят в слизистых выделениях, где он играет ключевую роль в иммунном ответе [2, 3, 7].

Вагинальный микробиоценоз

В настоящее время большое значение в развитии воспалительных заболеваний половых органов отводится нормальной микрофлоре влагалища, обеспечивающей колонизационную резистентность генитального тракта. Колонизационная резистентность подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры, что предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микробиоценоза, и распространение их за пределы экологической ниши.

Вагинальная микрорекосистема состоит из постоянно обитающих и транзитных микроорганизмов. Состояние колонизационной резистентности влагалища связывают именно с постоянно обитающей микрофлорой, которая у женщин репродуктивного возраста представлена обширной группой перекись-продуцирующих лактобацилл – *Lactobacillus crispatus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. jensenii*. Благодаря специфической адгезии на эпителиальных клетках влагалища образуется биопленка, состоящая из микроколоний лактобацилл, окруженных продуктами их метаболизма – гликокаликсом. Основная их функция – создание особой кислой среды (pH 4,5). Эта среда способствует уничтожению и созданию неблагоприятных условий для размножения патогенной и транзитной условно-патогенной микрофлоры. Кроме того, нормальная лактофлора стимулирует местную иммунную защиту организма [6].

Помимо лактофлоры на слизистых оболочках влагалища могут присутствовать и условно-патогенные микроорганизмы, которые не оказывают положительного влияния на микробиоценоз влагалища, но, присутствуя в низком титре, не приводят к развитию воспаления. В то же время при повышении концентрации условно-патогенных микроорганизмов могут развиваться дисбиотические состояния, снижающие качество жизни пациенток и оказывающие влияние на их репродуктивную функцию. Среди условно-патогенных микроорганизмов, заселяющих слизистые влагалища женщины, к клинически значимым относятся следующие:

- Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БВ): *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*.
- Аэробные микроорганизмы, приводящие к развитию аэробного вагинита: *Enterobacteriaceae* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и др.
- Условно-патогенные микоплазмы: *Ureaplasma parvum* / *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*.

- Наиболее распространенные виды грибов рода *Candida* – возбудители кандидоза: *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*.

К транзиторным, облигатно-патогенным, микроорганизмам относятся:

- *Chlamydia trachomatis*.
- *Neisseria gonorrhoeae*.
- *Trichomonas vaginalis*.
- *Mycoplasma genitalium*.

Размножаясь на слизистых оболочках урогенитального тракта, они приводят к развитию патологических состояний: урогенитальный хламидиоз, гонококковая инфекция, урогенитальный трихомониаз, инфекция, ассоциированная с *M. genitalium* [8, 9].

В разные периоды жизни женщины в зависимости от активности репродуктивной функции микроценоз влагалища имеет определенные особенности, однако в любом периоде взаимодействие микрофлоры с иммунной системой организма обеспечивает состояние колонизационной резистентности. Таким образом, вагинальная микроэкосистема динамичная и многокомпонентная по видовому составу. Строгая эстрогенная зависимость является ее отличительной особенностью и объясняет динамическую изменчивость на разных этапах жизни женщины (отсутствие функциональной активности яичников в детском возрасте, половое созревание, детородный возраст, постменопауза) и на протяжении менструального цикла в репродуктивном возрасте [6].

К предрасполагающим факторам риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы можно отнести:

- молодой возраст;
- наличие заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП), в анамнезе, новый половой партнер;
- частая смена половых партнеров;
- отсутствие применения адекватных средств контрацепции и первичной профилактики ЗППП (незащищенный секс);
- неблагоприятный преморбидный фон, общее снижение иммунологической резистентности организма, наличие хронической эндогенной интоксикации (хронический алкоголизм, наркомания и др.);
- прерывание беременности;
- внутриматочные манипуляции – прерывание беременности, введение внутриматочной контрацепции, спринцевания, гистеросальпингография, малоинвазивная хирургия, экстракорпоральное оплодотворение [10, 11].

В 60% случаев причиной воспалительных заболеваний половых органов являются инфекционные агенты.

В структуре заболеваний женской половой сферы воспалительные процессы влагалища и шейки матки, обусловленные условно-патогенной флорой, занимают лидирующее положение. Существенное место занимает и аэробный, или неспецифический, вагинит, при котором происходит замена анаэробных видов лактобацилл, преобладающих в норме, на аэробные бактерии, главным образом *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*) [1]. Практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалищном биотопе (за исключением лактобактерий), могут принимать участие в воспалительном процессе. Роль нарушения баланса вагинальной микрофлоры в развитии вагинитов, цервицитов показана многими исследователями. Чрезмерный рост микроорганизмов сопрягается с выработкой ими ферментов, которые совместно с тканевыми и лейкоцитарными протеазами вызывают значительную деструкцию тканей. Повреждая биологический барьер, они увеличивают в несколько раз вероятность инфицирования возбудителями, передаваемыми половым

путем. Показано повышение частоты инфицирования *C. trachomatis* и ВПЧ-инфекцией у женщин с БВ. Метаболические изменения в вагинальном секрете у женщин с нарушениями микрофлоры приводят к продукции таких продуктов, как пропионат и бутират, способных повредить эпителиальные клетки. Все это способствует формированию стойкого очага воспаления в малом тазу.

Иммунотерапия при ВЗОМТ

Инфекционно-воспалительная патология – классический пример заболеваний, сопровождающихся формированием вторичных иммунодефицитных состояний. Необходимость включения иммунокорректоров в комплексную терапию при инфекционном процессе может быть обоснована:

- возникновением и усилением дисфункции иммунной системы;
- возрастанием ограничения возможности этиотропной терапии;
- появлением новых и трансформацией известных этиопатогенов;
- формированием патогенных вирусно-бактериальных ассоциаций и устойчивых штаммов;
- изменением соотношения между симбиотической и патогенной флорой;
- возрастанием количества и выраженности различных осложнений основной этиотропной терапии;
- возрастанием длительности и стоимости лечения [11].

Лечение

Согласно European guideline for the management of pelvic inflammatory disease (2012 г.) лечение ВЗОМТ назначается с учетом давности заболевания, клинической картины, локализации поражения, наличия или отсутствия осложнений [10]. Подбор адекватных этиотропных (антибактериальных, противогрибковых и противовирусных) средств – первый и основной шаг в терапии воспалительных процессов урогенитального тракта женщин. Но современное понимание патогенеза этих состояний определяет огромную роль иммунных механизмов, нарушение функции которых приводит к развитию патологического состояния. Это в первую очередь местный иммунитет слизистых оболочек, который в норме призван поддерживать нормальную биоценоз мочеполовых путей, сдерживая и блокируя патогены на местном уровне. При его недостаточности и распространении инфекционно-воспалительного процесса, а также при развитии осложнений речь уже идет о нарушении в системном иммунитете, развитии вторичных иммунодефицитных состояний системного уровня. Таким образом, нарушение функции местного и системного иммунного ответа может приводить к хронизации и/или частому рецидивированию воспаления, которое не корректируется монотерапией этиотропными препаратами и требует комплексного применения иммуномодуляторов. Цель иммунотерапии – коррекция и стабилизация иммунных нарушений в период обострения заболевания и на этапе реабилитации, а ее результатом должно стать предупреждение хронизации воспалительного процесса и развития рецидива заболевания.

В настоящее время среди лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующими свойствами, выделяют препарат Полиоксидоний®. Он быстро купирует интоксикацию, воспаление и модулирует общий и местный иммунный ответ.

Полиоксидоний®: спектр иммуномодулирующей активности

Полиоксидоний® – препарат, обладающий широким спектром фармакологического действия, не имеет аналогов в мире и применяется в практической медицине не

первое десятилетие [12]. Полиоксидоний® (азоксимера бромид) был создан в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Р.В.Петровым, Р.М.Хайтовым, А.В.Некрасовым и др. Препарат совместим с антимикробными препаратами, ИФН и их индукторами, а его иммуностимулирующий эффект связан со способностью активировать клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Следствием активации клеток этой системы является повышение функциональной активности практически всех звеньев защиты организма от инфекции:

- факторов естественной резистентности – нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, НК-клеток;
- факторов приобретенного иммунитета – гуморального и клеточного.

Активация клеток моноцитарно-макрофагальной системы ведет к повышению миграции нейтрофилов в воспалительный очаг, усилению активности лизосомальных ферментов, повышению способности фагоцитов поглощать и убивать патогены, что усиливает антиинфекционную резистентность организма. Другое важное иммуномодулирующее свойство Полиоксидония – его способность усиливать образование антител как к тимусзависимым, так и тимуснезависимым антигенам. Параллельно с этим происходит и активация клеточного иммунитета. Повышается способность НК-клеток и антиген-неспецифических Т-киллеров убивать клетки, зараженные внутриклеточными возбудителями (вирусами, хламидиями, микоплазмами).

Детоксицирующее действие связано с особенностями химической структуры Полиоксидония. Являясь высокомолекулярным веществом, содержащим на своей поверхности большое количество активных группировок, Полиоксидоний® обладает способностью сорбировать на своей поверхности разные токсические вещества, в том числе микробной природы, и тем самым усиливать их элиминацию из организма.

Кроме этого, препарат обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами. Так же, как и детоксицирующие, они тесно связаны с особенностями его химической структуры. Как антиоксидант Полиоксидоний® способен удалять из организма различные кислородные радикалы, что существенно уменьшает их повреждающее действие на органы и ткани и снижает остроту воспалительного процесса. Способность стабилизировать мембраны клеток существенно снижает чувствительность клеток к повреждающему действию некоторых химиотерапевтических лекарственных средств, в частности иммунодепрессантов [13, 14].

Терапия смешанных вагинальных инфекций

Имеется большое количество работ, посвященных изучению эффективности препарата Полиоксидоний® как в комплексных схемах лечения БВ, ВЗОМТ разной этиологии, так и в монотерапии (профилактика воспалительных заболеваний, послеоперационный период и другие состояния).

Так, касательно лечения БВ и хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов (ХВЗВПО) проведено исследование на базе кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России под руководством А.З.Хашукоевой и соавт. по использованию препарата Полиоксидоний®. Проведение комплексной терапии с включением препарата Полиоксидоний® у пациенток с обострением ХВЗВПО позволило сократить сроки их пребывания в стационаре на 5,6 дня, тогда как больные, получающие только базисную антибактериальную терапию, находились в стационаре 12,5 дня. Схема применения препарата Полиоксидоний® в дозе 12 мг: интравагинально №10 по 1 суппозиторию в течение 3 дней, остальные 7 суппозитории – 1 раз в 2 дня

в сочетании с базисной антибактериальной терапией (использовались антибиотики широкого спектра действия: офлоксацин по 200 мг 2 раза в сутки, метронидазол 250 мг 3 раза в день, нистатин по 500 тыс. ЕД 4 раза в день – в течение 7 дней).

При проведении курса терапии препаратом Полиоксидоний® показатели всех клинико-лабораторных данных у пациенток 1-й группы (n=39), его получавших, имели выраженный положительный характер. Более того, уже на 6-е сутки наблюдалось исчезновение общих и местных клинических симптомов заболевания (слабость, зуд, жжение, патологические выделения из половых путей, отек и гиперемия половых органов) у 95,1% пациенток, что на 5–7 сут быстрее в сравнении с пациентками 2-й группы (n=47), получавшими только базисную антибактериальную терапию. Это свидетельствует о двукратном увеличении эффективности терапии при включении иммуномодулятора Полиоксидоний® в схемы лечения пациенток с БВ и обострением ХВЗВПО. Установлено, что препарат в форме вагинальных суппозиториях не обладает побочными эффектами. Положительная динамика исследуемых иммунологических, бактериологических, клинических параметров позволила рекомендовать применение препарата Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей по следующей схеме: по 12 мг ежедневно в течение 3 дней и далее по 12 мг 1 раз в 2 дня 10 введений в сочетании с базисной антибактериальной терапией и последующим восстановлением нормального микробиоценоза влагалища [15].

Комплексная терапия рецидивирующих инфекций нижнего отдела урогенитального тракта, включающая применение препарата Полиоксидоний® в виде суппозиториях, у 34 женщин в возрасте от 16 до 39 лет проведена М.Х.Коджаевой и соавт. на базе ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России. Обследование включало клинико-инструментальные методы: микроскопию мазка из влагалища, цервикального канала и уретры, исследование соскоба методом полимеразной цепной реакции, микробиологическое исследование содержимого влагалища, расширенную кольпоскопию, pH-метрию вагинального секрета, «аминный» тест с 10% раствором КОН. Обследование проводили до лечения, через 5–7 дней и спустя 1–1,5 мес после курса терапии. Первую группу составили 16 женщин, получавших антибактериальную терапию (офлоксацин 200 мг 2 раза в день). Во 2-ю группу вошли 18 больных, помимо антибиотика получавших Полиоксидоний® интравагинально в виде свечей по 12 мг через день №10. Эффективность проводимой терапии оценивали по клиническим и лабораторным данным. В результате при микроскопии вагинальных мазков через 5–7 сут и 1–1,5 мес после окончания лечения у всех пациенток 1-й группы были обнаружены низкие титры лакто- и бифидобактерий. В мазках у 9 (50%) пациенток из 2-й группы регистрировали увеличение титра лактобацилл уже на 5-е сутки. По данным микробиологического исследования, элиминация патогенной микрофлоры (*U. urealyticum* – 66,6% случаев; *C. trachomatis* – 30,5%; *M. hominis* – 31,6%) произошла у 50% пациенток контрольной группы и 66,6% – основной. Также после курса лечения уменьшение количества выделений из половых путей отмечали 11 (68%) пациенток 1-й группы и 15 (83%) женщин 2-й группы; уменьшение зуда и жжения в области вульвы отмечали соответственно 3 (18%) и 6 (37%) обследованных, дизурические расстройства после лечения не отмечены ни у одной пациентки, у 13 (72%) женщин основной группы и 8 (37%) – контрольной выявлена положительная динамика кольпоскопической картины. Полученные данные свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте препарата Полиоксидоний® [16, 17].

