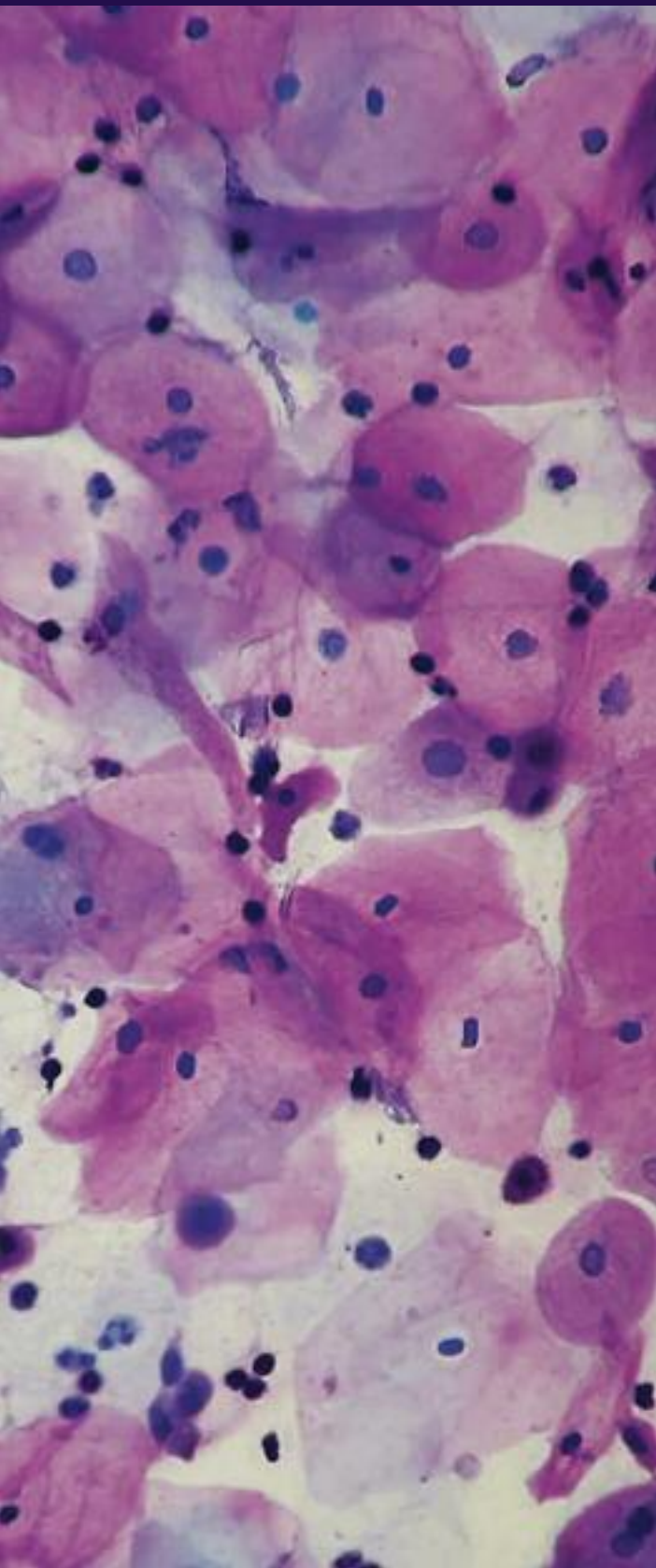


CONSILIUM MEDICUM

Том 20, №6, 2018

VOL. 20, N6, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ WOMAN'S HEALTH

Возможности и перспективы
anti-age-терапии: мнение специалистов

Клиническая эффективность комплексного
подхода к диагностике и лечению
климактерического синдрома на фоне
гиповитаминоза D

Факторы риска и особенности лечения
билиарного сладжа во время
беременности

Роль β -CrossLaps как маркера
ремоделирования костной ткани у женщин,
перенесших органосохраняющие операции
по поводу эндометриоидных кист яичников

Новые аспекты патогенеза плацентарной
недостаточности

Дерматологические аспекты зуда вульвы
в постменопаузе

Эндометриоз послеоперационного рубца

Немедикаментозная регуляция
менструального цикла
у девушек-подростков

CONSILIUM MEDICUM

2018 г., Том 20, №6
2018, VOL. 20, NO. 6

Главный редактор журнала:

В.В. Фомин – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin – prof., MD, PhD

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

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

Информация для авторов на сайте www.hmp.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. 2018 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

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

Адрес: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31,
строение 4, помещение V, эт. 1

Телефон/факс:

+7 (495) 098-03-59

www.hmp.ru

E-mail: or@hmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова



объединённая
редакция

Адрес типографии:

107023, Москва,
ул. Электrozаводская, д. 21

**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: 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,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

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

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**EDITORIAL BOARD**

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

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

Бойцов С.А.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Sergey A. Boytsov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

Маев И.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

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

Поддубная И.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

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

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

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

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

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

Чазова И.Е.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

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

Шестакова М.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

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)

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

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Ilna, 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)
Andrei 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)

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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, 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)

**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)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

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)
August M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, 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. Cocherkin, 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)
Aleksai 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)

Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, 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)**

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

Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii A. Sychev, 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)
Aleksai 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. Likhtermann, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, 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. Kozlovskaya, 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)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

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

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

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)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

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)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

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

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, 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. Dibirov, 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)

Кошкин 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)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

Содержание

Возможности и перспективы anti-age-терапии: мнение специалистов	8
Клиническая эффективность комплексного подхода к диагностике и лечению климактерического синдрома на фоне гиповитаминоза D Т.Ю.Пестрикова, Т.В.Ячинская	22
Этногеография миомы матки: эпидемиология, возрастные и расовые различия, виды оперативных вмешательств Е.Э.Арутюнова, А.С.Каткова, Н.А.Буралкина	26
Цервицит у беременных: комплексный подход к диагностике и терапии Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова, С.А.Залесская	31
Факторы риска и особенности лечения билиарного сладжа во время беременности Ю.Б.Успенская, А.А.Шептулин, И.В.Кузнецова	37
Роль β-CrossLaps как маркера ремоделирования костной ткани у женщин, перенесших органосохраняющие операции по поводу эндометриоидных кист яичников Э.Э.Ферамузова, Т.А.Густоварова, Л.С.Киракосян, С.Б.Крюковский	41
Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности Т.П.Зефирова, М.Е.Железова	46
Дерматологические аспекты зуда вульвы в постменопаузе Е.В.Дворянкова, З.А.Невозинская, И.М.Корсунская	50
Профилактика тромбозов. Рациональный подход к ведению пациенток в послеоперационном периоде (обзор литературы) Т.Ю.Пестрикова, Е.А.Юрасова, И.В.Юрасов, Т.П.Князева, В.А.Ткаченко	53
Эндометриоз послеоперационного рубца (клинический случай) И.С.Захаров, В.Г.Мозес, С.И.Елгина, Е.В.Рудаева, А.Ю.Беглова, Т.Н.Демьянова, Г.Х.Додонова	57
Немедикаментозная регуляция менструального цикла у девушек-подростков И.А.Аполихина, Н.В.Болотова, Ю.М.Райгородский, С.В.Тимофеева, Т.А.Басова	60
Расстройства мочеиспускания после родов: методы коррекции И.Ю.Ильина, Ю.Э.Доброхотова, А.А.Чижишева, В.О.Маликова, И.Ю.Гончаров	66
Современный взгляд на пролонгированный режим использования комбинированных оральных контрацептивов (обзор литературы) Т.Ю.Пестрикова, Е.А.Юрасова, И.В.Юрасов, Т.Д.Ковалева, О.Г.Щербакова	70
Персонализированный подход к лечению пациентов с аногенитальными бородавками А.А.Хрянин, О.В.Решетников	75

Contents

CONFERENCE PAPER

Anti-age therapy opportunities and perspectives: expert opinion	8
--	---

ARTICLE

Clinical efficiency of the integrated approach to the diagnosis and treatment of climacteric syndrome in the context of hypovitaminosis D	
--	--

T.Yu.Pestrikova, T.V.Yachinskaya	22
----------------------------------	----

REVIEW

Ethnogeography of uterine fibroids: epidemiology, age and race differences, types of surgery	
E.E.Arutyunova, A.S.Katkova, N.A.Buralkina	26

REVIEW

Cervicitis in pregnancy: a complex approach to diagnosis and treatment	
Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova, S.A.Zalesskaya	31

ARTICLE

Risk factors and features of treatment biliary sludge during pregnancy	
Yu.B.Uspenskaya, A.A.Sheptulin, I.V.Kuznetsova	37

ARTICLE

The importance of β-CrossLaps as the marker of remodelling of bony tissue in women after the conservative operation with endometrioid cysts	
E.E.Feramusova, T.A.Gustovarova, L.S.Kirakosyan, S.B.Krukovskiy	41

SHORT SURVEY

New aspects of the pathogenesis of placental insufficiency	
T.P.Zefirova, M.E.Zhelezova	46

SHORT SURVEY

Dermatological aspects of pruritus vulvae in postmenopause	
E.V.Dvoryankova, Z.A.Nevozinskaya, I.M.Korsunskaya	50

REVIEW

Prevention of thromboembolism. Rational approach of maintaining patients in the postoperative period (review)	
T.Yu.Pestrikova, E.A.Yurasova, I.V.Yurasov, T.P.Knyazeva, V.A.Tkachenko	53

CASE REPORTS

Endometriosis of the postoperative scar (clinical case)	
I.S.Zakharov, V.G.Mozes, S.I.Elgina, E.V.Rudaeva, A.Yu.Beglova, T.N.Demyanova, G.Kh.Dodonova	57

ARTICLE

Non-pharmacological regulation of the menstrual cycle in adolescent girls	
I.A.Apolihina, N.V.Bolotova, Yu.M.Raygorodskiy, S.V.Timofeeva, T.A.Basova	60

ARTICLE

Urination disorders after childbirth: treatment methods	
I.Yu.Ilyina, Yu.E.Dobrokhotova, A.A.Chikisheva, V.O.Malikova, I.Yu.Goncharov	66

REVIEW

A modern view on the use of combined oral contraceptives in extended mode (literature review)	
T.Yu.Pestrikova, E.A.Yurasova, I.V.Yurasov, T.D.Kovaleva, O.G.Shcherbakova	70

REVIEW

Personalized approach to patients with anogenital warts treatment	
A.A.Khryanin, O.V.Reshetnikov	75

Возможности и перспективы anti-age-терапии: мнение специалистов

В апреле 2018 г. в Самаре прошла ежегодная научно-практическая конференция «Дни МГТ в России – 2018». Хирурги, эндокринологи, гинекологи, геронтологи и другие российские и международные специалисты обсуждали новейшие тенденции в области назначения менопаузальной гормонотерапии, многообразие возможностей anti-age терапии, а также рассматривали принципы подхода к индивидуальному ведению пациенток.