Исследование новых подходов в лечении обострения ХВЗВПО с применением иммуномодулирующей терапии

Полиоксидонием проведено Л.Е.Смирновой (ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова) в группе из 86 пациенток в возрасте от 18 до 42 лет. Основную группу составили 39 пациенток, которым проводили базисную антибактериальную терапию в сочетании с препаратом Полиоксидоний®. Пациентки получали препарат Полиоксидоний® по 12 мг интравагинально ежедневно в течение 3 дней, в последующем суппозитории вводились 1 раз в 3 дня. Курсовая доза Полиоксидония составила 120 мг. Одновременно проводилась базисная антибактериальная терапия, включающая офлоксацин (200 мг каждые 12 ч 2 раза в сутки на протяжении 7 дней) или доксициклин (100 мг каждые 12 ч 2 раза в сутки на протяжении 7 дней), метронидазол (250 мг каждые 8 ч 3 раза в сутки на протяжении 7 дней), нистатин (500 тыс. ЕД каждые 6 ч 4 раза в сутки на протяжении 7 дней). В контрольную группу вошли 47 больных, которым проводилась только базисная антибактериальная терапия.

Пациенткам обеих групп проводили лечение преформированными физическими факторами (диадинамические токи, ультразвук в импульсном режиме). Комплексное обследование включало опрос, объективное и гинекологическое обследование/осмотр, лабораторные методы, общеклинические методы исследования, микробиологическое, бактериоскопическое, бактериологическое исследование, метод прямой иммунофлюоресценции, ДНК-диагностику методом полимеразной цепной реакции, иммунологические методы, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза в динамике и статистическое исследование. Заболевания шейки матки, цервикального канала и влагалища выявлялись в виде эктопии (27,9%), эндоцервицита (20,9%) и кольпита (22%). При УЗИ органов малого таза, проведенном у всех пациенток до начала лечения, выявлялись эхографические признаки хронического сальпингита (100%), обострения хронического эндометрита (20,9%), сальпингоофорита (82,5%), спаечного процесса в малом тазу (44,6%), кистозной дегенерации яичников (17,4%). У всех обследованных больных была выявлена смешанная инфекция, в большинстве случаев представленная возбудителями ЗППП и условно-патогенными микроорганизмами, наибольшая активность или вирулентность среди которых выявлена у *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и микроорганизмов кишечного происхождения – *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli*. Выявленные нарушения местного иммунитета проявлялись в повышении уровня IgG в 2 раза ($p<0,05$), снижении уровня IgA в 5 раз

($p<0,05$) и IgA – в 2 раза ($p<0,05$) при практически неизменном уровне IgM, что свидетельствовало о прогрессировании заболевания и переходе его в хроническую стадию.

Местные и общие клинические симптомы после проведенной комплексной терапии у пациенток основной группы исчезли практически полностью, тогда как в контрольной группе у 1/3 пациенток сохранились боли и патологические выделения из половых путей, у 10,6% – зуд и 2,1% – чувство жжения наружных половых органов, у 4,2% – дизурические расстройства, у 4,2% – диспареуния. После проведенной антибактериальной терапии у 23,4% больных во 2-й группе оставалось снижение физической активности, на слабость и

головные боли продолжали жаловаться 25,5 и 8,1% больных соответственно. Проведенная комплексная терапия больных с обострением ХВЗВПО с включением Полиоксидония позволила в среднем на 5–7 дней быстрее по сравнению с остальными пациентками добиться улучшения состояния, что проявлялось улучшением общего самочувствия, исчезновением болевого синдрома или уменьшением его интенсивности, быстрым исчезновением общих и местных клинических симптомов данного заболевания. При контрольном УЗИ органов малого таза, проведенном на 5–7-е сутки лечения, отмечалась положительная динамика (отсутствие свободной жидкости в позаиматочном пространстве, нормализация звукопроводимости

тканей яичников) у 80,2% пациенток основной группы. При этом у 79% пациенток 2-й группы положительные изменения ультразвуковой картины происходили на 10–14-е сутки терапии.

Проведенная комплексная терапия обострения ХВЗВПО с включением Полиоксидония способствовала значительному улучшению микробного пейзажа, что подтверждается микробиологическими методами исследования. Так, у пациенток основной группы при контрольной микроскопии отделяемого влагалища и цервикального канала специфических возбудителей и «ключевых» клеток обнаружено не было, а частота обнаружения *C. albicans* уменьшилась в 9 раз. В то же время проведение только антибактериальной терапии у пациенток контрольной группы привело к уменьшению количества специфических возбудителей в 1,6 раза, и наблюдалась лишь тенденция к уменьшению частоты выявляемости *C. albicans* и «ключевых» клеток. При контрольном бактериологическом исследовании количество условно-патогенных микроорганизмов у пациенток основной группы уменьшилось почти в 1,6 раза, тогда как у больных контрольной группы полимикробный пейзаж улучшился незначительно – в 1,1 раза. В 92% случаев у пациенток основной группы была достигнута элиминация специфических возбудителей из шеечной слизи, тогда как у пациенток контрольной группы элиминация возбудителей достигнута лишь в 32% случаев. После проведения комплексного лечения обострения ХВЗВПО с включением Полиоксидония у пациенток основной группы уровень Ig в слизи цервикального канала достиг значений нормы: IgG – 0,56±0,06 г/л ($p<0,05$), IgA – 0,53±0,05 г/л ($p<0,05$), sIgA – 0,44±0,10 г/л ($p<0,05$), IgM – 0,19±0,08 г/л. Таким образом, включение иммуномодулятора Полиоксидония в комплексную терапию позволяет значительно снизить дозы и длительность применения антибактериальных, противовоспалительных препаратов у больных с обострением ХВЗВПО, способствует сокращению сроков пребывания в стационаре, удлинению периода ремиссии [14].

Применение иммуномодулирующей терапии при неспецифических воспалительных заболеваниях гениталий проведено на базе ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России Л.П.Сизякиной и соавт. у 100 пациентов в возрасте от 18 до 49 лет, которые были разделены на 3 группы. Первая группа включала 30 больных, получавших стандартную терапию без иммунокоррекции: местную антимикробную терапию с применением вагинальных свечей Бетадин и, учитывая высокий процент хронического рецидивирующего течения заболевания у пациенток данной группы, ломефлоксацин в дозе 0,4 г 1 раз в день в течение 5 дней. Пациенткам второй группы (n=35) в комплексе со стандартной терапией дополнительно было проведено лечение препаратом Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей (по 1 свече в дозе 12 мг ежедневно в течение 7 дней). В 3-ю группу были включены 35 больных, которым проводилась монотерапия препаратом Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей (по 1 свече в дозе 12 мг ежедневно в течение 7 дней). Продолжительность динамического наблюдения составила 5 мес.

Больные обследовались до лечения, после окончания терапии и через 8 нед после лечения. После проведенного курса лечения у пациенток 1-й группы (без иммунокоррекции) отмечались субъективные улучшения (уменьшение зуда, жжения в области гениталий, выделений) на 5–7-й день; при кольпоскопии гиперемия и отек слизистой влагалища сохранялись у 16,6% больных, гиперемия и отек слизистой шейки матки – у 13,3%. При изучении иммунологических параметров у пациенток этой группы не выявлено существенных изменений клеточного звена иммунитета. Отсутствие существенных сдвигов отмечалось и в гуморальном звене. У пациенток 2-й группы улуч-

шение состояния (уменьшение зуда, жжения в области гениталий, снижение количества выделений) после лечения препаратом Полиоксидоний® в сочетании с традиционной терапией отмечалось уже на 1–2-е сутки от начала лечения. Кольпоскопическая картина нормализовалась к 4–5-му дню лечения. Отмечено сокращение суммарной частоты патологических типов биоценоза влагалища, что способствовало восстановлению колонизационной резистентности.

Отмечена выраженная положительная иммунологическая динамика у пациенток данной группы. Анализ показателей иммунного статуса пациенток выявил, что после проведенной терапии в клеточном звене отмечены увеличение содержания лимфоцитов, выраженная положительная иммунологическая динамика. Анализ показателей иммунного статуса пациенток выявил, что после проведенной терапии в клеточном звене отмечено увеличение содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD3+ (70,1±1,9% при норме 67–76%) с нормализацией их субпопуляционного состава. Увеличение содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD4+ (до 34,4±2,1% при норме 38–46%), сопровождается одновременным снижением лимфоцитов, обладающих супрессорно-цитотоксическими эффектами, в результате чего происходит статистически достоверное увеличение иммунорегуляторного индекса. Позитивные сдвиги, наблюдающиеся в количественном отношении Т-лимфоцитов, происходят под действием препарата Полиоксидоний® в плане их функциональной активности. Так, статистически достоверно увеличение количества лимфоцитов, несущих CD25+ (12,1±1,5% при норме 10–17%), что верифицирует способность препарата Полиоксидоний® стимулировать как раннюю, так и позднюю активационную способность лимфоцитов.

В гуморальном звене иммунной системы также выявлены статистически значимые сдвиги. При этом нормализация содержания CD20-лимфоцитов (8,3±2,4% при норме менее 10%) сопровождается увеличением синтеза IgA и нормализацией уровня IgC. После проведения курса лечения препаратом Полиоксидоний® в качестве монотерапии (3-я группа) значительное улучшение самочувствия отметили 88,6% пациенток. Субъективное улучшение (уменьшение зуда, жжения в области наружных половых органов, отечности, снижение количества выделений) пациентки этой группы отмечали уже на 1–2-е сутки от начала лечения. У 11,4% пациенток монотерапия оказалась недостаточно эффективной, больные продолжили курс лечения с использованием лекарственных препаратов по стандартным методикам. Кольпоскопическая картина нормализовалась у 94,3% пациенток группы монотерапии; у 88% отмечалось восстановление микробиоценоза влагалища, что способствовало восстановлению колонизационной резистентности [17, 18].

Заключение

На основании представленных данных можно говорить о высокой эффективности иммунотропной терапии препаратом Полиоксидоний® в гинекологической практике при лечении заболеваний, сопровождающихся длительной персистенцией инфекционного агента, дисбиотическими процессами, такими как БВ, неспецифический кольпит, ВЗОМТ, плохо поддающихся лечению стандартными методами терапии. При применении препарата Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей в лечении неспецифических вагинитов и цервицитов отмечалось более быстрое купирование клинических проявлений местной воспалительной реакции влагалища, уменьшалась интоксикация, улучшалось общее состояние больных. Полиоксидоний® снижает микробную обсемененность и нормализует состав микробиоценоза влагалища в более ранние сроки, способствует восстановлению колониза-

ционной резистентности без дополнительного применения препаратов эубиотического ряда, что позволяет оптимизировать традиционную антимикробную терапию.

Полиоксидоний® обладает способностью оказывать усиливающий эффект на действие основных этиотропных средств базисной терапии. Антимикробные химиотерапевтические препараты, убивая или подавляя функциональную активность возбудителя, делают их более чувствительными к действию защитных сил организма – фагоцитоза, НК-клеток и Т-лимфоцитов. Одновременное применение Полиоксидония и антимикробного препарата наносит по возбудителю двойной удар, в результате чего и достигается хороший клинический эффект.

Включение иммуномодулятора в комплексную терапию является экономически оправданным, так как позволяет уменьшить применение антибактериальных, противогрибковых и противовоспалительных препаратов, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре, а также снизить вероятность рецидивов, обострений и осложнений. Полиоксидоний® – иммуномодулятор, сочетающий в себе высокую клинико-иммунологическую эффективность и безопасность.

Литература/References

1. Савченко Т.Н., Хашукоева А.З., Ильина И.Ю. и др. Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения. *Лечащий врач*. 2014; 12: 40–8. / Savchenko T.N., Khashukoeva A.Z., Il'ina I.Yu. i dr. Vospalitel'nye zabolevaniia organov malogo taza: vliianie na reproduktivnoe sostoianie zhenshchin, perspektivy lecheniia. *Lechashchii vrach*. 2014; 12: 40–8. [in Russian]
2. Machado JR, Silva MV, Cavellani CL et al. Mucosal Immunity in the Female Genital Tract, HIV/AIDS. *Biomed Res Int* 2014.
3. Mestecky J, Fultz PN. Mucosal immune system of the human genital tract. *J Infect Dis* 1999; 179 (3): S470–S474.
4. Pudney J, Quayle AJ, Anderson DJ. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone. *Biol Reprod* 2005; 73 (6): 1253–63.
5. Fahey JV, Schaefer TM, Channon JY, Wira CR. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract. *Human Reprod* 2005; 20 (6): 1439–46.
6. Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Makarov O.V., Aleshkin V.A., Savchenko T.N. Infektsii v akusherstve i ginekologii. 2-e izd. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]
7. Wira CR, Fahey JV, Sentman CL et al. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev* 2005; 206 (1): 306–35.
8. Sharma H, Tal R, Clark NA, James HS. Microbiota and Pelvic Inflammatory Disease. *Semin Reprod Med* 2014; 32 (1): 43–9.
9. Martin R, Soberon N, Vazquez F, Suarez JE. Vaginal microbiota: composition, protective role, associated pathologies, and therapeutic perspectives. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (3): 160–7.
10. Ross J, Judlin P, Jensen J. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. 2012.
11. Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (6): 68–73. / Tsar'kova M.A. Primenenie immunomodulatorov v kompleksnoi terapii vospalitel'nykh zabolevanii organov malogo taza. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (6): 68–73. [in Russian]
12. Неймарк А.И., Шарапов В.В., Раздорская М.В. и др. Местные иммуномодуляторы в терапии сочетанных воспалительных заболеваний гениталий и нижних мочевых путей, осложненных синдромом хронической тазовой боли. *Лечащий врач*. 2011; 11. / Neimark A.I., Sharapov V.V., Razdorskaya M.V. i dr. Mestnye immunomodulatory v terapii sochetannykh vospalitel'nykh zabolevanii genitalii i nizhnikh mochevykh putei, oslozhnennykh sindromom khronicheskoi tazovoi boli. *Lechashchii vrach*. 2011; 11. [in Russian]
13. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Некрасов А.В. и др. Применение нового отечественного иммуномодулятора полиоксидония в лечении урогенитальных инфекций. *Лечащий врач*. 2000; 2. / Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.V. i dr. Primenenie novogo otechestvennogo immunomodulirovannogo polioksidoniia v lechenii urogenital'nykh infektsii. *Lechashchii vrach*. 2000; 2. [in Russian]
14. Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (6): 21–5. / Smirnova L.E. Primenenie immunomodulirovushchei terapii v kompleksnom lechenii khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevanii vnutrennikh polovykh organov. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (6): 21–5. [in Russian]
15. Хашукоева А.З., Торчинов А.М., Смирнова Л.Е. и др. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Полиоксидоний в лечении гинекологических заболеваний. СПб., 2004; с. 6–12. / Khashukoeva A.Z., Torchinov A.M., Smirnova L.E. i dr. Sovremennye podkhody k lecheniiu khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevanii vnutrennikh polovykh organov. Polioksidonii v lechenii ginekologicheskikh zabolevanii. SPb., 2004; s. 6–12. [in Russian]
16. Коджаева М.Х., Подзолкова Н.М., Кулаков А.В. и др. Полиоксидоний в комплексной терапии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта у женщин. *Terra Medica Nova*. 2004; 4. / Kodzhaeva M.Kh., Podzolkova N.M., Kulakov A.V. i dr. Polioksidonii v kompleksnoi terapii retsidiviruiushchikh infektsiiu urogenital'nogo trakta u zhenshchin. *Terra Medica Nova*. 2004; 4. [in Russian]
17. Золотов И.С., Остроменский В.В. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов. *Гинекология*. 2011; 13 (3): 55–9. / Zolotov I.S., Ostromenskii V.V. Terapiia vospalitel'nykh zabolevanii zhenskikh polovykh organov: vozmozhnosti immunomodulatorov. *Gynecology*. 2011; 13 (3): 55–9. [in Russian]
18. Сизякина Л.П., Руденко И.Е., Кузина Т.Н. Клинико-иммунологические особенности течения неспецифических кольпитов и цервицитов и эффективность иммунокорригирующей терапии. Полиоксидоний в лечении гинекологических заболеваний. СПб., 2004; с. 17–9. / Siziakina L.P., Rudenko I.E., Kuzina T.N. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniia nespetsificheskikh kol'pitol' i tservitsitov i effektivnost' immunokorrigiruiushchei terapii. Polioksidonii v lechenii ginekologicheskikh zabolevanii. SPb., 2004; s. 17–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шульженко Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии; ФГБУ МГМСУ А.И.Евдокимова. E-mail: shulzhenko_ae@mail.got

Щубелко Розалия Васильевна – врач ПАО Клиника К+31

Зуйкова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии

Пролапс гениталий и недержание мочи: возможности терапии

Ю.Э.Доброхотова✉

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В современной практике урогинекологов по всему миру наряду с традиционными хирургическими методами лечения генитального пролапса и стрессового недержания мочи появились новые, связанные с использованием высокоэффективных эрбиевых лазеров. Эти технологии позволяют безопасно проводить коррекцию данной патологии и ассоциированных с ней состояний без периода реабилитации. Теперь есть возможность решать достаточно интимные проблемы пациенток в перименопаузальном периоде, а также проводить послеродовую реабилитацию женщин без повреждения слизистой оболочки вагинального канала в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: пролапс гениталий, недержание мочи, лазерные методики, сексуальные расстройства.

✉pr.dobrohotova@mail.ru

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э. Пролапс гениталий и недержание мочи: возможности терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 94–97.

Genital prolapse and urinary incontinence: therapy options

Yu.E.Dobrokhotova✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

In modern urogynecological practice around the world in addition to traditional surgical methods of treatment of genital prolapse and stress urinary incontinence, new, high-performance methods associated with the use of erbium lasers are used. These technologies make it possible to safely carry out the correction of this disease and its associated states without the rehabilitation period. Now the intimate problems of patients in the perimenopausal period can be solved, and post-natal rehabilitation carried out without mucosal damage to the vaginal canal in an outpatient setting.

Key words: genital prolapse, urinary incontinence, laser techniques, sexual disorders.

✉pr.dobrohotova@mail.ru

For citation: Dobrokhotova Yu.E. Genital prolapse and urinary incontinence: therapy options. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 94–97.

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни. Это положительное событие требует переосмысления подхода к ведению пациенток старшего возраста. В перименопаузальном возрасте женщины достигают пика своей профессиональной деятельности, активны в своей трудовой и социальной позиции. Появляющиеся в этом возрастном периоде изменения внешности, приливы, потливость, сексуальные расстройства, пролапс гениталий и недержание мочи коренным образом сказываются на самооценке женщин, влияют на качество жизни и, таким образом, могут воздействовать на трудовой, социальный и семейный статус пациенток. Эти изменения, особенно пролапс гениталий и недержание мочи, сопровождаются серьезными психоэмоциональными расстройствами, социальной дезадаптацией. В этой связи урогенитальные расстройства можно отнести не только к проблемам здоровья, но и большой социальной проблеме общества.

По данным международной статистики, недержание мочи встречается у 30–70% женского населения, увеличиваясь с возрастом женщин [1–7]. Проблема недержания мочи требует и больших экономических затрат. Так, например, в такой стране, как США, ежегодно на решение проблемы недержания мочи тратится более 26 млрд дол. [8].

Международное общество по вопросам изучения удержания мочи (1974 г.) определило недержание мочи как условие, при котором непроизвольная потеря мочи является социальной и гигиенической проблемой и подтверждается объективно.

Женщины, страдающие различными нарушениями со стороны мочеиспускания, редко обращаются к специалистам, из-за того что стесняются, и многие из них считают, что данное явление вполне закономерно. Практически каждая женщина когда-либо отмечает симптомы недержания мочи. Одновременно с этим некоторые скептически относятся к возможности лечения у специалиста, так как не верят в эффективность лечения данной патологии [9].

Проблема

Существует множество различных классификаций данной патологии. В гинекологической практике приходится

сталкиваться в основном со стрессовым и императивным типами недержания мочи, а также их сочетанием.

Стрессовое недержание мочи – непроизвольное выделение мочи при повышении внутрипузырного давления над внутриуретральным, но при отсутствии детрузорной активности [8]. По оценкам отечественной и зарубежной литературы частота встречаемости стрессового недержания мочи у женщин составляет от 5 до 78%. До 20% таких больных встречаются на урологических и до 30% – на гинекологических приемах [8].

Причиной недержания мочи при напряжении является нарушение функции сфинктерного аппарата мочевого пузыря и уретры, возникающее при изменении нормальных уретровезикальных взаимоотношений [7, 8].

Гиперактивный мочевой пузырь – клинический синдром, определяющий ургентное мочеиспускание (в сочетании или без ургентного недержания мочи), которое обычно сопровождается учащенным мочеиспусканием и ноктурией (мочеиспускание в период от засыпания до пробуждения) [10].

Ургентное (императивное) недержание мочи – непроизвольное выделение мочи при сильном позыве к мочеиспусканию. Частота ургентного недержания мочи в общей популяции составляет 30–50% [11]. Императивное мочеиспускание по силе своего поведенческого влияния оказывает более сильное психологическое воздействие, нежели стрессовое [8].

Физиологические механизмы

Процесс удержания мочи в основном зависит от тонуса мышц тазового дна, состояния коллагеновых волокон в связочном аппарате малого таза, а также мышц-детрузоров мочевого пузыря. Оптимальная функция уретры тесно связана со структурами вне уретры: лобково-уретральными связками, субуретральной стенкой влагалища, лобково-копчиковыми мышцами и мышцами-леваторами. Очень важным фактором является состояние в этих структурах коллагена. Состояние кровоснабжения и трофики мышц-детрузоров, тазового дна, а также коллагеновых волокон в определенной степени зависит от уровня эстрогенов [11].

Для адекватного повышения внутриуретрального давления при повышении внутрибрюшного давления необходимы полноценное состояние уретерия, эластичность коллагена, входящего в состав соединительной ткани уретры, сохраненный тонус гладкой мускулатуры уретральной стенки, полноценная васкуляризация уретры. Во всех указанных структурах расположены рецепторы к эстрогенам, прогестерону и андрогенам, и условия эстрогенного дефицита обуславливают быстрое развитие урогенитальной атрофии. После наступления менопаузы низкий уровень эстрогенов приводит к общим клеточным, биохимическим, бактериологическим и анатомическим изменениям в мочевом тракте [11, 12].

Ключевую роль в образовании коллагеновых волокон осуществляют основные клетки дермального слоя – фибробласты. Помимо коллагена фибробласты участвуют в синтезе фибриллярных (эластин, фибронектин) и структурных (гликопротеины, протеогликаны) белковых компонентов межклеточного матрикса, а также ферментов, участвующих в катаболических реакциях [13]. Деградация коллагеновых волокон внеклеточного матрикса осуществляется матричными металлопротеиназами. С возрастом изменяются количество, морфологические особенности, пролиферативный и функциональный потенциал фибробластов [14].

В удержании мочи играет роль взаимодействие нескольких механизмов: сопротивление замыкательного аппарата уретры и мочевого пузыря, стабильность уретральной анатомической поддержки, адекватная иннервация всех перечисленных компонентов, нормальное кровоснабжение тканей, нормальное состояние межклеточного вещества [15, 16]. Так как многие структуры урогенитального тракта содержат рецепторы к эстрогенам, процессы пролиферации и ангиогенеза также в определенной степени контролируются эстрогенами. Таким образом, процессы удержания мочи являются эстрогензависимыми [7].

Лечение

Традиционно основным методом лечения недержания мочи при напряжении является хирургический. В то же время оперативное лечение показано не всем пациенткам, кроме того, хирургические методики в ряде случаев сопряжены с побочными явлениями и осложнениями, такими как обструкция нижних мочевых путей, нарушения и дискомфорт при сексуальных отношениях, довольно частые рецидивы пролапса и недержания мочи [1, 2, 17]. Это побуждает к поиску и внедрению новых консервативных и малоинвазивных методов лечения.

Одним из наиболее простых методов является поведенческая терапия, которая подразумевает снижение массы тела, изменение образа жизни, нормализацию стула, лечение легочных заболеваний. Однако данный подход является симптоматичным, не влияет на этиопатогенез и является недостаточно эффективным.

Существуют различные методики лечебной физкультуры, наиболее признанной является методика, разработанная А.Кегелем [18]. Ряд исследователей показали некоторое увеличение риска стрессового недержания мочи у пациенток при занятиях упражнениями [3, 19]. Это связано с тем, что часть женщин не способны изолированно сокращать мышцы тазового дна и обычно сокращают прямую мышцу живота, а также ягодичные и бедренные, еще больше при этом повышая внутрибрюшное давление. В настоящее время для тренировки мышц тазового дна используются современные компьютерные установки, которые перерабатывают импульсы от влагалищных датчиков и отображаются графически, таким образом обеспечивая обратную связь. Эффективность такой методики в виде монотерапии составляет 53%, а совместно с гимнастическими упражнениями – 82% [20]. Миостимуляция соответствующим

мышц для лечения инконтиненции имеет такой же механизм действия, что и гимнастика, и эффективность данной методики не превосходит упражнения [2–4].

Распространение получили и специальные устройства – пессарии, влагалищные конусы, уретральные обтураторы. Особо широко используются пессарии. После введения пессария восстанавливается нормальное анатомическое положение мочевого пузыря и уретры, а также создается дополнительная опора для органов малого таза, что, в свою очередь, способствует удержанию мочи.

Медикаментозная терапия до сих пор вызывает много дискуссий. Если urgentное и смешанное недержание мочи не вызывает сомнений в плане медикаментозной терапии, то по поводу стрессовой формы вопрос неоднозначен. Лекарственные средства, применяемые с целью лечения гиперактивного мочевого пузыря, относят к разным фармакотерапевтическим группам и различают по механизму действия [10].

Препараты антихолинергического действия являются первой линией лечения. М-холиноблокаторы, подавляя М-холинорецепторы, снижают сократительную функцию мочевого пузыря (в детрузоре имеются два вида мускариновых рецепторов, M_2 и M_3) [7, 8]. К настоящему времени выделяют пять видов мускариновых рецепторов, которые имеются в головном мозге (кора, гипоталамус), сердце, гладкой мускулатуре, базальных отделах переднего мозга и т.д., с чем и связано появление побочных эффектов при применении препаратов данной группы: сухость глаз, кожи, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение зрения, со стороны центральной нервной системы – головокружение, головная боль, возбудимость, сонливость.

Поскольку одним из основных звеньев в патогенезе развития урогенитальных проблем является развитие эстроген-дефицитного состояния, логичным представляется с целью их коррекции назначение менопаузальной гормонотерапии [10, 11, 15, 16].

При наличии лишь сенсорных проявлений атрофического цистоуретрита и вагинита, т.е. при легкой степени проявлений, показано в основном применение локальной терапии [12]. У пациенток с легкой и средней степенью тяжести урогенитальных расстройств с целью коррекции как местных, так и системных проявлений гипоестрогении применяют системную терапию.

Лазерные технологии

В настоящее время в практической медицине активно применяют лазерные технологии. Активное использование различных типов лазерных систем в гинекологической практике началось с конца 1980-х годов. Хирургическое применение CO_2 -лазера в практике гинеколога давно стало нормой. В качестве альтернативной технологии успешно применяют различные типы диодных и оптоволоконных лазерных систем. Технологии применения данных типов лазеров для оперативных вмешательств отработаны на практике и описаны в большом количестве научных источников.

В настоящее время появились новые виды лазерных технологий и, соответственно, новые типы лазерных процедур. Широкое распространение получили лазерные технологии лечения недержания мочи, интимного омоложения и лечения атрофии слизистой. Для данного вида процедур используются Er:YAG- и CO_2 -лазеры.