Conference paper

Anti-age therapy opportunities and perspectives: expert opinion

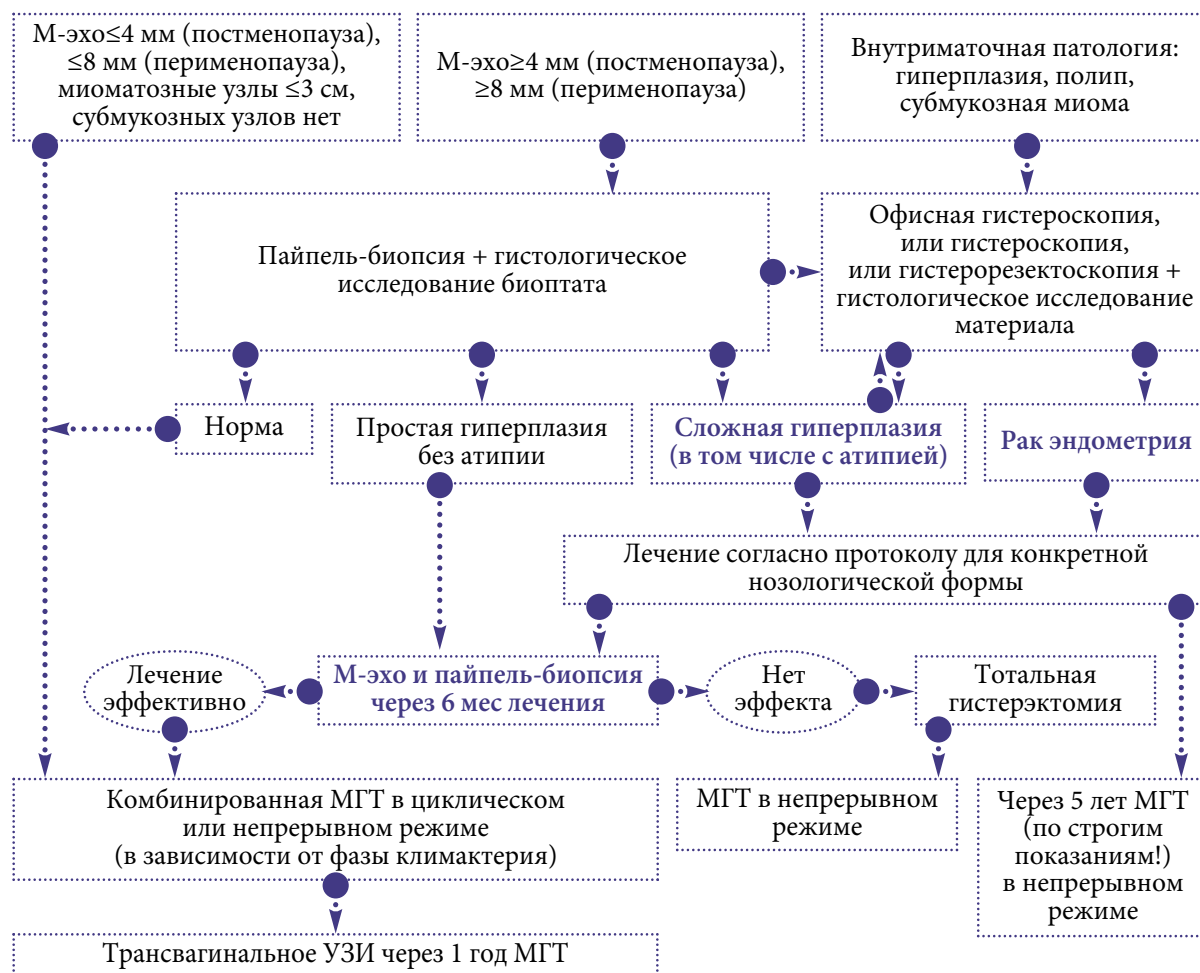
Раннее назначение менопаузальной гормональной терапии и профилактика рака репродуктивных органов

Наталья Михайловна Подзолкова, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

В Российской Федерации за последнее время наблюдается тенденция к увеличению числа женщин, достигших пенсионного возраста. Согласно прогнозам демографов, средняя продолжительность жизни в 2050 г. будет составлять 85 лет; численность пожилых людей приблизится к 2 млрд, большинство будут составлять жен-

щины переходного менопаузального периода и в большей степени – постменопаузы. Для улучшения качества жизни таких пациенток необходим персонализированный подход как к терапии, так и к профилактике менопаузальных и климактерических состояний. Женщины в периоде менопаузального перехода – идеальные канди-

Трансвагинальное УЗИ: в перименопаузе – 5–7-й день менструального цикла, в постменопаузе – любой день.



Оценка безопасности комбинации эстрадиол 1 мг и 2 мг/дидрогестерон 10 мг в отношении эндометрия				
Авторы	Тип исследования	Возраст, лет	n	Результаты
Ferenczy и соавт.	Двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое	45–65	579	Кровотечений не было – 68% 1–2 дня мажущие – 14% Простая гиперплазия – 0,27%
Bergeron и соавт.	1 год, двойное слепое рандомизированное	40–75	1086	Хороший результат – 98%
Burch и соавт.	6 мес, двойное слепое рандомизированное	40–60	271	Эффективная защита эндометрия
Van de Weijer и соавт.	1 год, двойное слепое рандомизированное	43–64	151	Высокая степень безопасности: 98,3 и 98,5%
Ferenczy и соавт.	1 год, открытое многоцентровое проспективное	40–65	188	Очень высокая безопасность: 97,2%
Burch и соавт.	6 мес, двойное слепое рандомизированное	40–60	371	Доза 5 мг дидрогестерона – защита у 94%, 10 мг – у 97%
Van de Mooren и соавт.	2 года, открытое проспективное	49–59	27	Гиперплазии эндометрия не выявлено

даты для начала проведения превентивных мер. В сроки, близкие к менопаузе, у врача имеется уникальная возможность проанализировать целесообразность назначения препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и разработать профилактические стратегии (диета, физическая активность и т.д.) ведения таких пациентов.

Что касается некоторых женщин в возрасте 65 лет и старше, они также могут нуждаться в системной гормональной терапии для лечения вазомоторных симптомов, поэтому продолжение приема МГТ в этом возрасте вполне обосновано. Это подтверждает и Американская коллегия акушеров-гинекологов, которая выступает против рутинного прекращения МГТ у женщин старше 65 лет. Терапия должна быть индивидуальной и основываться на оценке риска и пользы у каждой женщины вне зависимости от возраста.

Согласно последним рекомендациям, жестких ограничений по продолжительности приема МГТ нет (своевременным считается назначение терапии в возрасте 50–59 лет при нормальном течении периода менопаузального перехода и своевременном вступлении в постменопаузу), в связи с этим вопросы безопасности терапии приобретают ключевое значение. Перед и на фоне приема МГТ для оценки состояния мио- и эндометрия рекомендуется проведение комплексного обследования. Оно включает трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), в зависимости от результатов которого меняется тактика ведения пациентки (см. рисунок). При отсутствии патологических симптомов на фоне МГТ нет необходимости в периодическом проведении УЗИ и/или биопсии.

Согласно результатам многочисленных исследований, комбинация 1 мг и 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон® 1, Фемостон® 2), 1 мг эстрадиола и 5 мг дидрогестерона (Фемостон® конти) и даже ультранизкодозированные препараты (0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона – Фемостон® мини) показали достойный уровень эффективности и безопасности в отношении состояния эндометрия (см. таблицу). Что касается монотерапии, прием препаратов эстрогена связан с повышением риска гиперплазии и рака эндометрия, которое зависит от продолжительности лечения и дозы. Для защиты эндометрия в целях профилактики важно правильно подобрать подходящие дозы и продолжительность приема прогестагенов. Более высокие дозы прогестерона могут потребоваться для защиты эндометрия в том случае, если применяются более высокие дозы эстрадиола, а также у женщин с высоким индексом массы тела.

До назначения МГТ следует также оценить индивидуальный риск развития рака молочной железы (РМЖ). Данный показатель, связанный с проведением МГТ, невелик и неуклонно снижается после ее прекращения. Повышение риска развития РМЖ связано главным образом с добавлением к эстрогенной терапии синтетического прогестагена (непрерывный комбинированный режим конъюгированный конский эстроген + медроксипрогестерона ацетат) и зависит от длительности приема препарата. Согласно исследованиям, риск может быть снижен при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона. Кроме того, риск развития РМЖ, связанный с МГТ, может быть частично уменьшен путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском (например, с низкой плотностью молочных желез), а также с помощью коррекции образа жизни пациенток (снижение массы тела, приема алкоголя и увеличение физической активности). У женщин, принимающих МГТ, в случае высокой плотности молочных желез следует проводить ежегодную маммографию.

Что касается выявления причинно-следственной связи между приемом МГТ и повышением риска развития рака яичника, результаты в целом неоднозначны и дискуссии на эту тему продолжаются. При приеме МГТ долгосрочные исследования показывают отсутствие повышения рисков (и даже некоторое снижение показателей) возникновения злокачественных заболеваний экстрагенитальной локализации.

Подводя итог своему выступлению, профессор Н.М.Подзолкова отметила, что МГТ не следует рекомендовать при отсутствии четкого показания для ее применения (т.е. значимых симптомов или физических последствий дефицита эстрогенов). Женщины, у которых естественная или ятрогенная менопауза наступила в возрасте до 45 лет и, в особенности, до 40 лет, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза и могут иметь повышенный риск аффективных расстройств и деменции. МГТ может способствовать уменьшению неврологических симптомов и сохранению плотности костной ткани и может быть рекомендована по крайней мере до среднего возраста наступления менопаузы. С целью объективного осмотра, уточнения медицинского и семейного анамнеза, проведения соответствующих лабораторных и инструментальных исследований, обсуждения образа жизни и подходов к профилактике и коррекции хронических заболеваний женщин, принимающих МГТ, необходимо консультировать как минимум 1 раз в год.

Молочная железа и половые гормоны: физиология и онкология

Антонина Александровна Сметник,

канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России

Известно, что молочная железа является органом-мишенью для различных гормональных факторов. Гормонозависимой регуляцией подчиняются и опухолевые процессы – это должны учитывать специалисты, назначающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ) своим пациенткам.

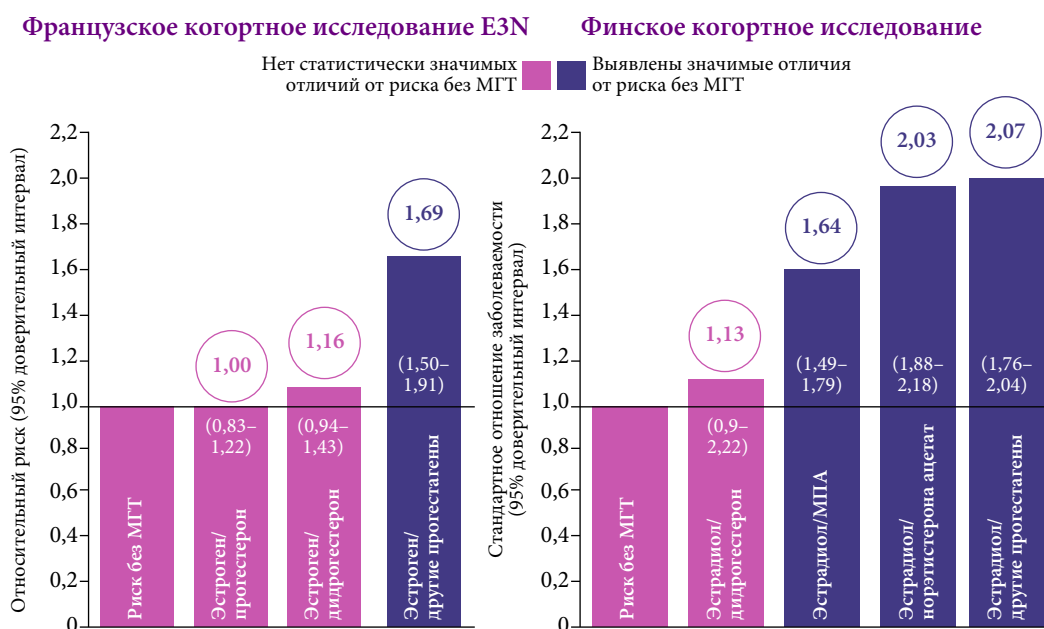
Влияние препаратов МГТ на риск развития рака молочной железы (РМЖ) остается дискутируемым вопросом. В нашумевшем американском исследовании «Инициатива во имя здоровья женщины» (Women's Health Initiative – WHI) было показано, что у женщин, принимавших комбинацию конъюгированных эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом (МПА), был повышен риск развития РМЖ, однако в группе женщин после гистерэктомии, проходивших монотерапию эстрогенами, риск РМЖ снижался на 23%, а смертность от РМЖ – на 63%. Риск развития РМЖ на фоне применения конъюгированных эстрогенов/МПА составил 1,26, однако этот показатель оказался меньше, чем, к примеру, относительный риск, связанный с употреблением алкоголя (1,3), курением (1,3), метаболическим синдромом (1,6) или возрастом старше 65 лет (5,8).