Технологии очень отличаются друг от друга по своей эффективности и безопасности. В то же время исследование рекламных материалов, представленных компаниями, не позволяет разобраться в отличиях и определить целесообразность покупки того или иного вида лазерного оборудования.

Технологии IncontiLase и IntimaLase реализуются только при передаче лазерной энергии на ткани стенки влагали-

ща сверхдлинным пакетным импульсом (длительность пакетного импульса составляет 2,1 с). Подобный способ формирования импульса и передачи энергии защищен мировым патентом (технология SMOOTH). Лазерное излучение с длиной волны 2940 нм, генерируемое Er:YAG-лазером, поглощается в тканях только молекулами воды. Иные биологические ткани излучение данной длины волны не поглощают. Лазерная энергия, передаваемая молекулам воды маленькими дозами через определенную паузу, приводит к повышению температуры воды и нагреву тканей. За время паузы тепло, образовавшееся в поверхностном слое тканей, передается нижележащим слоям за счет диффузии тепла. Следующий импульс приходит на уже остывшие ткани. Таким образом, этапный последовательный нагрев поверхностных слоев слизистой обеспечивает плавный прогрев стенки на глубину до 10 мм. Энергия каждого отдельного импульса очень мала и составляет 0,6–0,8 Дж/см². Такая плотность энергии длины волны 2940 нм является субабляционной, разрушение тканей невозможно. Действующим медицинским фактором является тепло, медленно распространяющееся по тканям стенки влагалища.

Технология пакетного импульса SMOOTH позволяет достичь этапной передачи лазерной энергии на ткани и добиться управляемого нагрева стенки влагалища до температуры 60–63°C без повреждения слизистой оболочки. Подобный плавный нагрев обеспечивает прямое воздействие на collagen и запускает механизм неокollagenогенеза.

Отсутствие повреждений гарантируется специальным подбором длительности импульсов и пауз между ними, а также низким уровнем плотности энергии. Плотность энергии в процедурах IncontiLase и IntimaLase – 0,6–0,8 Дж/см².

Такой способ передачи энергии обеспечивает только коагуляционное воздействие на стенку влагалища, разрушение слизистой отсутствует.

В результате лазерного воздействия укорачиваются межмолекулярные поперечные связи тройной спирали коллагена, что приводит к мгновенному сокращению волокон на 2/3 их длины по сравнению с состоянием до процедуры. Нагревание коллагена вызывает его мгновенное сокращение, волокна становятся короче и толще и, следовательно, обработанная ткань сокращается и сжимается. Помимо мгновенной реакции сокращения коллагена в ткани запускаются процессы реконструкции коллагеновых волокон и неокollagenогенеза. В результате этих процессов обработанная ткань обогащается новым, молодым коллагеном, становится упругой и эластичной.

В результате применения технологий IncontiLase и IntimaLase обработанные лазером ткани обогащаются новым коллагеном, подтягиваются и становятся более эластичными. Сокращение тканей обеспечивает уменьшенную поддержку мочеиспускательного канала, улучшает гипертоничность уретры, таким образом устраняя симптомы недержания мочи. Происходит увеличение плотности и эластичности стенки влагалища, уменьшается объем влагалища, восстанавливается опорная функция фасций тазового дна, связочного аппарата, возрастают сила и длительность сокращений мышц тазового дна. Тепловое воздействие обеспечивает восстановление нейрогуморальной регуляции слизистой влагалища, способствует образованию новых сосудов, что приводит к устранению симптомов атрофии слизистой.

Таким образом, новая методика консервативного лечения недержания мочи – IncontiLase, основанная на использовании энергии Er:YAG-лазера в неабляционном режиме, представляет определенный интерес. Целью неаблятивной лазерной процедуры является достижение селективной денатурации коллагена. Ускорение неокollagenогенеза приводит к подтяжке тканей и повышению их эластичности. Обработанная зона постепенно сокращается,

улучшая поддержку мочевого пузыря и уретры. Лазерная энергия распределяется по коротким импульсам с точно контролируемым повышением температуры, что исключает возникновение некроза.

За последние годы накоплены экспериментально-клинические данные об эффективности и безопасности использования неаблятивного Er:YAG-лазера (Словения) в лечении стрессового недержания мочи и так называемого синдрома «широкого влагалища», который обусловлен снижением тонуса мышц тазового дна. По данным I.Fistonic и соавт., перинеометрия увеличилась на 5,1 мм рт. ст. через 6 мес после лечения. Также отмечалось уменьшение угла на 20° при проведении Q-tip-теста с пробой Вальсальвы. Одновременно уменьшились проявления недержания мочи и улучшилось качество жизни [21]. Через 3 мес после 2 лазерных воздействий все пациентки отметили улучшение упругости влагалища, 95,2% отметили усиление сексуального удовлетворения (J.Gaviria и соавт.) [22]. Результаты исследования Urska Bizjak Ogrinc и соавт. продемонстрировали уменьшение степени пролапса, а объем остаточной мочи снизился на 12 мл [23].

Интересные данные получены А.А.Безменко и соавт., которые в течение 5 мес наблюдения выявили увеличение количества и активности фибробластов, повышение плотности соединительной ткани, появление участков неангиогенеза [24].

Таким образом, появляющиеся новые технологии открывают новые возможности в лечении недержания мочи. Особый интерес представляют обнадеживающие результаты в лечении не только ургентного, но и стрессового недержания мочи.

Литература/References

1. Гвоздев М.Ю. и др. Свободная синтетическая петля: предварительный анализ российского опыта 2002–2012 гг. Эксперим. и клин. урология. 2012; 4: 32–8. / Gvozdev M.Yu. i dr. Svobodnaia sinteticheskaia petlia: predvaritel'nyi analiz rossiiskogo opyta 2002–2012 gg. Eksperim. i klin. urologiia. 2012; 4: 32–8. [in Russian]
2. Abrams P et al. Incontinence. 4th International Consultation on Incontinence. Paris, France. Health publications, 2009.
3. Bo K, Sundgot-Borgen J. Are former female elite athletes more likely to experience urinary incontinence later in life than non-athletes? Scand J Med Sci Sports 2010; 20 (1): 100–4.
4. Davila GW. Nonsurgical outpatients therapies for the management of female stress urinary incontinence: long-term effectiveness and durability. In: Advances in urology. 2011; p. 529.
5. Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Бенизри Э. и др. Модифицированные слинговые операции при коррекции стрессового недержания мочи у женщин. Реконструктивно-пластическая хирургия. В кн.: Сборник научных трудов, посвященный 70-летию со дня рождения профессора Д.В.Кана. М., 1998; с. 22–30. / Pushkar' D.Yu., Loran O.B., Benizri E. i dr. Modifitsirovannye slingovye operatsii pri korrektsii stressovogo nederzhaniia mochi u zhenshchin. Rekonstruktivno-plasticheskaia khirurgiia. V kn.: Sbornik nauchnykh trudov, posviashchennyi 70-letiiu so dnia rozhdeniia professora D.V.Kana. M., 1998; s. 22–30. [in Russian]
6. Chapple CR, Bosch R, Hanus T. Female incontinence. Eur Urol 2000; 38 (4).
7. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Маликова В.О., Чикишева А.А. Особенности мочеиспускания у гинекологических больных. Гинекология. 2013; 15 (5): 48–50. / Dobrokhotova Yu.E., Il'ina I.Yu., Malikova V.O., Chikisheva A.A. Osobennosti mocheispuksaniia u ginekologicheskikh bol'nykh. Gynecology. 2013; 15 (5): 48–50. [in Russian]
8. Wyman JE. The costs of Urinary Incontinence. Eur Urol 1997; 32: 13–9.
9. Кан Д.В., Лоран О.Б., Еремин Б.В. Диагностика и лечение недержания мочи при напряжении у женщин. Методические разработки ММСИ им. Н.А.Семашко М., 1987; с. 55. / Kan D.V., Loran O.B., Eremin B.V. Diagnostika i lechenie nederzhaniia mochi pri napriazhenii u zhenshchin. Metodicheskie razrabotki MMSI im. N.A.Semashko M., 1987; s. 55. [in Russian]
10. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече, 2003; с. 160. / Mazo E.B., Krivoborodov G.G. Giperaktivnyi mochevoi puzyr'. M.: Veche, 2003; s. 160. [in Russian]
11. Балан В.Е., Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания в климактерии и принципы их лечения. Рус. мед. журн. 2000; 3: 27–31. / Balan V.E., Gadzhieva Z.K. Narus-

- heniia mocheispuskaniia v klimakterii i printsipy ikh lecheniia. Rus. med. zhurn. 2000; 3: 27–31. [in Russian]
12. Аляев Ю.Г., Балан В.Е., Винаров А.З. и др. Медикаментозная комбинированная терапия стрессового недержания мочи у женщин в климактерическом периоде. Урогинекология. 2001; 3 (3): 102–6. / Aliaev Yu.G., Balan V.E., Vinarov A.Z. i dr. Medikamentoznaia kombinirovannaia terapiia stressovogo nederzhaniia mochi u zhenshchin v klimaktericheskom periode. Gynecology. 2001; 3 (3): 102–6. [in Russian]
 13. Stephen P, Genever P. Non-epithelial oral mucosal progenitor cell populations. Oral Dis 2007; 13: 1–10.
 14. Sorrell M, Caplan A. Fibroblasts – a diverse population. Int Rev Molec Biol 2009; 276: 161–214.
 15. Bergnik EW, Kloosterboer HS, Van der Vies H. Estrogen binding proteins in the fetal genital tract. J Steroid Biochem 1997; 20: 1057–60.
 16. Colleselli K, Stenzl A, Eder R et al. The female urethral sphincter: a morphological and topographical study. J Urol 1998; 160: 49–54.
 17. Novara G et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. Eur Urol 2010; 58 (2): 218–38.
 18. Kegel AH. Stress incontinence and genital relaxation. Ciba Clinical Symposia 1952; 4 (2): 32–52.
 19. Imamura M et al. Systematic review and economic modeling of the cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. Health Technol Assess 2010; 14 (40): 1–18.
 20. Сивков А.В. и др. Применение метода биологической обратной связи у женщин. Эксперим. и клин. урология. 2010; 4: 50–3. / Sivkov A.V. i dr. Primenenie metoda biologicheskoi obratnoi svyazi u zhenshchin. Eksperim. i klin. urologiia. 2010; 4: 50–3. [in Russian]
 21. Fistonc I, Findri-Gustec S et al. Minimally invasive laser procedure for early stages of stress urinary incontinence. J Laser Health Acad 2012; 1: 67–74.
 22. Gaviria JE et al. Vaginal Tightening – evaluation of a novel noninvasive laser treatment for vaginal relaxation syndrome. J Laser Health Acad 2012; 1: 59–66.
 23. Urska Bizjak Ogrinc et al. Laser Treatment of Higher Grade Cystocele. J Laser Health Acad 2013; 1: 29–35.
 24. Безменко А.А. и др. Лечение недержания мочи при напряжении у женщин Er:Yag-лазером: некоторые биохимические показатели метаболизма соединительной ткани. Урогинекология. 2014; 3: 88–90. / Bezmenko A.A. i dr. Lechenie nederzhaniia mochi pri napriazhenii u zhenshchin Er:Yag-lazerom: nekotorye biokhimicheskie pokazateli metabolizma soedinitel'noi tkani. Uroginiekologiia. 2014; 3: 88–90. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Оценка онкологической безопасности препарата Магнерот на модели карциномы легких

Л.В.Адамян^{1,2}, О.А.Громова³, О.Н.Грачева⁴, А.Г.Калачева³, И.Ю.Торшин⁵, М.В.Филимонова⁶

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

³ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России. 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр., д. 8;

⁴ФГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;

⁵ГБАОУ ВПО Московский физико-технический институт (государственный университет) Минобороны России. 141700, Россия, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9;

⁶ФГБУ Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России. 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4

Длительная коррекция недостаточности магния проводится органическими солями магния. В работе представлены результаты экспериментальной оценки онкологической безопасности оротата магния в составе препарата Магнерот в дозах 5 и 10 мг/кг в расчете на элементный магний. Показана высокая онкологическая безопасность изученных доз препарата на стандартной модели – карциномы легких Льюис.

Ключевые слова: карцинома легких Льюис, Магнерот, оценка безопасности, противоопухолевый эффект.

✉unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Громова О.А., Грачева О.Н. и др. Оценка онкологической безопасности препарата Магнерот на модели карциномы легких. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 98–102.

Evaluation of oncological safety of Magnerot on a model of lung carcinoma

L.V.Adamyan^{1,2}, O.A.Gromova³, O.N.Gracheva⁴, A.G.Kalacheva³, I.Yu.Torshin⁵, M.V.Filimonova⁶

¹V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

³Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153462, Russian Federation, Ivanovo, pr. Sheremetevskii, d. 8;

⁴Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russian Federation, Samara, ul. Chapaevskaia, d. 89;

⁵Moscow Institute of Physics and Technology. 141700, Russian Federation, Dolgoprudnyi, Institutskii per., d. 9;

⁶National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 249036, Russian Federation, Obninsk, ul. Koroleva, d. 4

Compensation of prolonged magnesium deficiency is carried out with organic magnesium salts. Here, the results of experimental evaluation of the oncological safety of magnesium orotate in doses of 5 and 10 mg/kg (elemental magnesium) are presented. The high oncological safety of the Magnerot was tested on a standard model – Lewis lung carcinoma.

Key words: Lewis lung carcinoma, Magnerot, safety assessment, anti-tumor effect.

✉unesco.gromova@gmail.com

For citation: Adamyan L.V., Gromova O.A., Gracheva O.N. et al. Evaluation of oncological safety of Magnerot on a model of lung carcinoma Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 98–102.

Введение

Недостаточность магния встречается, по разным данным, у 30–60% населения. При своевременном выявлении дефицита магния и проведении долговременной коррекции можно предотвратить возникновение и развитие широкого круга коморбидных дефициту магния патологий [1], в том числе опухолевых заболеваний [2]. Подчеркнем, что эффективная коррекция дефицита магния подразумевает достаточно длительные курсы терапии (месяцы, годы). Поэтому оценка онкологической безопасности различных солей магния весьма актуальна.

Для длительной коррекции дефицита магния, как правило, пользуются препаратами на основе органических солей магния (аспарагинат, цитрат, лактат, глицинат, оротат и др.) вследствие их высокой биодоступности и безопасности. Онкологическая безопасность этих солей недостаточно исследована, что вызывает многочисленные необоснованные спекуляции относительно эффектов тех или иных солей магния.

Рассмотрим этот вопрос более подробно на примере оротата магния и лактата магния, так как обе эти соли широко используются для изготовления препаратов для коррекции дефицита магния. Например, в эксперименте при однократном введении проканцерогенного диэтилнитрозамина в дозе 200 мг/кг диета с очень высоким содержанием аргинина (3,5–15 г/кг в сутки) [3] или оротовой кислоты (10–25 г/кг в сутки) [4] может способствовать усилению роста опухолей. Заметим, что взаимосвязь между оротовой кислотой, диэтилнитрозамином и другими канцерогенами и развитием опухолей наблюдалась только в экспери-

менте. Данные о способности оротовой кислоты стимулировать развитие опухолей у человека отсутствуют.

Однако результаты нескольких исследований, проведенных, во-первых, только на экспериментальном уровне, во-вторых, в присутствии специальных канцерогенов и, в-третьих, с чрезвычайно высокими дозами оротовой кислоты (мегадозы) ни в коем случае не позволяют делать абсурдный вывод, что оротовая кислота и ее соли якобы канцерогенны. Гораздо больше имеется научных обоснований для обсуждения проканцерогенных эффектов высоких доз молочной кислоты и ее солей, лактатов.

Например, в экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что уровни лактата в тканях коррелируют с развитием опухолей, так что опухоли с более высоким содержанием лактата характеризуются более высокой малигнизацией [5]. Онкотрансформация клеток человека ассоциирована с повышением уровней основного фермента метаболизма лактата, лактат дегидрогеназы [6]. Общеизвестно, что онкотрансформация клеток приводит к повышенному потреблению глюкозы раковой клеткой и более активной конверсии пирувата именно в лактат (так называемый эффект Варбурга). Эффект Варбурга усиливает выживание и деление раковых клеток [7], всасывание фолиевой кислоты и миграцию раковых клеток [8].

Более того, в клинических исследованиях было показано, что гиперлактатемия является независимым предиктором высокой смертности пациентов от рака. Например, исследование пациентов с раком легких IV степени (n=85, 45–96 лет) показало, что уровни лактата в плазме крови

Таблица 1. Динамика массы тела животных в разных экспериментальных группах

Срок наблюдения, сут	Средняя масса тела, % (M±SE)*		
	Контроль	Магнерот, 5 мг/кг	Магнерот, 10 мг/кг
3-е	99,2±0,7	99,2±0,6	100,5±0,8
7-е	103,6±0,8	102,2±1,0	103,9±0,9
10-е	103,3±1,0	101,3±0,8	102,2±1,0
13-е	104,9±1,0	103,3±0,8	105,3±0,9
15-е	105,5±1,0	105,5±0,9	106,9±1,0
17-е	110,2±1,1	107,4±1,1	110,4±1,3
21-е	113,8±1,6	112,6±1,3	114,0±1,3

*Показатели нормированы на исходную массу тела.

более 1,4 ммоль/л ассоциированы с достоверно более низким выживанием пациентов [9].

Таким образом, вопрос об онкологической безопасности той или иной соли магния требует проведения специальных исследований. Целью настоящей работы являлась оценка влияния препарата Магнерот на рост и метастазирование злокачественных новообразований на модели карциномы легких Льюис (КЛЛ).

Материалы и методы

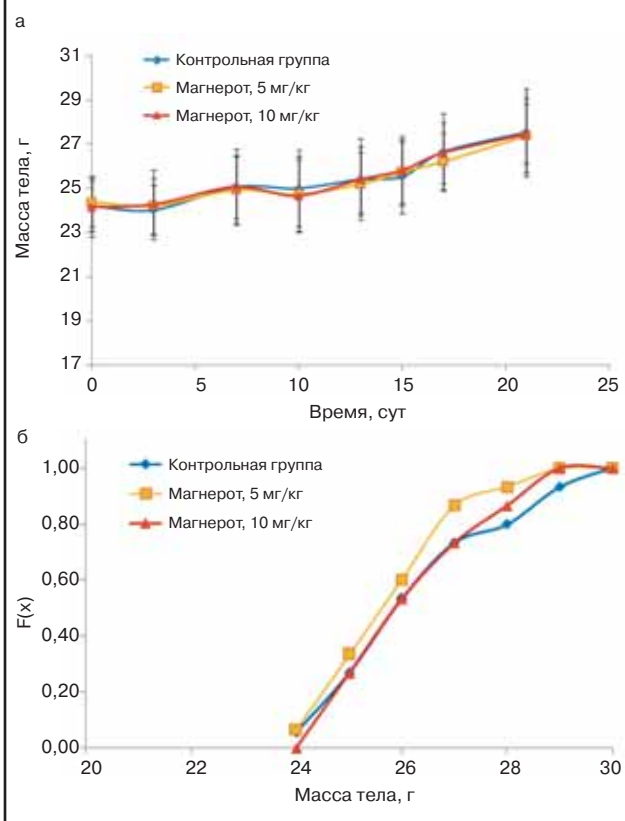
Описание препарата. Согласно фармакопее Российской Федерации, Магнерот представляет собой таблетированный препарат, содержащий в качестве действующего вещества 500 мг магния оротата дигидрат на 1 таблетку. В исследованиях Магнерот использован в фармакопейной таблетированной форме для перорального введения («Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ», Германия). При проведении работ препарат хранился в защищенном от света месте при температуре ниже 25°C.

Лабораторные животные. Исследования проведены на 45 самцах мышей-гибридов F₁ (СВА×С₅₇BL_{6j}) в возрасте 2,5–3 мес с массой тела 22–26 г. Животные были получены из питомника ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, имели ветеринарный сертификат и прошли 20-суточный карантин в виварии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф.Цыба. Содержались животные в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ №708н: в клетках Т-3 с соблюдением норм группового размещения, в условиях естественного освещения и принудительной 16-кратной вентиляции, при температуре 18–20°C и относительной влажности воздуха 40–70%, на подстилке из простерилизованных древесных стружек, со свободным доступом к питьевой воде и корму. Животные получали стандартный (ГОСТ Р50258-92) брикетированный корм ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб», РФ).

Все экспериментальные работы с лабораторными животными выполнены в соответствии с общепринятыми этическими нормами, на основе стандартных операционных процедур, принятых в МРНЦ им. А.Ф.Цыба, которые соответствуют правилам Европейской конвенции по защите животных, используемых для научных целей (ETS 123).

Опухолевая модель. Исследования проведены на перевиваемой КЛЛ. Штамм КЛЛ получен из банка опухолевых материалов ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России и поддерживался на самцах мышей С₅₇BL_{6j}. Трансплантацию КЛЛ самцам мышей F₁ (СВА×С₅₇BL_{6j}) проводили подкожным введением 1,6×10⁶ опухолевых клеток в 0,1 мл суспензии в область латеральной поверхности правого бедра, на которой предварительно депилировали шерстный покров.

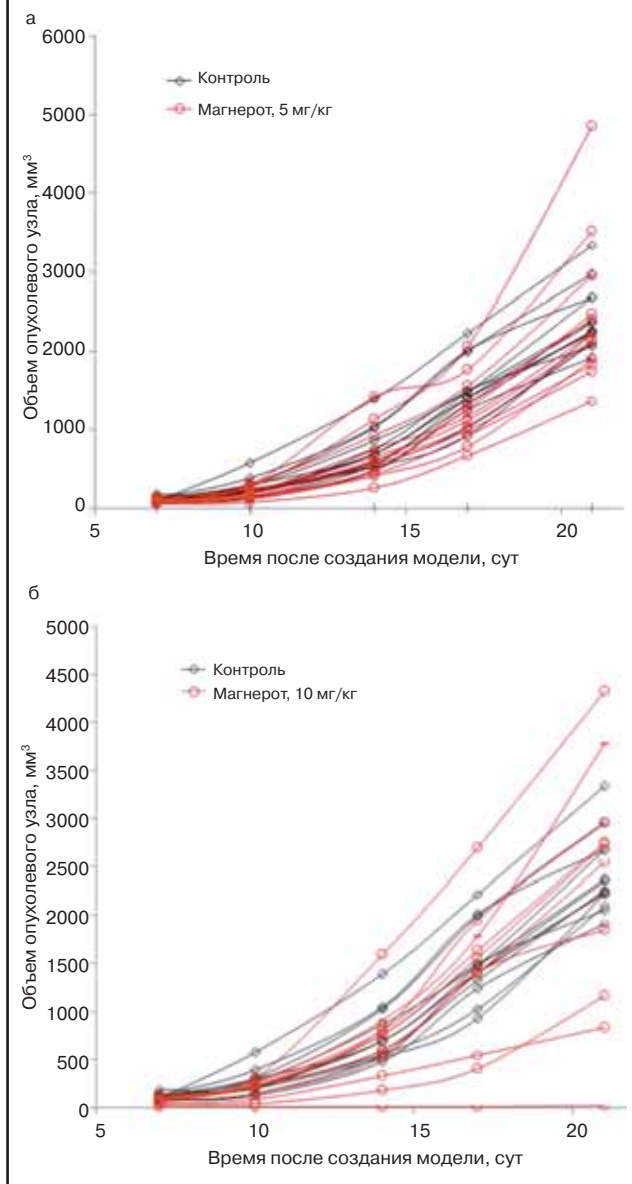
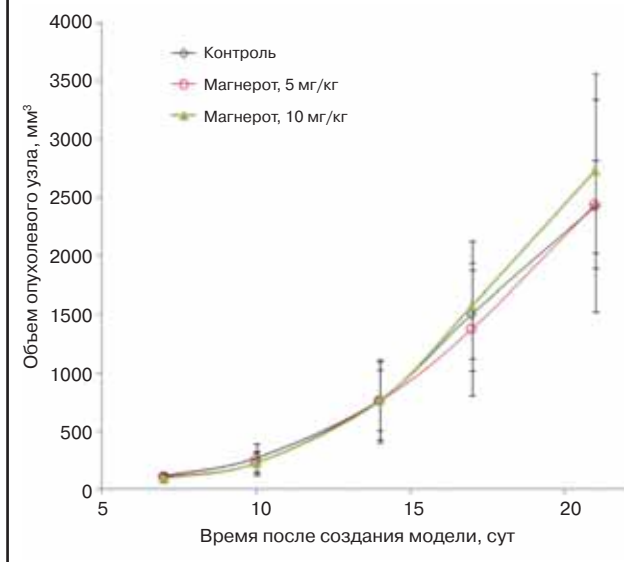
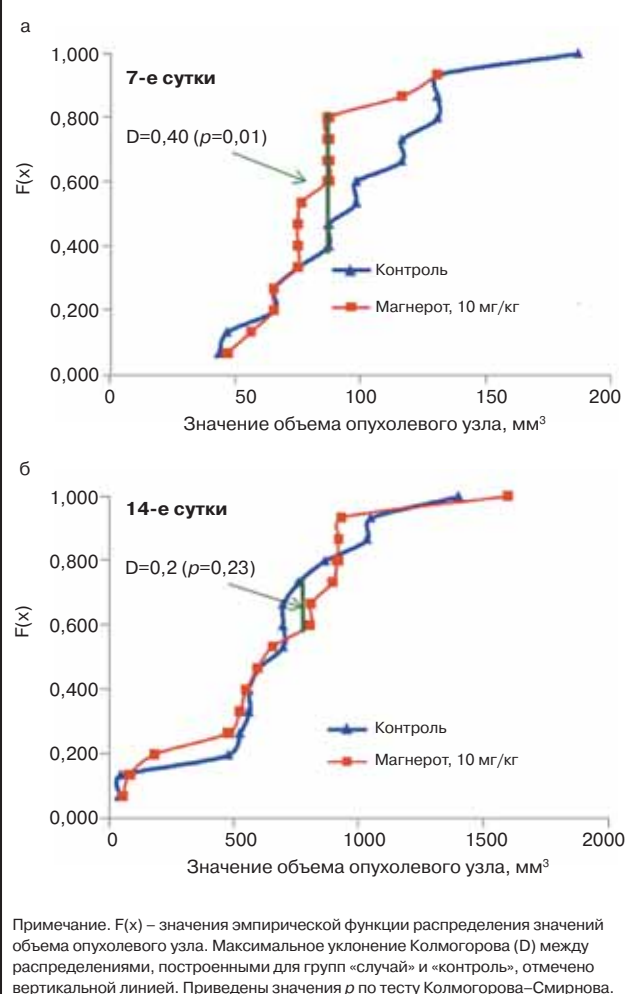
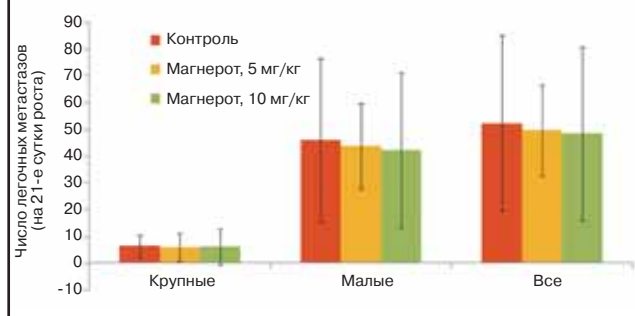
Экспериментальные группы, способы введения и дозы препарата. После перевивки КЛЛ животных методом рандомизации распределили в 3 группы, по 15 особей

Рис. 1. Динамика роста массы тела в экспериментальных группах: а – масса тела; б – эмпирические функции распределения массы тела в разных группах.