В 2016 г. Международное общество по менопаузе (International Menopause Society – IMS) опубликовало разрабо-

танные на основе доказательных данных рекомендации по сохранению здоровья женщин среднего возраста и использованию МГТ. В новом документе прописано, что риск развития РМЖ, связанный с проведением МГТ, невелик и снижается после ее прекращения. Повышение риска РМЖ связано главным образом с добавлением синтетического прогестагена к эстрогенному компоненту – именно поэтому применение дидрогестерона или прогестерона в составе МГТ предпочтительнее.

До назначения препаратов МГТ врачу необходимо оценить риск развития РМЖ, обсудить с пациенткой превентивные меры, направленные на коррекцию образа жизни пациентки, и подобрать препараты, отвечающие стандартам безопасности (см. рисунок). Также стратегия постепенного снижения дозировок гормонов в зависимости от возраста пациенток позволяет минимизировать риски. Ультранизкая доза препарата Фемостон® мини, содержащего 0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг гестагена, обладающего высокой селективностью, – дидрогестерона, позволяет избежать гиперпластических процессов эндометрия, сохранить положительное влияние эстрадиола и снизить наиболее важные риски, связанные с прогестероновым компонентом в составе МГТ.

Выбор прогестагена и риск РМЖ.



Риск применения разных прогестагенов оценивается по-разному: применение дидрогестерона или прогестерона может быть предпочтительнее

Fournier A et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103–11.
Lyytinen H et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65–73.

Персонализация менопаузальной гормональной терапии

Томи С.Миккола,
профессор и руководитель отделения урогинекологии в Университете Хельсинки (Финляндия)

В своем выступлении профессор Томи С.Миккола представил новые результаты крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI), целью которого стала оценка долгосрочных рисков применения и пользы от комбинированной эстроген-прогестагенной терапии или монотерапии эстрогенами в свете профилактики хронических заболеваний. В исследовании принимали участие пациентки, находящиеся в высокой группе риска по развитию сердечно-сосудистых катастроф (еще до начала терапии у части пациенток отмечали повышенный индекс массы тела – ИМТ, артериальную гипертензию, возраст старше 60 лет, наличие вредных привычек – курение). Интерпретируя полученные результаты, исследователи пришли к выводу, что назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) здоровым женщинам с недавно наступившей менопаузой (моложе 60 лет) приносит пользу, в то время как позднее назначение препаратов этой группы сводит эффект на нет. У женщин с недавно наступившей менопаузой при наличии жалоб гормональную терапию прерывать не следует.

Известно, что риск возникновения остеопороза и переломов быстро повышается после наступления менопаузы. Терапия моноэстрогенами или эстроген-прогестинными препаратами обеспечивает эффективную профилактику остеопороза: так, препараты МГТ позволяют снизить частоту переломов бедра на 33%. Согласно официальному заявлению специалистов из Североамериканского сообщества по менопаузе (North American Menopause Society – NAMS) в 2017 г. у женщин с недавно наступившей менопаузой, сопровождающейся клиническими симптомами, МГТ является наиболее рациональной остеоактивной терапией.

Что касается повышения риска развития рака молочной железы, то при приеме МГТ показатели действительно имеют тенденцию к повышению, однако причинами этого могут стать также ожирение, низкая физическая активность и другие не связанные с приемом терапии факторы. Одним из результатов исследования стал тот факт, что

медроксипрогестерона ацетат (МПА), входивший в состав назначаемого участницам исследования препарата МГТ, уступает остальным прогестогенам, эти же данные подтвердило и крупное французское когортное исследование E3N (French E3N cohort study). В нем было показано, что комбинация эстрадиола и прогестинов, схожих с натуральным прогестероном (прогестерон, дидрогестерон), показывает значительно меньшее увеличение рисков развития рака молочной железы по сравнению с другими комбинированными препаратами МГТ.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что гормональная терапия снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании WHI эти данные не подтверждены, однако проводя реанализ полученных результатов, исследователи обратили внимание на зависимость эффекта, оказываемого МГТ на сердечно-сосудистую систему, от времени начала терапии – риск развития заболеваний был повышен в популяции женщин, терапия которым первично назначалась после 60 лет. Для прогестинов, похожих на прогестерон, характерно более выраженное эстрогенопосредованное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему по сравнению с прогестинами, имеющими более выраженные андрогенные свойства. Т.С.Миккола поделился опытом финских специалистов: количество смертей от ишемической болезни сердца у женщин, получающих МГТ, сравнимо с ожидаемым количеством смертей от ишемической болезни сердца в популяции, подобранной по возрасту и годам терапии, что подтверждается стандартизированным коэффициентом смертности. При оценке риска смерти от любых причин у женщин, использующих МГТ, показано статистически значимое преимущество дидрогестерона перед другими прогестинами (см. таблицу).

Касаясь темы венозной тромбоэмболии (ВТЭ) как возможного осложнения МГТ, докладчик привел результаты некоторых европейских исследований. Они подтвердили преимущество натуральных прогестагенов (в частности, дидрогестерона): риск ВТЭ при использовании прогестагенов с андрогенными свойствами может быть выше, чем при использовании прогестерона. Пациенткам с высоким

Риск смерти от любых причин и применение прогестинов						
	Возраст на момент начала гормональной терапии					
	<60 лет			≥60 лет		
	Зарегистрированное количество смертей	Ожидаемое количество смертей	Стандартизированный коэффициент смертности (95% ДИ)	Зарегистрированное количество смертей	Ожидаемое количество смертей	Стандартизированный коэффициент смертности (95% ДИ)
Только эстрадиол	5002	6594	0,76 (0,74–0,78)	3049	3993	0,76 (0,74–0,79)
НЭТА	6116	9122	0,67 (0,65–0,69)	1956	2549	0,77 (0,73–0,80)
МПА	4882	6712	0,73 (0,71–0,75)	672	1001	0,67 (0,62–0,72)
Дидрогестерон	1565	2743	0,57 (0,54–0,60)	116	182	0,64 (0,53–0,76)
Другие прогестины	2245	3466	0,65 (0,62–0,68)	159	276	0,58 (0,49–0,67)
Тиболон	839	1178	0,71 (0,66–0,76)	143	125	1,14 (0,96–1,35)
Другие прогестины (левоноргестрел, прогестерон, мегестрола ацетат, линэстренол, дроспиренон, тримегестон). Экспозиция ≤5 лет.						
Примечание. ДИ – доверительный интервал, НЭТА – норэтистерона ацетат.						

риском ВТЭ предпочтительно назначение трансдермальных эстрогенов и нейтральных прогестагенов – рекомендуемыми прогестагенами являются дидрогестерон или микронизированный прогестерон (при ИМТ > 30 предпочтителен трансдермальный путь введения).

Таким образом, новые данные исследований свидетельствуют о благоприятном соотношении пользы и риска при приеме средств МГТ у здоровых женщин с недавно наступившей менопаузой. Для обеспечения максимального положительного влияния гормональной терапии важно непрерывное лечение без необоснованной отмены терапии, особенно в первые 5 лет. Мы можем постепенно снижать дозу по мере «взросления» пациентки и вести ее на минимально эффективной дозировке так долго, как это ей необходимо. Это обязательно должен учитывать акушер-гинеколог при ведении пациенток в постменопаузе.

Клинический случай

Пациентка Л., 46 лет.

Жалобы. Последние 2 мес отмечает ежедневные приливы, плохой сон, дневную и ночную потливость. В настоящее время симптомы менопаузы стали настолько тяжелыми, что ухудшают качество жизни (мешают работать и пр.).

Из анамнеза. Беременность – 1, роды – 1. Последняя менструация – 4 мес назад, ранее пациентка отмечала нерегулярные менструальные циклы в течение года.

Данные исследований. ИМТ 28 кг/м². Троекратное последовательное измерение уровня фолликулостимулирующего гормона показало его стабильно высокую концентрацию (40–58 МЕ/л) в течение 3 последних месяцев.

Возможные варианты терапии – пероральные контрацептивы или МГТ.

Обсуждение. Учитывая выраженные вазомоторные симптомы, снижающие качество жизни, и постоянно высокий уровень фолликулостимулирующего гормона, на основании которого можно сделать вывод об отсутствии потребности в контрацепции, выбор сделан в пользу МГТ с применением натурального эстрадиола и высокоселективного гестагена, которая имеет оптимальный профиль безопасности.

Назначенная терапия: Фемостон® 1/10 – комбинация 1 мг эстрадиола и 10 мг натурального прогестагена дидрогестерона в циклическом режиме.

Результат. Через 3 мес отмечено значительное улучшение симптоматики, однако иногда пациентка предъявляла жалобы на ночную потливость. Это стало причиной смены терапии на Фемостон® 2/10 в циклическом режиме. Через 2 нед симптомы купированы полностью.

Место гестагенов в гинекологии: фокус на нарушения менструального цикла

Тоби де Вильярс,
проф. Стелленбосского университета (ЮАР), Департамент гинекологии

Как мы знаем, события менструального цикла контролируются гормонами, секретируемыми гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью: гипоталамус секретирует гонадотропин-рилизинг-гормон, гипофиз – фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) в пульсирующем режиме. Яичники выделяют эстрогены (в фолликулярную фазу) и прогестерон (в лютеиновую фазу); рис. 1. Подчиняясь механизму обратной связи, гипоталамус находится под контролем уровней яичниковых гормонов, эстрогенов и прогестерона. На секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона оказывают влияние внешние факторы, например стресс, уровни лептина и нейротрансмиттеры. В течение I фазы цикла повышающийся уровень эстрадиола приводит к пролиферации эндометрия, во II фазу наблюдается рост уровня прогестерона, к эффектам которого относят секреторную трансформацию, стабилизацию эндометрия, гемостаз. В ановуляторных циклах прогестагенное действие отсутствует, что может привести к непредсказуемому кровотечению.

Опрос 812 респонденток с обильными или очень обильными менструациями показал, что нередко гиперменорея сопровождается болью внизу живота и в молочных железах, раздражительностью и дискомфортом. Кроме того, это состояние непосредственно отражается на социальной активности пациенток. Как специалист может на это повлиять? В арсенале врача есть препараты прогестерона – гестагены, и пациентке нужно подобрать необходимое средство с учетом всех факторов, в том числе и особенностей действия конкретного вещества.