в каждой, – контрольную и 2 подопытные. Животные контрольной группы в дальнейшем не получали никаких воздействий. Животным подопытных групп со 2 по 20-е сутки после трансплантации опухоли ежедневно интрагастрально вводили Магнерот в дозах 5 и 10 мг/кг (в расчете на элементный магний) в виде суспензии в крахмальном геле. Изученные дозы соответствуют максимальным суточным дозам магния, рекомендованным для человека при длительном применении данного препарата [10].

Оценка эффектов. Переносимость Магнерота оценивали путем ежедневного наблюдения за животными, в котором изучался неврологический статус по характеру спонтанной двигательной активности, общей возбудимости и реакции на тактильные и звуковые раздражители, а также по пищевой активности животных и динамике прироста их массы тела.

Специфическое влияние Магнерота на опухолевый процесс изучали по динамике роста и активности метастазирования КЛЛ. Для этого с 7-х суток опыта, по достижению опухолями измеряемого размера, каждые 2–3 сут у всех животных проводили измерение калипером двух диаметров опухолевых узлов: L – максимальный диаметр узла; W – диаметр, ортогональный к L. Расчет объемов узлов проводили в приближении: $V = (L \times W^2) \times (\pi/6)$, которое надежно коррелирует с данными магнитно-резонансной томографии [11]. Влияние препарата на рост КЛЛ оценивали путем статистического сравнения объема опухолевых узлов в контрольных и подопытных группах на разных сроках наблюдения, по длительности задержки роста опухоли и индексу торможения роста опухоли (ТРО): $TPO = (V_k - V_o) / V_k \times 100\%$, где V_k и V_o – средние объемы узлов в контрольной и опытной группе [12]. На 21-е сутки роста карциномы животных выводили из опыта путем цервикальной дислокации под эфирным наркозом, выделяли легкие, фиксировали их 24 ч в жидкости Буэна и далее проводили подсчет числа крупных и мелких легочных метастазов. Влияние Магнерота на процессы метастазирования и рост метастазов оценивали

Рис. 2. Кривые скорости роста опухолей для индивидуальных животных.**Рис. 3. Усредненные по группам кривые роста опухолей.****Рис. 4. Анализ различий в скорости роста опухолей по максимальному отклонению в тесте Колмогорова.****Рис. 5. Отсутствие достоверных различий между группами в количестве опухолей разного размера (крупные, малые, все).**

путем статистического сравнения числа метастазов в контрольных и опытных группах.

Статистическая обработка. При данной постановке эксперимента присутствует несколько подопытных групп, поэтому оценку межгрупповых различий приводили методами множественного сравнения – путем рангового дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса с применением критерия Данна. Различия полагали достоверными на 0,05 уровне значимости. Расчеты выполнены с помощью программного пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Субхроническое интрагастральное введение Магнерота в дозах 5 и 10 мг/кг переносилось подопытными животными легко и не вызывало у них каких-либо изменений в нев-

Таблица 2. Динамика роста КЛЛ в разных экспериментальных группах			
Срок наблюдения, сут	Средний объем опухолевых узлов, мм ³ (M±SE)		
	Контроль	Магнерот, 5 мг/кг	Магнерот, 10 мг/кг
7-е	98,7±9,8	99,0±10,7	85,8±7,4
10-е	236,4±34,7	206,3±26,7	202,8±24,7
14-е	667,7±90,5	721,3±101,6	515,1±85,7
17-е	1302,9±159,6	1370,0±146,4	1370,3±189,7
21-е	2101,9±235,7	2433,7±252,0	2374,1±313,9

Таблица 3. Метастатическая активность КЛЛ в разных экспериментальных группах			
Показатель	Среднее число легочных метастазов на 21-е сутки роста КЛЛ (M±SE)		
	Контроль	Магнерот, 5 мг/кг	Магнерот, 10 мг/кг
Крупные	6,3±1,1	5,9±1,0	6,1±1,7
Малые	45,9±7,8	43,6±4,1	42,3±7,5
Всего	52,3±8,5	49,6±4,4	48,4±8,4

рологическом статусе и пищевой активности. Не наблюдалось также и статистически значимых различий в динамике прироста массы тела животных в разных экспериментальных группах (табл. 1). Анализ эмпирических функций распределения значения массы тела в экспериментальных группах посредством тестов Колмогорова и Смирнова также подтвердил отсутствие достоверных различий между группами (рис. 1).

В данном опыте рост КЛЛ носил типичный характер – к 7-м суткам после трансплантации опухолевый узел определялся и достигал измеряемого размера у 100% животных, а единичная гибель подопытных животных отмечалась на поздних сроках роста неоплазии – на 20–21-е сутки после перевивки. Анализ пучков индивидуальных кривых скорости роста опухолей подтвердил отсутствие достоверных различий между группами в течение всего периода исследования (рис. 2).

Анализ динамики роста КЛЛ в разных группах показал, что Магнерот в обеих использованных дозах в данном опыте не оказывал статистически значимого проопухолевого действия. Как показано в табл. 2, на всех сроках наблюдения объем опухолевых узлов КЛЛ в подопытных группах статистически не различался с показателями контрольной группы. Более того, в группе, получавшей Магнерот в дозе 10 мг/кг, была отмечена умеренная задержка роста карциномы (на 20–22%) к 14-м суткам. Однако этот эффект не достигал уровня статистической значимости по тесту Дана ($p=0,05$) и не наблюдался в последующие дни (рис. 3).

В то же время на 7-е сутки было установлено достоверное различие между контрольной группой и группой получавших Магнерот (Mg^{2+} – 10 мг/кг) с использованием другого статистического теста – непараметрического теста Колмогорова. Значение максимального отклонения (D) между распределениями, построенными для групп «случай» и «контроль», на 7-е сутки составило $D=0,40$ (что соответствовало достоверным различиям, $p=0,010$; рис. 4). Таким образом, приему препарата Магнерот соответствовали более низкие значения объема опухолей. Тем не менее данный эффект со временем затухал и к 14-м суткам достоверные различия между группами отсутствовали (см. рис. 4).

Не было отмечено влияния препарата Магнерот на процессы метастазирования и рост метастазов карциномы: число легочных метастазов на 21-е сутки роста КЛЛ в экспериментальных группах статистически не различалось (табл. 3; рис. 5).

Выводы

Магнерот в дозах 5 и 10 мг/кг при субхроническом энтеральном введении животным-опухоленосителям не оказывает никакого проопухолевого или прометастатического действия на К/ЛЛ. Более того, для дозы в 10 мг/кг (в расчете на элементный магний) отмечены достоверно более низкие объемы опухолей на 7-е сутки эксперимента. Результаты доказывают высокую онкологическую безопасность препарата и указывают на возможность компенсации Магнеротом дефицита магния у пациентов с опухолевыми заболеваниями.

Литература/References

1. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013; 6 (259): 115–29. / Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu. i dr. Nedostatochnost' magniia – dostoverniy faktor riska komorbidnykh sostoianii: rezul'taty krupnomasshtabnogo skringinga magnievogo statusa v regionakh Rossii. Farmateka. 2013; 6 (259): 115–29. [in Russian]
2. Torshin IY, Gromova OA. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. Nova Science Publ 2011.
3. Vasudevan S, Laconi E, Rao PM et al. Perturbations of endogenous levels of orotic acid and carcinogenesis: effect of an arginine-deficient diet and carbamyl aspartate on hepatocarcinogenesis in the rat and the mouse. Carcinogenesis. 1994; 15 (11): 2497–500.
4. Laconi E, Denda A, Rao PM et al. Studies on liver tumor promotion in the rat by orotic acid: dose and minimum exposure time required for dietary orotic acid to promote hepatocarcinogenesis. Carcinogenesis 1993; 14 (9): 1771–5.
5. Walenta S, Voelxen NF, Mueller-Klieser W. Lactate-An Integrative Mirror of Cancer Metabolism. Recent Results Cancer Res. 2016; 207: 23–37. doi: 10.1007/978-3-319-42118-6_2.
6. Chang CC, Zhang C, Zhang Q et al. Upregulation of lactate dehydrogenase a by 14-3-3? leads to increased glycolysis critical for breast cancer initiation and progression. Oncotarget 2016; May 2. doi: 10.18632/oncotarget.9136.
7. Romero-Garcia S, Moreno-Altamirano MM, Prado-Garcia H, Sanchez-Garcia FJ. Lactate Contribution to the Tumor Microenvironment: Mechanisms, Effects on Immune Cells and Therapeutic Relevance. Front Immunol 2016; 7: 52. doi: 10.3389/fimmu.2016.00052.
8. Guedes M, Araujo JR, Correia-Branco A et al. Modulation of the uptake of critical nutrients by breast cancer cells by lactate: Impact on cell survival, proliferation and migration. Exp Cell Res 2016; 341 (2): 111–22. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.01.008.
9. Vlachostergios PJ, Oikonomou KG, Gibilaro E, Apergis G. Elevated lactic acid is a negative prognostic factor in metastatic lung cancer. Cancer Biomark 2015; 15 (6): 725–34. doi: 10.3233/CBM-150514.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Справочник. 15-е изд. М.: Новая Волна, 2005. / Mashkovskii M.D. Lekarstvennye sredstva. Posobie dlia vrachei. Spravochnik. 15-e izd. M.: Novaia Volna, 2005. [in Russian]
11. Kawano K, Hattori Y, Iwakura H et al. Adrenal tumor volume in genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging. Exp Ther Med 2012; 4 (1): 61–4.
12. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. / Khabriev R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Izd. 2-e, pererab. i dop. M.: Meditsina, 2005. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Адамян Лейла Вагоевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова, зав. каф. репродуктивной медицины и хирургии фак-та последиplomного образования ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Грачева Ольга Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ

Калачева Алла Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, доц. каф. «Интеллектуальные системы» ФГАОУ ВПО МФТИ

Филимонова Марина Владимировна – канд. мед. наук, ФГБУ НМИРЦ

Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки

Н.А.Татарова^{✉1}, Е.А.Пустынная¹, Е.В.Жигалова²

¹ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

²ООО «Ай-Клиник СЗ». 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Корпусная, д. 9, литер А

Авторами проведено исследование по изучению исходов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки. Результаты показывают, что патология шейки может выступать кофактором неблагоприятного исхода протоколов ВРТ. В этой связи авторы ставят задачей повышение эффективности программ ВРТ путем углубленного обследования и оптимизации методов и сроков лечения патологии шейки матки перед протоколами ВРТ.

Ключевые слова: заболевания шейки матки, вспомогательные репродуктивные технологии.

[✉]tatarova@yandex.ru

Для цитирования: Татарова Н.А., Пустынная Е.А., Жигалова Е.В. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 103–108.

Efficiency of assisted reproductive technology in patients with infectious, inflammatory and dysplastic cervical disease

N.A.Tatarova^{✉1}, E.A.Pustynnaya¹, E.V.Zhigalova²

¹I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

²I-Clinic. 197110, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Korpusnaia, d. 9, liter A

The authors conducted a study on the outcomes of assisted reproductive technology (ART) in patients with infectious – inflammatory and dysplastic cervical disease. The results indicate that the pathology of the cervix can be a co-factor for unfavorable outcome of ART protocols. In this connection, the authors put the task of improving the efficiency of ART programs, through in-depth examination and optimization methods and timing of the treatment of cervical pathology before the ART protocols.

Key words: cervical disease, assisted reproductive technologies.

[✉]tatarova@yandex.ru

For citation: Tatarova N.A., Pustynnaya E.A., Zhigalova E.V. Efficiency of assisted reproductive technology in patients with infectious, inflammatory and dysplastic cervical disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 103–108.

Введение

В настоящее время в России ежегодно проводится около 60 тыс. циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Беременность при этом наступает в среднем после проведения 2–3 протоколов ВРТ: с первой попытки – у 30–35%, со второй – у 40–45%, с третьей – у 70%, более чем с третьей – у 20%.

Эффективность ВРТ зависит от множества факторов. Каждый из них самостоятельно значим, а в совокупности все они являются достаточно серьезной причиной репродуктивных потерь на этапе ВРТ.

Насколько значимо состояние шейки матки (ШМ), являются ли интактная ШМ и адекватный цервик-вагинальный пейзаж резервом успеха протоколов ВРТ, однозначно ответить достаточно сложно. К тому же на сегодняшний день нет четких критериев допуска в программы ВРТ женщин с заболеваниями ШМ, а кольпоскопия вообще не является необходимым обследованием.

Однако любая патология ШМ, связанная с хроническими воспалительными изменениями, персистенцией вирусов, в частности вируса папилломы человека (ВПЧ), условно-патогенных бактерий, может стать причиной изменения количества и качества цервикальной слизи, ее pH, образования антиспермальных антител и в конечном итоге – формирования цервикального бесплодия. Понятно, что при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) и внутриматочной инсеминации успешно минуются так называемый цервикальный барьер и иммунологический фактор бесплодия, но, по данным некоторых исследователей, процент удач ВРТ снижается при обнаружении антиспермальных антител в цервикальной слизи [1].

Все изложенное свидетельствует об актуальности и практической ценности научно-исследовательской работы, направленной на изучение влияния цервикального фактора на результативность программ ВРТ и оптимизацию ведения женщин с патологией ШМ, инфекционно-воспалительными, ВПЧ-ассоциированными и диспластическими заболеваниями ШМ перед протоколами ВРТ.

Всем пациенткам непосредственно перед ВРТ помимо стандартного обследования в обязательном порядке проводились цитологический скрининг, кольпоскопический скрининг – проведение простой и расширенной кольпоскопии с целью исключения инвазивной цервикальной патологии, оценки интенсивности воспалительного процесса и морфофункциональных особенностей исследуемой ткани, оценка биоты нижнего отдела генитального тракта («Фемофлор» и ПЦР-анализ на абсолютные патогены) и ВПЧ – тестирование, типирование, определение вирусной нагрузки – ПЦР в реальном времени.