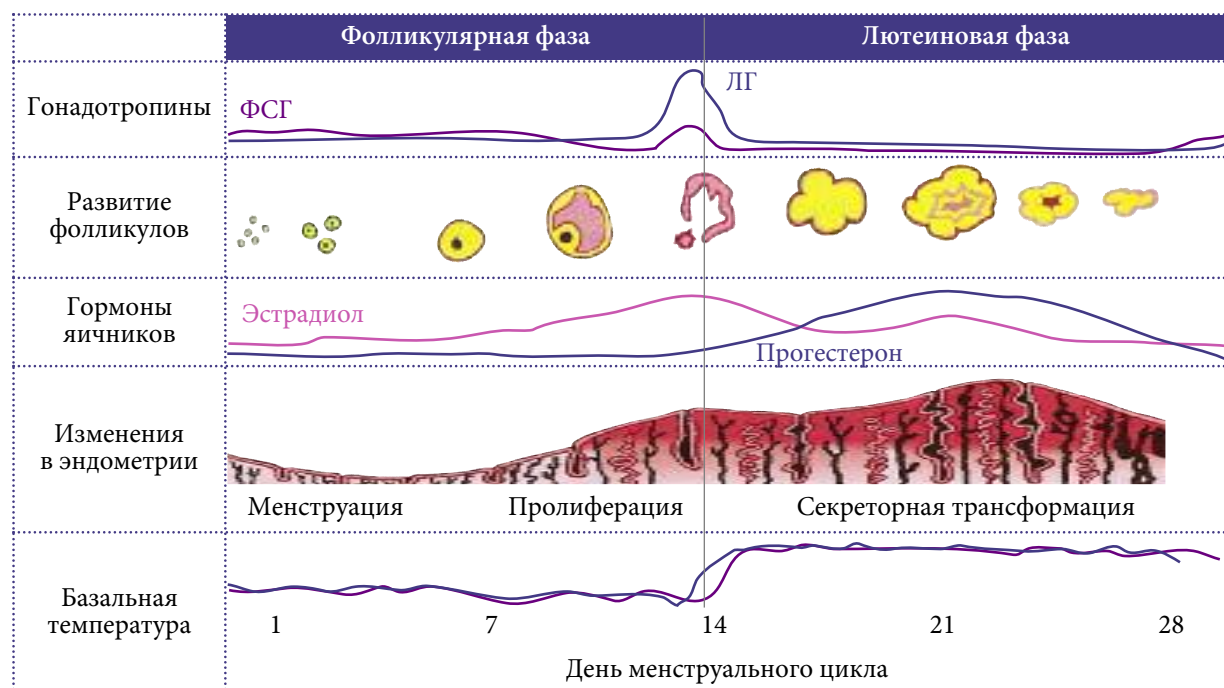
Так, гестаген дидрогестерон – ретропрогестерон, стереоизомер прогестерона с дополнительной двойной связью между атомами 6 и 7 углерода – селективен в отношении рецепторов прогестерона, что снижает вероятность по-

бочных эффектов, обусловленных действием на другие рецепторы (например, дидрогестерон имеет менее выраженное антиандрогенное действие, чем прогестерон и многие синтетические гестагены). Дидрогестерон и микронизированный прогестерон синтезируются из натурального сырья. Особенностью действия дидрогестерона являются сильный прогестагенный эффект, отсутствие эстрогенного, андрогенного и глюкокортикоидного действия, подавления овуляции и менее выраженный по сравнению с прогестероном антиандрогенный потенциал.

Говоря о дисменорее – спастической тазовой боли в течение 1–3 дней, начинающейся непосредственно до или с первым днем менструации, – профессор Т. де Вильярс подчеркнул, что заболевание часто встречается у молодых женщин и крайне негативно отражается на качестве их жизни. Для терапии дисменореи используют анальгетики (нестероидные противовоспалительные препараты тормозят продукцию простагландинов), пероральные контрацептивы, которые могут облегчить дисменорею, но применяются только в случае, если пациентке нужна контрацепция и достигнут пик минеральной плотности костей, и гестагены (снижают уровень простагландинов и стимулируют продукцию оксида азота, что приводит к расслаблению матки). Результаты перекрестного плацебо-контролируемого исследования тяжелой первичной дисменореи показали, что значительно уменьшить выраженность тазовой и головной боли позволил дидрогестерон, который также хорошо зарекомендовал себя в нормализации продолжительности менструального цикла, меняющейся при аномальных маточных кровотечениях (АМК).

При АМК у женщины отмечается изменение длительности менструальных выделений или степени кровопотери

Рис. 1. Гормональная регуляция: яичниковый цикл.

Menstruation. (<http://theholisticcare.com/treatment-therapeutics/434-menstruation.html>)

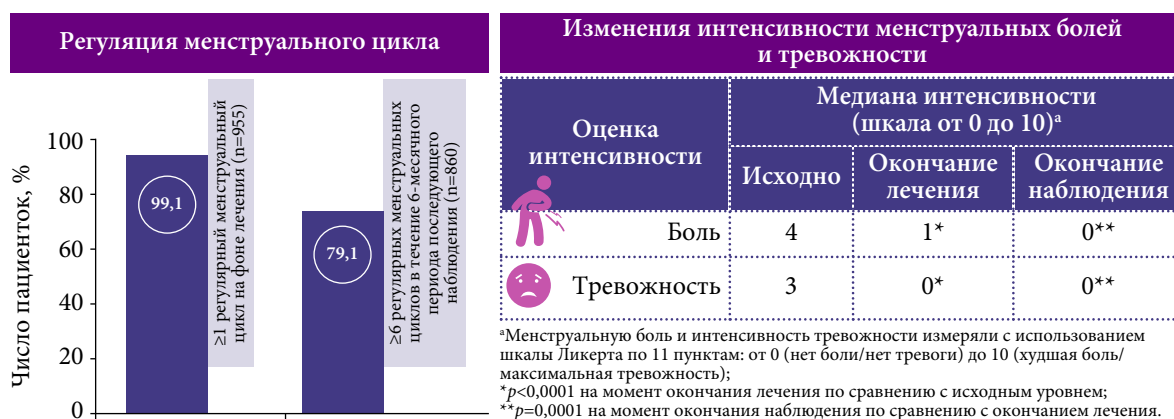
(более 80 мл за цикл) либо характер вагинального кровотечения отличается от такового в общей популяции женщин соответствующего возраста. АМК не ограничивается чрезмерно обильными менструальными кровотечениями и включает также кровотечения, аномальные по времени. Этиология функциональных АМК (обильных маточных кровотечений) до конца не выяснена, при этом состоянии предполагается гормональный дисбаланс, в частности отсутствие циклической продукции прогестерона в желтом теле. При ановуляторном АМК уровень прогестерона снижен, что приводит к дисбалансу концентрации прогестагенов и эстрогенов и, соответственно, к неконтролируемой пролиферации эндометрия. Недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция и повторные эпизоды обильных менструальных кровотечений могут приводить не только к повышенной утомляемости, тазовой боли и спазмам, но и к более серьезным последствиям: железодефицитной анемии, самопроизвольному прерыванию беременности, гиперплазии и раку эндометрия. Одной из групп препаратов, используемых для терапии АМК, являются гестагены, которые прекращают индуцированный эстрогенами рост эндометрия, стабилизируют его сосудистую сеть и блоки-

нов и эстрогенов и, соответственно, к неконтролируемой пролиферации эндометрия. Недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция и повторные эпизоды обильных менструальных кровотечений могут приводить не только к повышенной утомляемости, тазовой боли и спазмам, но и к более серьезным последствиям: железодефицитной анемии, самопроизвольному прерыванию беременности, гиперплазии и раку эндометрия. Одной из групп препаратов, используемых для терапии АМК, являются гестагены, которые прекращают индуцированный эстрогенами рост эндометрия, стабилизируют его сосудистую сеть и блоки-

Рис. 2. Регуляция цикла дидрогестероном.

N.Podzolkova и соавт., 2016

- Проспективное неинтервенционное несравнительное многоцентровое наблюдательное исследование у женщин с нарушениями менструального цикла по причине недостаточности прогестерона
- Дидрогестерон (10 мг однократно или 2 раза в день) с 11 по 25-й дни менструального цикла



Дидрогестерон способствовал регуляции менструального цикла и снижал боль и тревожность как в течение терапии, так и в течение 6-месячного периода наблюдения

Podzolkova N et al. Gynecol Endocrinol 2016; 32 (3): 246–9.

руют неограниченный рост сосудов, оказывают локальный гемостатический и антифибринолитический эффект, а также тормозят активность матриксной металлопротеиназы. Полусинтетические гестагены – прогестерон и дидрогестерон – являются идеальными препаратами первого выбора для терапии АМК, поскольку оказывают прогестагенное действие с минимальными побочными эффектами. Результаты исследований подтверждают, что гестаген дидрогестерон успешно нормализует продолжительность и интенсивность менструального цикла, способствует его регуляции и снижает интенсивность боли, тревожности и вероятность возникновения рецидивов заболевания как в течение терапии, так и в период последующего 6-месячного наблюдения, и улучшает связанное со здоровьем каче-

ство жизни женщин, страдающих от обильных менструаций (рис. 2).

Согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе, в период менопаузального перехода наряду с биоидентичным прогестероном предпочтение стоит отдать дидрогестерону – при пероральном приеме именно он имеет большую доступность при высоком профиле безопасности и переносимости, благодаря чему подходит для длительного применения. При появлении климактерических симптомов к дидрогестерону может быть добавлен трансдермальный или пероральный эстроген, в том числе в качестве фиксированных пероральных комбинаций в составе препаратов для менопаузальной гормональной терапии (например, линейки препаратов Фемостон®).

Управление сердечно-сосудистыми рисками в менопаузе. Взгляд сосудистого хирурга

Максим Робертович Кузнецов,

д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии №1 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России

Хроническая венозная недостаточность – это патологическое состояние, характеризующееся застоем или извращением кровотока в венозной системе нижних конечностей. К этому состоянию относят варикозную болезнь, посттромбофлебитическую болезнь, артериовенозные свищи, гипо- и аплазию глубоких вен. К причинам возникновения варикозной болезни относят врожденную слабость соединительной ткани, беременность, ожирение, статические нагрузки, возрастные изменения эластичности стенок вен и изменения гормонального фона.

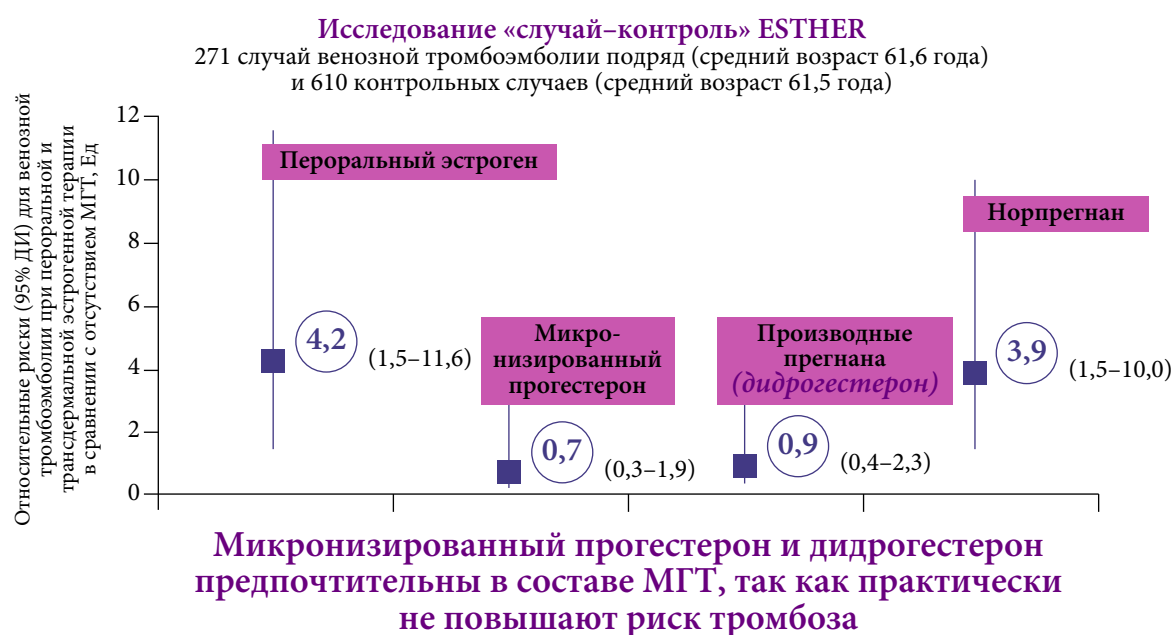
Патогенез тромбообразования представлен триадой Вирхова: повреждением сосудистой стенки, замедлением тока крови (например, в связи с гиподинамическим образом жизни), сдвигом гемостаза в сторону тромбоза. Традиционные препараты менопаузальной гормональной тера-

пии (МГТ) могут способствовать, с одной стороны, снижению уровня эндогенных антикоагулянтов (протеина С и антитромбина), повышению синтеза тромбина, с другой – усилению фибринолитического потенциала, который проявляется снижением концентрации фибриногена и более низкой активностью ингибитора активатора плазминогена-1. Риск появления венозных тромбоэмболических осложнений повышен в течение 1-го года терапии и зависит от дозы активных веществ в назначаемых препаратах.

Выбирая гестаген, входящий в состав препаратов МГТ, стоит отдавать предпочтение дидрогестерону и микронизированному прогестерону (см. рисунок), поскольку они практически не повышают риск возникновения тромбоза.

Профессор М.Р.Кузнецов представил результаты исследования, проведенного с целью оценки влияния стандарт-

Риск тромбоэмболии, связанный с разными прогестагенами.



Canonica M. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840–5.

ного и низкодозированного режимов МГТ на синтез тромбина и фибринолиз у женщин в постменопаузе. Терапия проводилась в течение 12 мес, 180 пациенток были рандомизированы на 3 группы: 1-я – женщины, принимавшие препараты стандартной МГТ – 17β-эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг; 2-я – женщины, принимавшие препараты ультранизкодозированной МГТ – 17β-эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг; 3-я – группа контроля. Согласно результатам работы ультранизкодозированные препараты для МГТ (в частности, 0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона, содержащиеся в препарате Фемостон® мини) показали положительное воздействие на систему гемостаза за счет активации фибринолиза и отсутствия влияния на синтез тромбина. Исследователи сделали вывод, что ультранизкодозированная МГТ безопасна для женщин с повышенным риском венозного тромбоза.

Протективное действие на эндометрий оказывают все входящие в состав препаратов МГТ прогестагены, однако они обладают разной рецепторсвязывающей активностью. Сравнивая дидрогестерон и дроспиренон, М.Р.Кузнецов обратил внимание коллег на то, что антиминералокортикоидный эффект последнего может привести к сгущению крови и, как следствие, вносит вклад в триаду Вирхова, что значительно увеличивает риск возникновения венозных тромбозов. Дидрогестерон в этом плане обладает более достойным профилем безопасности. Дроспиренон неселективно воздействует на рецепторы – кроме прогестероновых, связывается с андрогенными и минералокортикоидными, а также является одним из самых тромбогенных гестагенов в гормональной терапии, поскольку усиливает агрегацию тромбоцитов. В то же время дидрогестерон оказывает селективное действие на прогестероновые рецепторы, реализуя к ним высокую аффинность, и не способствует увеличению риска артериальных и венозных тромбозов, а при минимальных дозах эстрогенов (в составе препарата Фемостон® мини) даже снижает этот показатель.

Выбор эстрогенного компонента МГТ тоже становится важным аспектом подхода к терапии. Известно, что эстрогены обладают протективным действием на сосудистый эндотелий: уменьшают пролиферацию гладкомышечных

клеток сосудов, улучшают процессы ремоделирования и пр. Добавление дидрогестерона позволяет усилить положительные эффекты эстрогенов на сосудистую стенку – в частности, улучшить потокопосредованную вазодилатацию. Современные данные свидетельствуют о том, что МГТ эффективна в отношении профилактики коронарных событий. Положительный эффект может зависеть от возраста начала терапии, типа и дозы гормональных компонентов, в особенности прогестагена. Данные исследований (участницы – 1006 женщин в возрасте 45–58 лет, которые через 7 мес после наступления менопаузы получали препарат на основе эстрадиола и норэтистерона ацетата в циклическом режиме по сравнению с пациентками, не получавшими терапии; исследование проводилось в течение 10 лет, наблюдение продолжалось 6 лет после окончания работы) подтверждают, что на фоне приема МГТ отсутствует увеличение риска инсульта, венозных тромбозов, осложнений или злокачественных новообразований (в том числе рака молочной железы). При этом время начала терапии имеет принципиальное значение: при назначении в возрасте до 60 лет показатели относительного риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф минимальны.

МГТ положительно влияет на липидный профиль крови: снижает уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, снижает концентрацию липопротеина А, уменьшает концентрацию атерогенных липопротеинов очень низкой плотности, увеличивает липопротеины высокой плотности и постпрандиальный клиренс липидов, снижает окисление липопротеинов низкой плотности. Анализ типа «случай–контроль» по данным общей врачебной практики Великобритании показал: применение комбинации 17β-эстрадиола и дидрогестерона в течение нескольких месяцев или нескольких лет не связано с повышением сердечно-сосудистого риска по сравнению с отсутствием МГТ или другими формами МГТ. Таким образом, правильно подобранное сочетание активных веществ в составе МГТ позволяет управлять сердечно-сосудистыми рисками в менопаузе, нивелируя воздействие назначаемых препаратов на гемостаз.

Когнитивные функции в постменопаузе. Возможности гормональной терапии

Елена Анатольевна Сандакова,

д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России

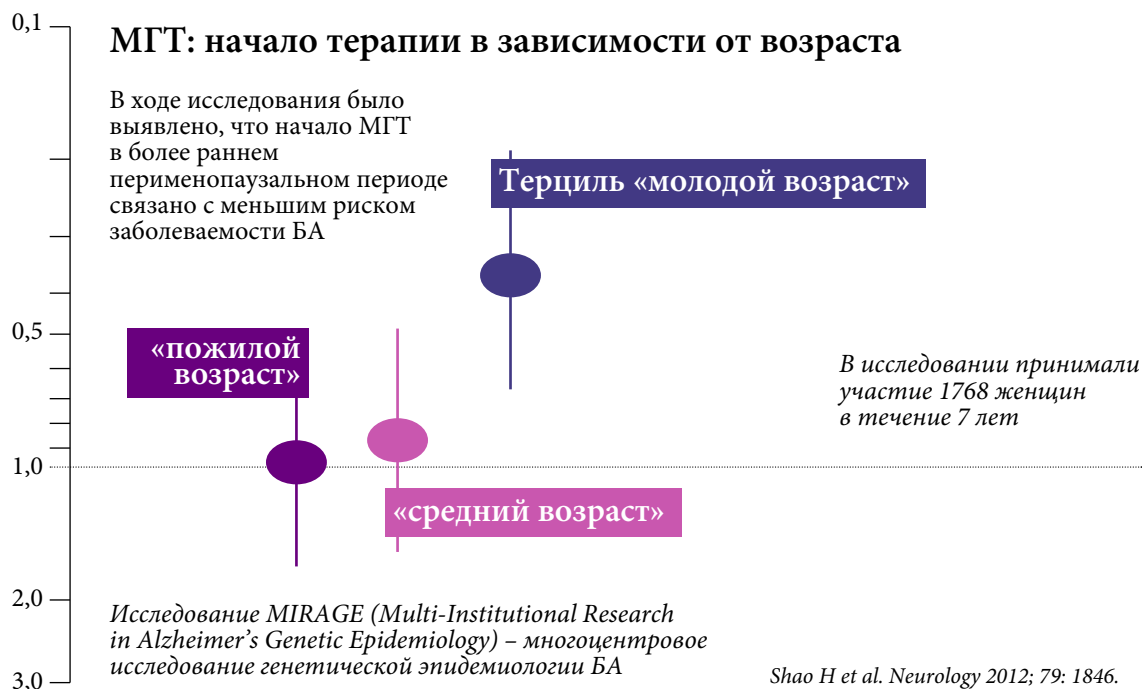
Атрофические процессы, характеризующиеся увеличением объема желудочков мозга, у женщин начинаются уже после 50 лет, в момент угасания функции яичников, и прогрессируют быстрее, чем у мужчин. Гормональный фон является одним из множества факторов, влияющих на когнитивные функции. Забывчивость, проблемы с концентрацией внимания и другие когнитивные симптомы часто встречаются в зрелом возрасте. В период менопаузального перехода многие женщины сталкиваются с временными когнитивными нарушениями, выраженность которых варьирует у каждой женщины.

В разных отделах лимбической системы мозга, являющихся анатомической основой вегетативных и эмоциональных реакций, обнаружены эстрогеновые рецепторы (α и/или β). Эстрогены оказывают мощное воздействие на центральную нервную систему не только благодаря способности связываться со специфическими внутриклеточными рецепторами, но и из-за разных мембранных негеном-

ных эффектов: активации фосфолипазы С и NO-синтазы, уменьшения оксидативного стресса в нейронах, изменения концентрации и доступности серотонина и норадреналина. Циркулирующие в крови стероиды влияют на функции лимбической системы, ответственной за эмоции, кратковременную и долговременную память, поведение.

Эстрогены оказывают выраженный противовоспалительный эффект, обладают антиоксидантным действием, повышают продукцию глиальными клетками ростовых факторов, участвующих в регенерации нервной ткани, увеличивают транспорт глюкозы в головной мозг и усиливают ее метаболизм, улучшают мозговой кровоток (повышают образование фермента NO-синтазы в эндотелии сосудов), оказывают защитное воздействие на синтез и обмен нейротрансмиттеров, участвующих в реализации когнитивных процессов. Прием эстрогенов вызывает улучшение познавательных функций и повышает настроение, улучшает устную память. Не менее важна и роль прогесте-

Наблюдательные исследования МГТ для профилактики БА: доказательства гипотезы «критического периода».



рона, рецепторы к которому имеются как в коре головного мозга, так и в подкорковых структурах. Нейроны и клетки глиии коры головного мозга, а также клетки Пуркинье мозжечка синтезируют нейростероиды прогестагены, которые модулируют возбудимость головного мозга и влияют на многие нейронные функции. Хорошо изучено влияние прогестерона на пролиферацию шванновских клеток и миелинизацию, память, познание, нервную возбудимость, функции глиальных клеток, воспаление, нейрогенез и пролиферацию нервных клеток-предшественников. Прогестерон и его метаболиты непосредственно участвуют в эмоциональной и когнитивной переработке информации, снижают степень проявления депрессии и тревожности, возникающих на фоне функционального центрального дефицита серотонина, норадреналина и дофамина. Эти данные подтверждают многочисленные клинические исследования.

В свете этих эффектов интересно влияние на когнитивные функции препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Высказано предположение о протективной роли МГТ в отношении болезни Альцгеймера (БА) и позитивном влиянии при множественном склерозе. По данным анализа опубликованных данных, у женщин в постменопаузе, принимающих МГТ, улучшение когнитивных функций сопровождается общим улучшением самочувствия. В наиболее крупном исследовании Cache County Study изучено влияние МГТ на частоту БА в течение 3 лет среди женщин старшего возраста. Выявлено, что у женщин, принимавших МГТ, риск БА был ниже в сравнении с женщинами, не получавшими гормональную терапию, причем снижение риска было более выраженным у пациенток, начавших принимать МГТ в более молодом возрасте и/или в начале перименопаузы (соблюдена «временная гипотеза» начала МГТ); см. рисунок.

Результаты других работ показывают, что женщины, получающие МГТ, показывают лучшие результаты в решении задач, связанных с отсроченной опознающей способностью (узнавание и опознавание ранее показанных предметов). Однако не следует рекомендовать МГТ с целью первичной профилактики деменции и снижения познава-

тельной функции после 65 лет, поскольку в данной популяции женщин эта терапия может увеличить риск подобных нарушений.

В рекомендациях Международного общества по менопаузе (2016 г.) очень показательно озвучено влияние возраста на риск развития БА и деменции у женщин, получающих гормональную терапию с целью коррекции менопаузальных симптомов. Противоречивые данные относительно риска развития деменции, полученные в наблюдательных исследованиях по применению МГТ в среднем возрасте и в клинических исследованиях Woman's Health Initiative, могут отражать нераспознанные искажающие факторы в наблюдательных исследованиях, ошибочное обобщение результатов, полученных у пожилых женщин в постменопаузе, на более молодых женщин в постменопаузе, либо оба эти фактора. В 3 наблюдательных исследованиях изучались возможные различия, связанные со временем начала МГТ. В одном из них выявлено снижение риска БА при применении МГТ у более молодых, но не у пожилых женщин в постменопаузе. В другом описано уменьшение риска при применении МГТ в среднем возрасте, но не в пожилом возрасте, в противоположность этому показано повышение риска деменции при применении МГТ в пожилом возрасте, но не в среднем возрасте. В третьем сообщалось о снижении риска БА в случае начала МГТ в течение 5 лет после менопаузы и отсутствии влияния на риск в случае начала МГТ более чем через 5 лет после менопаузы. Эти данные наблюдательных исследований подтверждают гипотезу критического периода или выбора времени для МГТ в отношении риска БА.