По результатам обследования были сформированы группы наблюдения. Контрольная – в нее включены пациентки без патологии ШМ и инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта, что подтверждено цитологически, кольпоскопически и лабораторно. Две группы – сравнения: группа А – пациентки с инфекционно-воспалительными заболеваниями ШМ, но не инфицированные ВПЧ, что подтверждено лабораторно; группа В – пациентки с патологией ШМ, инфекционно-воспалительными заболеваниями и ВПЧ-позитивных.

Следует отметить, что выделение ВПЧ-позитивной и ВПЧ-негативной групп внутри группы сравнения оправданно: среди всех пациенток, участвовавших в исследовании, выявлен высокий уровень контаминации ВПЧ (24%).

Таблица 1. Распределение пациенток в группе сравнения по видам лечения

	Группа сравнения (n=130)		Подгруппа сравнения А (n=86)		Подгруппа сравнения В (n=44)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Не лечились	68	52,31	50	58,1	18	40,1
Консервативное лечение	28	21,5	12	13,9	16	36,4
Хирургическое + консервативное лечение	34	26,2	24	27,9	10	22,7

Роль ВПЧ в развитии субклинических форм поражения ШМ, дисплазии, рака ШМ давно доказана и не вызывает сомнений [2, 3]. Также имеются сообщения о возможности персистенции ВПЧ в полости матки и его прямой и/или опосредованной роли в изменении эндометрия, невынашивании беременности, а значит, и его возможном влиянии на исход ВРТ [4].

Поэтому немаловажным является не только необходимость, обоснованность выбора лечения пациенток с ВПЧ и ВПЧ-ассоциированными заболеваниями ШМ в целом, но и тактика ведения таких женщин перед протоколами ВРТ.

В группах А и В проводилось лечение диагностированной патологии ШМ, дисбиоза влагалища, инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), ВПЧ.

Части пациенток из этих двух групп проводилось хирургическое лечение ВПЧ-ассоциированных, инфекционно-воспалительных и диспластических изменений на ШМ (радиохирургия или лазерная хирургия).

Во всех группах – контрольной и двух группах сравнения – оценивался результат последующих программ ВРТ.

Положительным результатом считаются визуализация плодного яйца в полости матки и положительные значения хорионического гонадотропина человека через 3 нед после переноса эмбрионов; биохимическая беременность считалась отрицательным результатом.

Статистическая обработка результатов исследования проведена в стандартном приложении Microsoft Office Excel. Основные статистические показатели вычислены при помощи пакета прикладных программ Statistica 8.0. Использован метод описательной статистики с определением среднего арифметического, среднего квадратического отклонения, средней ошибки, дисперсии и вычисления 95% доверительного интервала. Проверка гипотез о равенстве двух средних производилась с помощью t-критерия Стьюдента, критерия согласия χ^2 . Для выявления данных (переменных), максимально влияющих на результат ВРТ, проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа. В качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная – результат ВРТ (0 – отсутствие беременности, 1 – наступление беременности). В качестве дискриминантных переменных, способных оказать влияние на результат лечения, использовались следующие переменные: возраст, вид протокола ВРТ, фактор бесплодия, первичность бесплодия. Также в состав переменных была включена качественная переменная группа (0 – нет ВПЧ, 1 – есть ВПЧ). В дискриминантной функции первым значимым признаком стал возраст, а вторым – группа по наличию/отсутствию лечения, и в дальнейшем для улучшения прогноза использовалось расслоение выборки (деление) по этому значимому признаку [5, 6], т.е. дискриминантная функция строилась для каждой группы отдельно.

Материалы и методы

В исследование включены 184 протокола ВРТ, выполненных 159 пациенткам.

Так как не обнаружено статистически значимой зависимости ($p=0,1$) положительного результата ЭКО (беременности) от номера протокола свежим эмбрионом (первичный, повторный) и повторные протоколы однородно распределены между всеми группами ($p>0,5$), то в данном ис-

следовании принято решение рассматривать пациенток, проходящих повторный протокол ЭКО свежим эмбрионом, как независимых. (При каждом распределении на подгруппы будет проводиться проверка гипотезы о независимости распределения от номера протокола.)

Всем пациенткам был выполнен комплекс клинико-лабораторных и инструментальных обследований, позволивший выявить заболевания ШМ той или иной этиологии и оценить результативность программ ВРТ у пациенток с инфекционно-воспалительными, диспластическими, ВПЧ-ассоциированными заболеваниями ШМ и без заболеваний ШМ. А также спрогнозировать эффективность протоколов ВРТ и минимизировать вероятность репродуктивных потерь на этапе данных протоколов и посттрансферном этапе у пациенток с заболеваниями ШМ.

Перед протоколами ВРТ особое внимание уделялось проведению инфекционного скрининга, кольпоскопического и цитологического: в обязательном порядке выполняли мазок на флору, онкоцитологический мазок, мазок на ИППП (*Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*), методом ПЦР, ВПЧ методом ПЦР с вирусной нагрузкой и типированием, бактериальный посев на условно-патогенную флору бактериологическим методом; в обязательном порядке проводилась расширенная кольпоскопия с видео- и фоторегистацией и архивированием данных.

Контрольную группу составили 54 пациентки с нормальным влагалищным профилем, у которых ни лабораторно, ни кольпоскопически не выявлено инфекционно-воспалительных заболеваний ШМ, т.е. женщины, здоровые с точки зрения микробиологического влагалищного пейзажа.

Группу сравнения составили 130 пациенток с разными заболеваниями ШМ, включая инфекционно-воспалительные, ВПЧ-ассоциированные, диспластические, предраковые состояния, выявленные и подтвержденные лабораторно, кольпоскопически, часть из них – гистологически. Пациентки визуально и кольпоскопически с интактными ШМ, но с лабораторно подтвержденными аномалиями инфекционного профиля также относились к группе сравнения.

В связи с высокой распространенностью и несомненной значимостью в формировании ВПЧ-ассоциированных, предраковых и раковых заболеваний, а также возможным антенатальным и интранатальным инфицированием плода и распространением за пределы эпителия ШМ, в группе сравнения выделены подгруппы пациенток с лабораторно подтвержденным инфицированием ВПЧ, всего 44 – подгруппа В.

В группе сравнения всего 52,3% пациенток прошли предварительное лечение. Части пациенток была необходима не только местная и системная консервативная терапия, но и деструктивные методы лечения. Однако хирургическому лечению подверглись всего 26,2%, в связи с собственным нежеланием пациенток «затягивать» и откладывать протокол.

Таким образом, в группе сравнения выделены 3 подгруппы (табл. 1):

- Пациентки с инфекционными, и/или диспластическими, и/или ВПЧ-ассоциированными заболеваниями ШМ, не проходившие никакого ни консервативного, ни хирургического лечения.

Таблица 2. Распределение пациенток, получавших хирургическое лечение

	Группа сравнения (n=34)		Подгруппа сравнения А (n=24)		Подгруппа сравнения В (n=10)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лазерная вапоризация	10	29,4	6	25	4	40
Радиоволновая конизация/эксцизия	24	10,6	18	75	6	60

Таблица 3. Распределение пациенток по возрасту

Возраст	Абс.	%
≤34	132	71,74
35–39	40	21,74
40–42	8	4,34
≥43	4	2,17

Таблица 4. Распределение факторов бесплодия по исследуемым группам

Факторы бесплодия	Контрольная группа		Группа сравнения					
			всего		группа без ВПЧ		группа с ВПЧ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
НГЭ/аденомиоз	8	4,35	10	5,43	8	4,35	2	1,08
Эндокринное	10	5,43	38	20,65	26	14,13	12	6,52
Трубно-перитонеальное	16	8,70	48	26,08	30	16,30	18	9,78
Мужское	8	4,35	26	14,13	20	11,96	6	2,17
Идиопатическое	10	5,43	4	2,17	0	0	4	2,17
Смешанное/сочетанное (мужское +)	2	1,09	4	2,18	2	1,09	2	1,09
t, p	Проверка однородности невозможна из-за малочисленных групп							

Примечание. НГЭ – наружный генитальный эндометриоз.

Таблица 5. Виды проводимых циклов ВРТ в группах

Виды циклов ВРТ	Контрольная группа		Группа сравнения						Всего	
			всего		группа без ВПЧ		группа с ВПЧ			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Крио	7	3,8	16	8,7	12	6,5	4	2,2	23	12,5
ЭКО	23	12,5	55	29,9	41	22,3	14	7,6	78	42,4
ИКСИ	12	6,3	48	26,1	24	13,0	24	13,0	60	32,6
ИИСМ	12	6,3	11	6,0	11	6,0	0	0	23	12,5
p	Проверка однородности невозможна из-за малочисленных групп									

- Пациентки с инфекционными, и/или диспластическими, и/или ВПЧ-ассоциированными заболеваниями ШМ, которые получали только консервативное этиотропное, симптоматическое, противовирусное лечение.
 - Пациентки с инфекционными, и/или диспластическими, и/или ВПЧ-ассоциированными заболеваниями ШМ, которым проводилась до-, пери- и послеоперационная консервативная и хирургическая деструкция ВПЧ-ассоциированных и диспластических изменений на ШМ.
- Распределение пациенток, получавших хирургическое лечение, показано в табл. 2.

Производилось распределение по возрасту согласно рекомендациям Российской ассоциации репродукции человека: пациентки моложе 34 лет, пациентки 35–39 лет, пациентки 40–42 и 43 лет и старше. Наибольшую группу составили пациентки из группы 34 лет и моложе (табл. 3).

Трубно-перитонеальное бесплодие занимает лидирующую позицию в обеих группах; эндокринное бесплодие, наружный генитальный эндометриоз/аденомиоз, мужской фактор, идиопатический фактор и смешанный или сочетанный фактор (сочетание мужского фактора бесплодия с каким-либо фактором бесплодия); табл. 4.

Виды проводимых протоколов: ЭКО, ИКСИ (циклы, в которых применялась комбинированная ЭКО/ИКСИ относятся к ИКСИ), криопроток, искусственная инсеминация спермой мужа (ИИСМ); табл. 5.

В контрольной группе пациенток, здоровых в отношении патологии ШМ и влагалища, выполнено 54 протокола

ВРТ, в результате чего у них наступила беременность в 37 случаях (20% от общего числа протоколов).

В группе сравнения всего выполнено 130 циклов ВРТ, в результате чего беременность наступила у 50 женщин (27,17% от общего числа протоколов).

В подгруппе сравнения без ВПЧ – 86 циклов ВРТ, наступило беременностей 28 (14,22% от общего числа протоколов).

В подгруппе сравнения с ВПЧ выполнено 44 цикла ВРТ, наступило всего 22 беременности (11,95% от общего числа протоколов).

Несмотря на низкую специфичность и чувствительность кольпоскопического метода, его результаты имеют колоссальное значение для определения тактики ведения и контроля лечения.

Всего в группе сравнения выполнено 118 протоколов у пациенток с отклонениями от нормальной кольпоскопии, среди них, согласно классификации Рио-де-Жанейро, 2011, пациенток с аномальными кольпоскопическими картинками слабой выраженности (LSIL) 58 (44,6%), с выраженным поражением – 10 (7,7%), с другими кольпоскопическими картинками (воспаление) – 44 (33,8%) и их сочетанием – 4 (3,07%), а также с эндометриозом – 2 (1,5%), всего в группе сравнения практически 80% (табл. 6).

В группе сравнения в целом в 50 случаях протокол завершился клинической маточной беременностью (38,4%). При этом 68 (52%) пациенток группы не проходили ника-

Таблица 6. Распределение выявленной патологии ШМ согласно классификации Рио-де-Жанейро, 2011

Кольпоскопия, варианты	ВПЧ-	ВПЧ+	Всего, группа сравнения (n=130)
Норма	6	6	12
Процент	6,82%	14,29%	21,11
1-я степень кольпоскопических изменений (слабовыраженные аномальные кольпоскопические картины)	42	16	58
Процент	47,73%	38,10%	44,6
2-я степень кольпоскопических изменений (выраженные аномальные кольпоскопические картины)	4	6	10
Процент	4,55%	14,29%	7,7
Другие кольпоскопические картины (воспаление)	32	12	44
Процент	36,36%	28,57%	33,8
1-я степень кольпоскопических изменений (слабовыраженные аномальные кольпоскопические картины) + другие кольпоскопические картины (воспаление)	2	2	4
Процент	2,27%	4,76%	7,03
Другие кольпоскопические картины (эндометриоз)	2	0	2
Процент	2,27%	0,00%	1,5
Всего (n)	86	44	130
Всего, %	67,69	32,31	100,00%

Таблица 7. Результат ВРТ в группе сравнения в целом

	Не лечились перед протоколом ВРТ	Консервативная санация перед протоколом ВРТ	Консервативная санация + хирургическое лечение патологии ШМ перед протоколом ВРТ	Консервативная санация + хирургическое лечение патологии ШМ перед протоколом ВРТ	
				радиоволновая эксцизия/конизация	лазерная вапоризация
Число пациенток (n)	68 (130)	28 (130)	34 (130)	24 (34)	10 (34)
	52,3%	21,5	26,2%	70,6%	29,4%
Беременность после ВРТ (n)	4 (68)	24 (28)	22 (34)	16 (24)	6 (10)
	5,9%	85,7%	64,7%	66,7%	60%
Группа тех, кто не лечился, значимо отличается от других групп по результатам ВРТ, $p=0,000001$, две другие значимо не отличаются по результатам ВРТ				Группы значимо не отличаются	

Таблица 8. Результат ВРТ в подгруппе сравнения ВПЧ-негативных пациенток

	Не лечились перед протоколом ВРТ	Консервативная санация перед протоколом ВРТ	Консервативная санация + хирургическое лечение патологии ШМ перед протоколом ВРТ	Консервативная санация + хирургическое лечение патологии ШМ перед протоколом ВРТ	
				радиоволновая эксцизия/конизация	лазерная вапоризация
Число пациенток (n)	50 (86)	12 (86)	24 (86)	18 (24)	6 (24)
	58,1%	14,0%	27,9%	66,7%	33,3%
(+/-) результат ВРТ (n)	2 (50)	8 (12)	16 (24)	12 (18)	4 (6)
	4,0%	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%
Группа тех, кто не лечился, значимо отличается от других групп по результатам ВРТ, $p=0,000001$, две другие значимо не отличаются по результатам ВРТ					

кого лечения перед ним, и только 4 из них забеременели; табл. 7 (В этой группе пациенток были исключены ИППП.)

62 (47,7%) пациенткам проводилось консервативное или консервативное и хирургическое лечение, при этом в 46 случаях наступила маточная беременность после протокола ВРТ.

В табл. 8 показан результат ВРТ в подгруппе сравнения ВПЧ-негативных (всего 86) пациенток, из них успешных ВРТ – 26 (30,2%).

В группе сравнения А в 26 (30,2%) случаях наступила маточная беременность. При этом 34 пациенткам перед протоколом проводилось этиотропное антибактериальное, симптоматическое, местное и системное лечение; части из них (24 пациенткам) помимо консервативной санации проводилась деструкция ШМ методами радиоволновой эксцизии/конизации или лазерной вапоризации ШМ.

Из всех 34 пролеченных пациенток перед протоколом ВРТ у 24 наступила маточная беременность с первой попытки; 50 пациенток из группы сравнения А перед протоколом ВРТ не получали никакого лечения, при этом только у двух из них наступила беременность. В табл. 9 показан результат ВРТ в подгруппе сравнения ВПЧ-позитивных (всего 44) из них успешных ВРТ – 24 (54,5%).

В группе сравнения В в результате протоколов ВРТ наступило 24 (54,5%) беременности. При этом 16 беременностей наступило у пациенток, которым проводился курс консервативного, в том числе противовирусного лечения.

16 пациенток с различными типами ВПЧ, клиническими и субклиническими формами этой инфекции не получали ни консервативное противовирусное, ни хирургическое лечение, при этом только у 2 пациенток наступила ВРТ-беременность.

Таблица 9. Результат ВРТ в подгруппе сравнения ВПЧ-положительных пациенток

	Не лечились перед протоколом ВРТ	Консервативная санация перед протоколом ВРТ	Консервативная санация + хирургическое лечение патологии ШМ перед протоколом ВРТ	Консервативная санация + хирургическое лечение патологии ШМ перед протоколом ВРТ	
				радиоволновая эксцизия/конизация	лазерная вапоризация
Число пациенток (n)	18 (44)	16 (44)	10 (44)	6 (10)	4 (10)
	40,9%	36,4%	22,7%	60%	40%
(+) результат ВРТ (n)	2 (18)	16 (16)	6 (10)	4 (6)	2 (4)
	11,11	100%	60%	66,7%	50%
Все три группы значимо отличаются между собой по результатам ВРТ, $p=0,000001$				Группы не отличаются	

Таблица 10. Эффективность ВРТ в группе сравнения в зависимости от возраста

Возраст пациенток, лет	Группа сравнения (n)		Лечение		Эффективность ВРТ		Эффективность ВРТ у непролеченных	Эффективность ВРТ у пролеченных
			не было	было				
	абс.	%	0	1	0	1	1	1
Всего	130	70,7	68	62	80	50	4 из 68	46 из 62
			52,3%	47,7%	61,5%	38,5%	5,9%	74,1%
≤34	96	73,9	42	54	50	46	2	44 из 54
			43,8%	56,2%	62,5%	92%	2,9%	71%
35–39	26	20,0	20	6	22	4	2	2 из 6
			77%	23%	27,2%	8,0%	2,9%	33,3%
40–42	8	6,15	6	2	8	0	0	0
			75%	25%	100%			
≥43	0	0	0	0	0	0	0	0
					$p=0,00232$, есть зависимость результата от возраста		$p=0,00195$, есть зависимость результата от возраста	

Таблица 11. Эффективность ВРТ в зависимости от вида протокола в группе сравнения

Протокол ВРТ	Группа сравнения		Лечение заболеваний ШМ		Эффективность ВРТ		Эффективность ВРТ у непролеченных		Эффективность ВРТ у пролеченных	
	абс.	%	абс.	% от 62	абс.	% от 50	абс.	%	абс.	%
Крио	16	12,30769	6	9,67742	6	12,0	0	0	6	100
ЭКО	55	42,30769	14	22,58065	14	28,00	2	14,3	12	85,7
ИКСИ	48	36,92308	36	58,06452	24	48,0	2	8,3	22	91,7
ИИСМ	11	8,46154	6	9,67742	6	12,0	0	0	6	100

Примечание. Данные таблицы свидетельствуют об отсутствии статистической разницы от вида протокола и от того, проводилось ли лечение патологии ШМ.

Примечательно, что эти 2 пациентки, инфицированные ВПЧ (16 и 18-й тип), имели латентную форму поражения, т.е. не имели ВПЧ-ассоциированных изменений на ШМ, что подтверждено кольпоскопическими и цитологическими. У этих пациенток наступила ВРТ-беременность без предварительного лечения ВПЧ, что, возможно, подтверждает тезис о необходимости дифференцированного подхода в таких случаях [5, 6].

10 пациенткам проводилась радиоволновая/лазерная деструкция ШМ, у 6 – наступила ВРТ-беременность. При этом эффективность протоколов ВРТ не зависит от того, какой вид хирургической деструкции проводился.

В этой связи целесообразно провести сравнительный анализ эффективности ВРТ у пациенток групп сравнения не только в зависимости от наличия или отсутствия патологии ШМ, но и с учетом их возраста (табл. 10), проводимого цикла ВРТ (табл. 11), фактора бесплодия (табл. 12).

Таким образом, понятно, что в возрастной группе 35–39 лет эффективность ВРТ низкая, а в старшей возрастной группе эффективность ВРТ в нашем исследовании нулевая. Возраст – это первый значимый фактор эффективности

ВРТ в целом, что подтверждается ежегодными реестрами Российской ассоциации репродукции человека.

Обсуждение

Полученные в исследовании данные показывают, что пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями ШМ, включая ВПЧ-инфекцию, в нашем наблюдении в 2 раза больше, чем интактных в отношении патологии ШМ женщин, что соответствует распространенности данного явления в целом.

При этом в группе сравнения у таких женщин результативность программ ВРТ достоверно в 2 раза ниже ($p<0,05$, по критерию χ^2).

Очевидно и то, что результат ВРТ в группе сравнения пациенток с патологией ШМ связан с проводимым лечением выявленных изменений консервативными и/или хирургическими методами. За исключением группы женщин старшего возраста.

Так, в группе сравнения практически одинаковое число пролеченных пациенток и у них же – наступивших маточных беременностей. Таким образом, то, что в проведенном дискриминантном анализе группа по наличию или отсут-

Таблица 12. Эффективность ВРТ в группе сравнения у пациенток с различными факторами бесплодия

Фактор бесплодия	Группа сравнения (n)		Лечение заболеваний ШМ		Эффективность ВРТ		Эффективность ВРТ у непрелеченных		Эффективность ВРТ у прелеченных	
	абс.	% от 130	абс.	% от 62	абс.	% от 50	абс.	% от эффективности группы по фактору	абс.	% от эффективности группы по фактору
НГЭ/аденомиоз	10	7,7	2	3,2	2	4,0	0	0	2	100
Эндокринный	38	29,2	26	41,9	20	40,0	2	10	18	90
Трубный	48	36,9	18	29,0	18	36,0	2	11,1	16	89,9
Мужской	26	20,0	14	22,6	10	20,0	0	0	10	100
Идиопатический	4	3,1	2	3,2	0		0		0	0
Смешанный	4	3,1	2	3,2	0		0		0	0

ствию лечения стала вторым по значимости фактором, влияющим в данной выборке на результат ВРТ, и привело к расслоению выборки, позволяет утверждать, что наличие/отсутствие лечения инфекционно-воспалительных и диспластических заболеваний ШМ значимо влияет на результат ВРТ.

Однако метод проводимого лечения – консервативное или хирургическое, а также вид хирургической деструкции равнозначен по влиянию на результат ВРТ.

Проведенное исследование показало, что рациональная терапия инфекционно-воспалительных и диспластических заболеваний ШМ у пациенток с бесплодием существенно повышает у них эффективность ВРТ.

Выводы

Состояние ШМ вне и во время беременности, а также ее нормальное функционирование во время родовой схватки являются одним из маркеров репродуктивной состоятельности женщины. Вот почему оптимизация обследования и лечения пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями ШМ, а также их выявление приобретают немаловажное значение и, возможно, являются резервом снижения репродуктивных потерь при проведении ВРТ.

Литература/References

1. Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы (клинические лекции). Под ред. проф. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2005. / Zabolevaniia sheiki matki, vlagalishcha, vul'vy (klinicheskie lektzii). Pod red. prof. V.N.Prilepskoi. M.: MEDpress-inform, 2005. [in Russian]
2. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: есть ли взаимосвязь? Гинекология. 2014; 16 (4): 4–3. / Prilepskaia V.N., Nazarova N.M. Papillomavirusnaia infektsiia i bakterial'nyi vaginoz: est' li vzaimosviaz'? Gynecology. 2014; 16 (4): 4–3. [in Russian]
3. Роговская С.И., Липова Е.В. Кольпоскопия в диагностике заболеваний шейки матки, влагалища, вульвы. В кн.: Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей. М.: StatusPresens, 2014. / Rogovskaia S.I., Lipova E.V. Kol'poskopiia v diagnostike zaboolevanii sheiki matki, vlagalishcha, vul'vy. V kn.: Sheika matki, vlagalishche, vul'va. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. M.: StatusPresens, 2014. [in Russian]
4. Vesna I Kesic. Европейские стандарты ведения женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. В кн.: Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И.Роговской, Е.В.Липовой. М.: StatusPresens, 2014. / Vesna I Kesic. Evropeiskie standarty vedeniia zhenshchin s tservikal'noi intraepitelial'noi neoplaziei. V kn.: Sheika matki, vlagalishche, vul'va. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Pod red. S.I.Rogovskoi, E.V.Lipovoi. M.: StatusPresens, 2014. [in Russian]
5. Качалина Т.С., Шахова Н.М., Качалина О.В. и др. ВПЧ-ассоциированный цервицит в репродуктивном возрасте. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии. Вестник РУДН. 2012; 5: 204–11. / Kachalina T.S., Shakhova N.M., Kachalina O.V. i dr. VPCh-assotsirovannyi tservitsit v reproduktivnom vozraste. Puti snizheniia diagnosticheskoi i lechebnoi agressii. Vestnik RUDN. 2012; 5: 204–11. [in Russian]
6. Качалина О.В., Андосова Л.Д., Елисеева Д.Д. и др. Современные подходы к диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Уральский мед. журн. Гинекология 2013; 4 (109): 41–5. / Kachalina O.V., Andosova L.D., Eliseeva D.D. i dr. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu VPCh-assotsirovannykh zaboolevanii sheiki matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Ural'skii med. zhurn. Ginekologiya 2013; 4 (109): 41–5. [in Russian]
7. Роговская С.И. Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология. Consilium Medicum. 2014; 16 (6): 51–5. / Rogovskaia S.I. Mikrobiotsenoz vlagalishcha i tservikal'naia patologiya. Consilium Medicum. 2014; 16 (6): 51–5. [in Russian]
8. Зароченцева Н.В. Беременность: трудности шейки матки. StatusPresens. 2014; 6 (18): 46–7. / Zarochentseva N.V. Beremennost': trudnosti sheiki matki. StatusPresens. 2014; 6 (18): 46–7. [in Russian]
9. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак: современные подходы к диагностике и лечению. Руководство. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. / Sukhikh G.T., Nazarenko T.A. Besplodnyi brak: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu. Rukovodstvo. M.: GOETAR-Media, 2010. [in Russian]
10. Поликлиническая гинекология (клинические лекции). Под ред. проф. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2008. / Poliklinicheskaia ginekologiya (klinicheskie lektzii). Pod red. prof. V.N.Prilepskoi. M.: MEDpress-inform, 2008. [in Russian]
11. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. проф. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2008. / Patologiya sheiki matki i genital'nye infektsii. Pod red. prof. V.N.Prilepskoi. M.: MEDpress-inform, 2008. [in Russian]
12. Дамиров М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии. М.: Бино, 2011. / Damirov M.M. Radiovolnovye, kriogennye i lazernye tekhnologii v diagnostike i lechenii v ginekologii. M.: Binom, 2011. [in Russian]
13. Иванова Л.В. и др. Использование сочетанных лазерных технологий при лечении доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы: учебное пособие для слушателей факультетов последипломного и дополнительного образования. СПб: Спецкнига, 2012. / Ivanova L.V. i dr. Ispolzovanie sochetannykh lazernykh tekhnologii pri lechenii dobrokachestvennykh i predrakovykh zaboolevanii sheiki matki, vlagalishcha i vul'vy: uchebnoe posobie dlia slushatelei fakul'tetov poslediplomnogo i dopolnitel'nogo obrazovaniia. SPb: Spetskniga, 2012. [in Russian]
14. King CC, Jemieson DJ, Wiener J et al. Bacterial vaginosis and the natural history of human papillomavirus. Infect Dis Obstet Gynecol 2007; 110 (1): 87–95.
15. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Оптимизация лечения хронических цервицитов с помощью изопринозина. Гинекология. 2006; 8 (1): 4–7. / Rogovskaia S.I., Prilepskaia V.N. Optimizatsiia lecheniia khronicheskikh tservitsitov s pomoshch'iu izoprinozina. Gynecology. 2006; 8 (1): 4–7. [in Russian]
16. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М., 2001; с. 69–72. / Minkina G.N., Manukhin I.B., Frank G.A. Predrak sheiki matki. M., 2001; s. 69–72 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Татарова Нина Александровна – проф. каф. акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: tatarova@yandex.ru
 Пустынная Екатерина Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова
 Жигалова Елена Владимировна – глав. врач ООО «Ай-Клиник СЗ»