Таким образом, выбирая препарат МГТ, важно использовать максимально низкие дозы эстрогенов, своевременно переходить с циклического на непрерывный режим терапии, отдавать предпочтение 17β-эстрадиолу (по сравнению с конъюгированными эстрогенами) и производным прогестерона, в том числе дидрогестерону (гестагены с антиандрогенными свойствами нежелательны). Благодаря разнообразию дозировок линейка препаратов Фемостон® помогает подобрать концентрацию указанных компонентов индивидуально для каждой женщины.

Гипо- и гиперандрогения у женщин в климактерии

Яна Зайдиевна Зайдиева,

д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», рук. отд-ния гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», ученый секретарь диссертационного совета при ГБУЗ МО МОНИАГ

Физиология менопаузального перехода характеризуется укорочением менструальных циклов или появлением ановуляторных и пролонгированных циклов, укорочением фолликулиновой фазы цикла, уменьшением числа или отсутствием фолликулов в одном из яичников, повышением уровня фолликулостимулирующего гормона и снижением антимюллерова гормона и ингибина В, флюктуацией уровня эстрадиола, значения которого остаются в пределах широкого диапазона, колебанием уровня прогестерона в зависимости от наличия или отсутствия овуляции и постепенным снижением уровня тестостерона (см. рисунок). Концентрация андрогенов начинает снижаться в 20–30 лет и прогрессирует к 50 годам: так, уровень тестостерона в плазме крови у 20-летних и 40-летних женщин отличается в 2 раза.

Содержание глобулинсвязывающих половых стероидов снижается до наступления менопаузы и значительно повышается в постменопаузальный период. Низкий уровень глобулинсвязывающих половых гормонов у женщин в постменопаузе ассоциирован с более неблагоприятным липидным профилем (более высокие уровни триглицеридов и низкие – липопротеинов высокой плотности), висцеральным ожирением, является независимым маркером инсулинорезистентности, прогнозирует высокий риск сахарного диабета типа 2 в будущем.

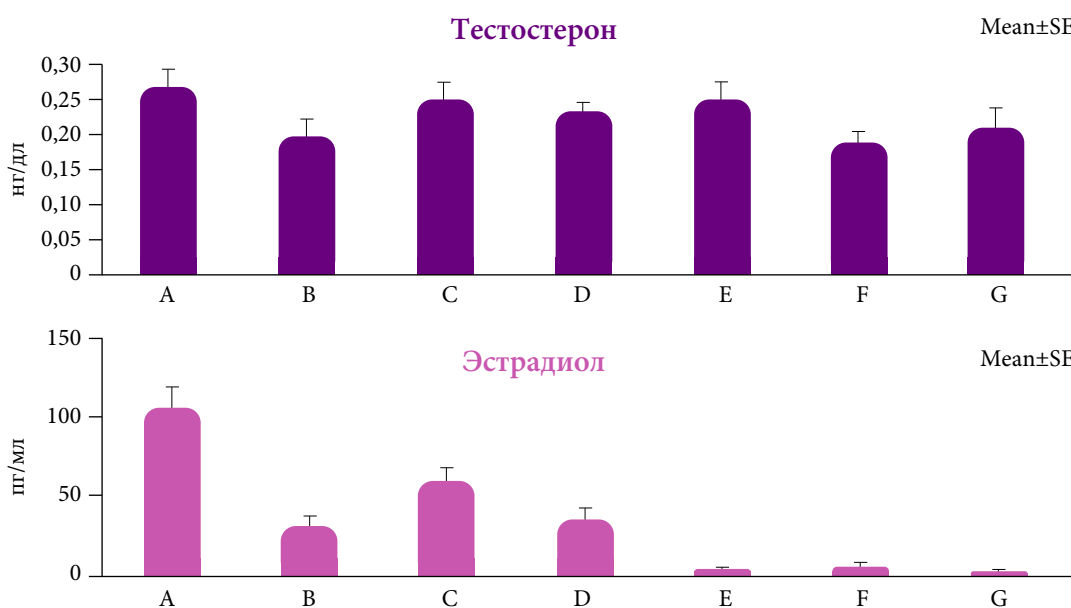
Дефицит эстрогенов приводит к вазомоторным нарушениям, расстройствам настроения, когнитивным нарушениям (деменции), появлению симптомов генитоуринарного синдрома, остеопорозу, атеросклерозу; дефицит андрогенов – к снижению либидо, висцеральному ожирению,

потере мышечной массы, снижению аппетита, когнитивным нарушениям.

Согласно постулатам Пристонской международной конференции (США, 2001) синдром дефицита андрогенов (гипоандрогения) у женщин должен быть определен как тип клинических симптомов и признаков при наличии сниженного свободного тестостерона и нормального уровня эстрадиола. Низкий уровень общего и биодоступного тестостерона ассоциирован с увеличением случаев ишемической болезни сердца. Эндогенный тестостерон у женщин в постменопаузе положительно связан с потокопосредованной дилатацией плечевой артерии и оказывает потенциальный протективный эффект на эндотелиальную функцию. Уровень свободного тестостерона обратно коррелирует с толщиной комплекса интима–медиа сонной артерии; общий и свободный тестостерон обратно связаны с атеросклерозом внутренней сонной артерии – чем выше уровень, тем меньше риск развития атеросклероза.

Касаясь принципов терапии гипоандрогении, профессор Я.З.Зайдиева отметила, что на сегодняшний день не существует доказательств в поддержку эффективности назначения тестостерона или дегидроэпиандростерона женщинам с низким уровнем андрогенов, за исключением женщин в постменопаузе с подтвержденным диагнозом гипоактивного сексуального расстройства, которое проявляется отсутствием интереса к сексу, что вызывает глубокое беспокойство. В настоящее время препараты тестостерона с физиологическими для использования у женщин дозами недоступны в Российской Федерации, и данных о безопасности длительной терапии тестостероном

Изменение уровня общего тестостерона и эстрадиола в период менопаузального перехода.



Группы: А – ранний репродуктивный период, В – поздний репродуктивный период, С – ранний менопаузальный период, D – поздний менопаузальный период, E – постменопауза 1 год, F – постменопауза 5 лет, G – постменопауза более 5 лет.

недостаточно. Существенно улучшает качество жизни пациентки с менопаузальным синдромом без каких-либо фатальных осложнений грамотно назначенная менопаузальная гормональная терапия (при отсутствии противопоказаний), в составе которой важно подобрать гестагенный компонент.

Все прогестагены оказывают протективное действие на эндометрий. Однако препараты прогестагенов обладают разной активностью по отношению к андрогенным, эстрогенным, глюкокортикоидным или минералокортикоидным рецепторам, что связано с нежелательными эффектами: глюкокортикоидная активность (например, у прогестерона, медроксипрогестерона ацетата) приводит к нарушению углеводной активности, повышению массы тела, артериальной гипертензии; антиандрогенная активность (к примеру, у дроспиренона) усиливает и без того имеющийся андрогенный дефицит, что может привести к поте-

ре мышечной массы, снижению либидо и пр.; эстрогенная активность (норэтистерон) может способствовать возникновению гиперпластических эстрогензависимых процессов (рак молочной железы, эндометрия). В этом ключе стоит рассмотреть дидрогестерон – стереоизомер прогестерона.

По сравнению с прогестероном антиандрогенный потенциал дидрогестерона выражен меньше; эстрогенные, андрогенные и глюкокортикоидные эффекты практически отсутствуют. Кроме того, дидрогестеронсодержащие ультранизкодозированные препараты для менопаузальной гормональной терапии (в частности, комбинация 0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона, реализованная в составе препарата Фемостон® мини) показали высокую безопасность даже в отношении наиболее существенных осложнений гормональной терапии, в частности риска развития венозных тромбозов.

Место гестагенов в гинекологии: фокус на эндометриоз

Тоби де Вильярс,
проф. Стелленбосского университета (ЮАР), Департамент гинекологии

Эндометриоз – присутствие подобной эндометрию ткани за пределами матки, приводящее к хронической воспалительной реакции. Точная распространенность эндометриоза неизвестна: по разным оценкам, среди женщин репродуктивного возраста она составляет 2–10%, а среди женщин с бесплодием – до 50%. Специалисту стоит заподозрить эндометриоз при дисменорее, нециклической боли в тазу, диспареунии, повышенной утомляемости, негинекологических циклических симптомах у женщин репродуктивного возраста (дисхезии, дизурии, гематурии и кровотечений из прямой кишки, боли в плечах), уплотнении и/или узелках при осмотре таза, образованиях в области придатков (например, эндометриома яичника). До сих пор лапароскопия с гистологическим подтверждением оставалась «золотым стандартом» диагностики эндометриоза: согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, врачу следует провести хирургическую манипуляцию, подтвердить предпо-

лагаемый диагноз с помощью гистологии, на основании данных биопсии и гистологии исключить злокачественную опухоль у женщин, прооперированных по поводу эндометриомы яичников и/или глубокого инфильтративного заболевания.

Новая стратегия терапии заболевания такова: решать вопрос о целесообразности оперативного вмешательства нужно лишь при отсутствии положительного эффекта от консервативной терапии на протяжении 6 мес. Для лечения эндометриозассоциированной тазовой боли используют разные группы препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты, прогестины, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона и пр. Согласно клиническим рекомендациям по эндометриозу Европейского общества репродукции человека и эмбриологии и Минздрава России (2016 г.), препаратами первой линии лечения эндометриоза являются гестагены (уровень рекомендаций А). Целью длительной терапии могут стать беременность, мено-

Дидрогестерон и диеногест – пероральные гестагены, доступные в России для лечения эндометриоза		
Потребность пациента и врача	Что дает дидрогестерон	Что дает диеногест
Препарат первой линии для лечения эндометриоза ¹	Да ¹	Да ¹
Режимы терапии	5–25-й день/непрерывный ²	Только непрерывный ³
Уменьшение боли	Да ⁴	Да ^{5,6}
Лечение аномальных маточных кровотечений и контроль цикла	Да ⁴ Отличный контроль цикла (режим 5–25-й день)	Лекарственная аменорея, у 1/3 больных – прорывные кровотечения (31,5%) ⁷
Восстановление репродуктивного потенциала	• Не подавляет овуляцию в терапевтических дозах² • Показаны для подготовки к беременности – у данных пациенток недостаточность лютеиновой фазы² • Можно не отменять при развитии беременности (по показаниям)²	• Подавляет овуляцию³ • Необходимо отменить при наступлении беременности³ • Желательно приостановить прием за 3 мес до планируемого зачатия (для восстановления овуляции и эндометрия) – за это время могут вернуться симптомы эндометриоза
Влияние на уровень эстрогенов	Нет – лабораторно ² Нет – клинически ²	Нет – лабораторно ^{4,5} Да (клиническая гипоестрогения): • уменьшение минеральной плотности кости – при приеме 6 мес и более⁵ • акне – у 5% пациенток при приеме 6 мес и более⁶

¹Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP259. ²Инструкция по медицинскому применению препарата Дюфастон® от 26.07.2017. ³Инструкция по медицинскому применению препарата Визанна от 24.08.2017. ⁴Makhmudova GM, Nazhmutdinova DK, Gafarova DKh, Lukmanova IuD. Efficacy of duphaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery. Akush Ginekol (Sofia) 2003; 42 (4): 42–6. ⁵Jong-Wook Seo, Dong-Yun Lee, Byung-Koo Yoon, Doo Seok Choi. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 212: 9–12. ⁶Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. Int J Womens Health 2015; 7: 393–401. ⁷Kim Soo Ah, Kim Suk Jin, Um Mi Jung et al. Effects of dienogest for dysmenorrhea associated with endometriosis. Gynecol Endocrinol 2016; Suppl. 1 (32): 108.

пауза или стойкая ремиссия (более 6 мес без симптомов эндометриоза). Консервативное лечение назначается при наличии симптомов заболевания или в качестве эмпирической терапии, адъювантная – для предоперационной подготовки и профилактики рецидивов после хирургического лечения.

Для терапии эндометриоза в России регистрационное удостоверение получили два пероральных гестагена – дидрогестерон и диеногест, показавшие свою эффективность за счет селективного воздействия на пролиферацию клеток, инициацию апоптоза и молекулярных механизмов развития эндометриоза (см. таблицу). Выбор препарата всегда остается за специалистом, и при подборе терапии необходимо учитывать и репродуктивные планы пациентки, и состояние ее здоровья. Так, дидрогестерон (препарат Дюфастон) можно использовать как при прегравидарной подготовке, так и после наступления беременности для поддержки недостаточности лютеиновой фазы. Препарат

обеспечивает хороший контроль цикла, доступен для использования в разных режимах (с 5 по 25-й день цикла или непрерывный), не вызывает клиническую гипопострогению и потери минеральной плотности костной ткани.

Результаты клинических исследований показывают улучшение лапароскопических (исчезновение или уменьшение эндометриoidных очагов), пальпаторных данных и субъективных симптомов (газовой боли, дисменореи, диспареунии и пр.) после применения дидрогестерона.

Что касается реализации репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом, в терапевтических дозах дидрогестерон (Дюфастон) не подавляет овуляцию яичников и значительно увеличивает частоту наступления беременности после лечения пациенток с бесплодием при эндометриозе – до 50%. Препарат показан для прегравидарной подготовки при недостаточности лютеиновой фазы и может быть продолжен при наступлении беременности для снижения риска ее самопроизвольного прерывания.

Менопауза и эндометриоз

Виталий Михайлович Кулешов,

д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», зав. гинекологическим отд-нием Центра планирования семьи г. Новосибирска, засл. врач РФ

Эндометриоз является хроническим заболеванием, наиболее частыми симптомами которого являются боль в области малого таза, дисменорея, диспареуния, кровотечения и бесплодие. Он поражает 6–10% (около 176 млн) женщин репродуктивного возраста во всем мире. Важнейшей проблемой являются несвоевременная диагностика и позднее начало терапии заболевания: иногда проходит 8–10 лет до того, как болезнь проявит себя.

Неприятным последствием лечения эндометриоза у женщин может стать менопауза, индуцированная медикаментозно или наступившая вследствие хирургического вмешательства (тотальной гистерэктомии, двусторонней оофорэктомии и др.). По данным некоторых исследований отмечено, что при сохранении яичниковой ткани после хирургического вмешательства по поводу эндометриоза риск рецидива заболевания, его симптомов и повторных операций выше в несколько раз. И, несмотря на концепцию органосохраняющих манипуляций и стартовой максимально длительной медикаментозной терапии эндометриоза, в случае необходимости оперативного лечения хирургические усилия должны быть направлены на полное устранение эндометриoidных поражений с целью минимизации риска рецидива.

«Золотым стандартом» лечения симптомов менопаузы традиционно считается менопаузальная гормональная терапия (МГТ), которая имеет решающее значение для облегчения вазомоторных проявлений и улучшения качества жизни пациенток. Некоторые исследователи полагают, что МГТ может реактивировать остаточный эндометриоз или способствовать образованию новых очагов у женщин

в климактерическом периоде с эндометриозом в анамнезе. Однако современные работы показывают, что рецидивирование заболевания возможно и без использования МГТ, поскольку высокая частота рецидивов (62%) была зарегистрирована на поздних стадиях эндометриоза при сохраненных яичниках. Некоторым пациенткам с эндометриозом (около 12%) даже в раннем возрасте необходимо проводить хирургическое лечение, что может привести к снижению овариального резерва, тяжелым симптомам менопаузы и повышенному риску остеопороза. Необходимо ли в таком случае назначать МГТ?

Менопаузальные симптомы влияют на жизнь многих женщин: гипопострогенный фон значительно ухудшает качество жизни и может вызывать такие симптомы, как нарушение сна, резкую смену настроения. Снижение системного уровня эстрогенов является фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой и костной системы. Использование МГТ снижает риск возникновения таких состояний, улучшает качество жизни женщин с менопаузальными симптомами и направлено на предотвращение вазомоторных реакций, атрофии уrogenитального тракта, снижения либидо, остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний в ранней менопаузе. Односторонняя или двусторонняя оофорэктомия, проведенная до наступления естественной менопаузы, связана с повышенным риском развития деменции и когнитивных нарушений; эти риски могут быть уменьшены при назначении МГТ до достижения среднего возраста естественной менопаузы.

Назначая МГТ женщинам в постменопаузе с эндометриозом в анамнезе, многие специалисты задумываются,

Риск рецидива эндометриоза после МГТ. Монотерапия эстрогенами vs комбинированная МГТ

Исследования	Дизайн исследования	Монотерапия эстрогенами	Комбинированная МГТ	ОР (95% ДИ)	Качество доказательства
Rattana chaiyapont и соавт., 2003 (n=90) ГЭ + БСОЭ	Обсервационное исследование	4/50 (8,0%) Премарин 0,625 мг/сут	0/40 (0,0%) Комбинированная МГТ (n=24) Циклическая МГТ (n=16)	ОР 7,24 (0,40 к 130,54)	Очень низкое
Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ГЭ – гиперплазия эндометрия, БСОЭ – билатеральная сальпингоофорэктомия.					

будет ли экзогенный эстроген активировать рост эндометриодных очагов, возможен ли рецидив эндометриоза, будет ли эстроген способствовать злокачественной трансформации оставшейся эндометриодной ткани? Ответить на эти вопросы постарались L.Gemmell и соавт., проведя систематический обзор публикаций, касающихся назначения разных видов МГТ женщинам с эндометриозом в анамнезе. Было показано, что риск развития рецидива эндометриоза на фоне приема МГТ несколько выше по сравнению с отсутствием терапии менопаузальных симптомов. Но в то же время те риски, которые обнаружили специалисты, были выявлены у женщин, использовавших монотерапию эстрогенами, а не комбинированную эстроген-гестагенную МГТ (см. таблицу).

Согласно полученным данным, раннее назначение МГТ после хирургического лечения эндометриоза привело к меньшим рискам рецидивирования заболевания по сравнению с более поздним назначением препаратов.

Текущие рекомендации подтверждают дефицит данных, касающихся назначения МГТ женщинам с эндометриозом в анамнезе, но, несмотря на некоторые риски, подчеркивают преимущества МГТ для пациенток с тяжелой симптоматикой менопаузального синдрома. Советуя МГТ молодым женщинам с менопаузой, наступившей в результате хирургического лечения эндометриоза, клиницисты должны соотнести преимущества от назначения МГТ с целью коррекции вазомоторных расстройств и профилактики остеопороза, а также благотворного влияния на сердечно-сосудистые риски с потенциальными рисками рецидива или малигнизации эндометриодных гетеротопий. У женщин с ранней естественной или хирургической менопау-

зой выгоды от приема МГТ могут превосходить риски: показано, что МГТ повышает минеральную плотность и прочность кортикальной костной ткани, снижает риск ишемической болезни сердца.

Согласно рекомендациям ведущих мировых организаций по менопаузе (International Menopause Society, North American Menopause Society, Российского общества акушеров-гинекологов), предпочтительными гестагенами в МГТ являются микронизированный прогестерон и дидрогестерон. При этом биодоступность микронизированного прогестерона при пероральном либо трансдермальном применении низкая, поэтому именно дидрогестерон оптимален в составе пероральной МГТ. Женщинам с выраженными менопаузальными симптомами и эндометриозом в анамнезе может быть назначен Фемостон® конти с последующим переводом на Фемостон® мини, что обеспечивает плавное снижение дозы эстрадиола с 1 до 0,5 мг и согласуется с современными рекомендациями о необходимости титрования дозы препарата для МГТ до минимально эффективной.

Кроме того, следует помнить, что при масталгии, нагрубании молочных желез на фоне применения эстроген-гестагенной терапии, не купируемых через 3 мес после начала лечения, а также при сексуальных нарушениях (в том числе не проходящих на фоне эстроген-гестагенной терапии) альтернативным методом лечения может выступать тиболон 2,5 мг в непрерывном режиме.

В любом случае врачу необходимо соотнести преимущества и риски приема МГТ с учетом индивидуальных факторов риска и выбрать подходящие методы лечения, направленные на купирование конкретных симптомов менопаузы.

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.22-25

Клиническая эффективность комплексного подхода к диагностике и лечению климактерического синдрома на фоне гиповитаминоза D

Т.Ю.Пестрикова✉, Т.В.Ячинская

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

✉typ50@rambler.ru

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ эффективности применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у женщин в ранней постменопаузе с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома на фоне гиповитаминоза D и терапии, включающей комбинацию витамина D с препаратами МГТ.

Цель исследования – обосновать необходимость комплексной терапии климактерического синдрома у женщин с гиповитаминозом D с применением МГТ и колекальциферола для улучшения здоровья, повышения качества жизни и профилактики болезней старения в раннем постменопаузальном периоде.

Материалы и методы. В исследование были включены 90 пациенток в раннем постменопаузальном периоде с естественной менопаузой, нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома, с уровнем 25(OH)D в крови менее 30 нг/мл и отсутствием противопоказаний к МГТ. Всем пациенткам проводился подсчет модифицированного менопаузального индекса Куппермана. Оценка депрессии осуществлялась по шкале Бека. Уровень гормонального статуса, показатели С-пептида и паратиреоидного гормона определяли исходно, а затем через 3 и 12 мес.

Результаты. Своевременная коррекция уровня витамина D колекальциферолом на фоне применения препаратов МГТ у женщин в раннем периоде менопаузы с климактерическими симптомами способствовала терапевтическому эффекту, направленному на уменьшение судорог ($p<0,001$), сонливости ($p<0,001$), мышечно-суставных болей ($p<0,01$), утомляемости ($p<0,001$). Полученный результат позволил улучшить настроение у пациенток ($p<0,05$).

Заключение. Возникновение психоэмоциональных (астенических, депрессивных) нарушений климактерического синдрома, их выраженность зависит от уровня витамина D. Коррекция гиповитаминоза витамина D до нормализации уровня 25(OH)D в сыворотке крови колекальциферолом в сочетании с препаратами МГТ позволяет получить статистически значимый результат по сравнению с использованием только одних препаратов МГТ ($p<0,01$).

Ключевые слова: менопауза, витамин D, колекальциферол, индекс Куппермана, паратиреоидный гормон, С-пептид.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Клиническая эффективность комплексного подхода к диагностике и лечению климактерического синдрома на фоне гиповитаминоза D. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 22–25. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.22-25

Article

Clinical efficiency of the integrated approach to the diagnosis and treatment of climacteric syndrome in the context of hypovitaminosis D

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

✉typ50@rambler.ru

Abstract

In our research we compared efficacy of menopausal hormone therapy and combination of menopausal hormone therapy with vitamin D in early postmenopausal women with neurovegetative and psychoemotional signs of a menopausal syndrome with hypovitaminosis D.

Aim of the study was to prove a need of complex therapy of a menopausal syndrome in women with hypovitaminosis D using menopausal hormone therapy and colecalciferol to improve health, quality of life and prevent age-related diseases in early postmenopausal period.

Materials and methods. Early postmenopausal period 90 female patients with neurovegetative and psychoemotional signs of a menopausal syndrome, who had blood 25(OH) D less 30 ng/ml and no contraindications of menopausal hormonal therapy were involved in this research. In all patients modified menopausal index of Kupperman was calculated. Depression was assessed with Beck's scale. Level of the hormonal status, C-peptide indicators and parathormone were detected initially, then in 3 and 12 months.

Results. Menopausal hormone therapy in combination with vitamin D level corrected with colecalciferol in early menopause period women with climacteric symptoms contributed therapeutic effect showing decrease of seizures ($p<0.001$), drowsiness ($p<0.001$), muscular and joint pain ($p<0.01$), tiredness ($p<0.001$). Received results allowed to improve mood in our patients ($p<0.05$).

Conclusion. Development of psychoemotional (asthenic, depressive) signs of menopausal syndrome, their expression depends on vitamin D level. Correction of a hypovitaminosis D before normalization of blood 25(OH)D level with colecalciferol in combination with menopausal hormone therapy allowed to receive statistically significant results in comparison with menopausal hormone therapy usage only ($p<0.01$).

Key words: menopause, vitamin D, colecalciferol, Kupperman's index, parathyroid hormone, C-peptide.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Clinical efficiency of the integrated approach to the diagnosis and treatment of climacteric syndrome in the context of hypovitaminosis D. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 22–25. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.22-25

Общее увеличение продолжительности жизни, отмечаемое по результатам анализа мировой статистики во всех странах, является огромным достижением цивилизации, совместной заслугой результативного здравоохранения и грамотной социальной политики. Число женщин старше 50 лет прогрессивно увеличивается, а их растущая социаль-

ная включенность обуславливает стремление к активному и здоровому долголетию. При ведении таких пациенток важными задачами являются повышение качества жизни за счет устранения неприятных симптомов, связанных с неизбежным возрастным дефицитом эстрогенов, и профилактика состояний, угрожающих жизни и долголетию [1].

Возраст естественной менопаузы считается маркером биологического старения и все чаще признается в качестве периода повышенного риска возникновения хронических заболеваний, клинически проявляющихся в более позднем периоде жизни [2].

Вполне естественный процесс угасания функции яичников и, как следствие, возрастной дефицит эстрогенов оборачиваются для каждой женщины огромными рисками развития тех самых условно предотвратимых заболеваний, от которых она и умирает. Общим профилактическим знаменателем для каждой пациентки в менопаузе должно становиться экзогенное восполнение гормональных дефицитов [3, 4].

В условиях возрастного снижения половых гормонов в основе ряда патологических состояний и заболеваний у женщин постменопаузального периода лежит дефицит еще одного значимого гормона – D-гормона (чаще обозначаемый как дефицит витамина D), хорошо известного своей классической ролью в гомеостазе кальция, фосфора и скелетном здоровье [4, 5].

В то же время открытые некальциемических (внекостных) эффектов витамина D и его роли в регуляции экспрессии важнейших генов в последние годы приковало к этому направлению внимание врачей всех специальностей. Так, в литературе появляется все больше данных о возможных последствиях внекостных проявлений низкого статуса витамина D, к которым относятся следующие нарушения: повышенный риск воспалительных, аутоиммунных, инфекционных и онкологических заболеваний, метаболического синдрома, сердечно-сосудистой патологии и психических нарушений [6].

Новый взгляд на место витамина D в гомеостазе взрослого организма существенно расширил спектр заболеваний и состояний, при которых требуется мониторинг уровня кальцидиола [7].

Исследования последних двух десятилетий, проведенных в популяциях стран, включая Россию, демонстрируют глобальный характер проблемы недостаточности витамина D. Так, крупное международное эпидемиологическое исследование (18 стран) выявило, что у 64% женщин в постменопаузе зафиксировано снижение концентрации витамина D [8].

Основой терапии, направленной на сохранение здоровья женщины в постменопаузе, является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) как наиболее эффективная терапия умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов [9]. Однако она не может охватить весь спектр нарушений, происходящих в данный период.

Своевременное выявление и коррекция гиповитаминоза D призваны улучшить и сохранить многие показатели здоровья, положительно влияя на качество жизни в целом в ранний постменопаузальный период [6].

Всестороннее изучение физиологических основ и роли витамина D в поддержании здоровья на протяжении всей жизни человека в качестве мощного профилактического средства, несомненно, позволит расширить сферы его использования в постменопаузальный период. Внедрение посредством медицинской общественности идеи о необходимости приема витамина D на протяжении всей жизни могут являться относительно простыми и доступными методами профилактики широкого спектра социально значимых заболеваний и у женщин в периоде ранней постменопаузы [7].

Цель исследования – обосновать необходимость комплексной терапии климактерического синдрома у женщин с гиповитаминозом D с применением МГТ и колекальциферола для улучшения здоровья, повышения качества жизни и профилактики болезней старения в раннем постменопаузальном периоде.

Материалы и методы

В исследование были включены 90 пациенток в раннем постменопаузальном периоде с естественной менопаузой,

нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями климактерического синдрома, с уровнем 25(OH)D в крови менее 30 нг/мл и отсутствием противопоказаний к МГТ.

Все пациентки были сопоставимы по основным клиническим параметрам, и в процессе обследования и наблюдения при выполнении данного исследования нами были сформированы 3 группы наблюдения.

В группу 1 были включены 30 пациенток с дефицитом витамина D, которые в течение исследуемого периода принимали в качестве МГТ 17β-эстрадиол 1 мг и дидрогестерон 5 мг в непрерывном режиме и витамин D₃ – колекальциферол. Группу 2 составили 30 пациенток с недостаточностью витамина D на фоне терапии указанными препаратами. В группу 3 вошли 30 пациенток с дефицитом витамина D, принимающие весь период наблюдения только МГТ и не принимающие витамин D по разным причинам. Пациентки группы 1 и группы 2 принимали ежедневно колекальциферол по 5000 МЕ в день первые 2 мес, далее по 2000 МЕ ежедневно весь период наблюдения на фоне использования МГТ. Участники были отобраны с октября по май, чтобы минимизировать сезонные эффекты на витамин D.

Критерии обеспеченности витамином D оценивали по содержанию в крови 25(OH)D методом иммуноферментного анализа с использованием набора 25-OH Vitamin D ELISA, предназначенного для количественного определения 25(OH)D в сыворотке и плазме крови. Дефицит определялся при концентрации 25(OH)D < 20 нг/мл, недостаточность – при 25(OH)D < 30 нг/мл, норма – при 25(OH)D > 30 нг/мл.

У всех респондентов проводились подсчет модифицированного менопаузального индекса Куппермана (ММИ), оценка депрессии по шкале Бека, оценка гормонального статуса, включая показатели С-пептида и паратиреоидного гормона (ПТГ) – исходно, через 3 и 12 мес.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием критериев Стьюдента, Фишера и Манна–Уитни, методом квадратов Пирсона.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток группы 1 составил 53,27±0,45 года с медианой 54,00 (51,00÷55,00) и длительностью постменопаузы 1,87±0,13 года. В группе 2 данный показатель ровнялся 52,13±0,52 года с медианой 52,00 (51,00÷54,00) и длительностью постменопаузы 1,80±0,15 года, в группе 3 – 52,80±0,49 года с медианой 53,50 (51,00÷55,00) и средней продолжительностью постменопаузы 1,83±0,11 года, что указывает на однородность выборки пациенток. Различий в становлении менструальной функции у пациенток группы обследования не было. Репродуктивная функция реализована у 98,9% пациенток.

Согласно данным анкетирования, значение ММИ перед началом терапии составило в группе 1 – 49,17±1,57; в группе 2 – 34,27±1,79; в группе 3 – 49,13±1,55. Не было выявлено статистически достоверной разницы между показателями в группе 1 и в группе 3 на фоне существующего дефицита витамина D. В то же время имели место различия в показателях группы 2 от группы 1 и группы 3 ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

Средний балл приливов в группах исследования при первом обследовании не показал статистической разницы, составляя в группе 1 – 0,70±0,19, в группе 2 – 0,54±0,16, в группе 3 – 0,68±0,19. Однако в группе 2 при сравнении с группами 1 и 3 преобладали пациентки с более редкими проявлениями приливов ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Так, приливы до 10 в сутки в группе 1 составили 13,33±6,21% (n=4), в группе 2 – 46,67±3,28% (n=14), в группе 3 – 6,67±4,55% (n=2).

Уже через 3 мес терапии ММИ значительно уменьшился во всех группах и составил в группе 1 – 16,67±1,67 ($p < 0,001$), в группе 2 – 13,00±1,84 ($p < 0,001$), в группе 3 –

22,23±1,22 ($p<0,001$). Статистически достоверной разницы показателей между данными группы 2 и группы 1 получено не было. В то же время данные группы 3 свидетельствовали о более высоком показателе ММИ по сравнению с данными группы 1 ($p<0,01$) и группы 2 ($p<0,001$).

К концу исследования (на фоне положительной динамики клинических проявлений во всех группах) в группе 3 средний балл ММИ по-прежнему достоверно отличался более высокими значениями от групп 1 и 2 ($p<0,001$ и $p<0,001$).

Анализ частоты приливов показал, что уже через 3 мес на фоне терапии МГТ во всех группах наблюдения частота приливов снизилась статистически достоверно и оставалась таковой весь период наблюдения ($p<0,001$). Так, приливы сохранились как единичное событие в течение суток в группе 1 у 6 (20,00±7,30%) пациенток, в группе 2 – у 4 (13,33±6,21%), а в группе 3 – у 10 (33,33±8,61%) респондентов.

При изучении жалоб пациенток при первом визите мы обратили внимание на то, что средний балл оценки судорог, сонливости, утомляемости и мышечно-суставных болей зависел от уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. Так, при сравнении данных показателей в группе 2 с группами 1 и 3 отмечены более низкие цифры ($p<0,001$). Сравнение аналогичных показателей групп 1 и 3 достоверной разницы не выявило.

В ходе проводимого лечения представленные параметры на фоне МГТ имели положительную динамику во всех группах, что еще раз подчеркивает важность и наибольшую эффективность в лечении климактерического синдрома препаратов МГТ ($p<0,01$).

Однако нами доказана важность своевременного выявления и коррекции дефицита и недостаточности витамина D. Это подтверждается наличием статистически достоверного отличия значения среднего балла судорог, сонливости, мышечно-суставных болей, утомляемости и снижения настроения весь период наблюдения на фоне некомпенсированного D-гиповитаминоза в группе 3 ($p<0,05$).

Анализ антропометрических показателей пациенток, вошедших в наше исследование, указал на то, что только у 32±5,05% пациенток (из 90 человек) индекс массы тела (ИМТ) был в пределах от 18,5 до 24,99 кг/м², что соответствовало варианту нормы. При этом в группе 1 и группе 3 ИМТ был больше чем в группе 2. Данная статистически значимая разница ($p<0,01$) означает, что более низкие значения витамина D соответствуют большему ИМТ. Показатели роста и соотношения окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) статистической разницы не имели.

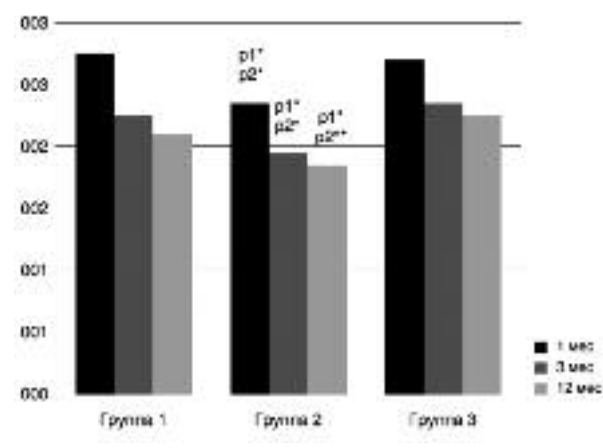
Имеющаяся разница массы тела и ИМТ на начало исследования между пациентками группы 1 и группы 2, а также между группой 3 и группой 2 сохранялась весь период наблюдения ($p<0,05$).

На фоне терапии произошло снижение массы тела, ИМТ, ОТ/ОБ во всех группах наблюдения, но статистической достоверности эти изменения не имели ($p>0,05$). Учитывая положительную динамику данных показателей в течение наблюдаемого периода, можно предположить, что, возможно, требуется более длительный период поддержания 25(ОН)D на оптимальном уровне для статистически значимого их улучшения.

При анализе гормонального профиля до лечения статистически значимые различия были получены при исследовании С-пептида и ПТГ между данными группы 1 и группы 2 ($p<0,05$), а также группы 2 и группы 3 ($p<0,05$).

Через 3 мес лечения произошло снижение С-пептида во всех группах наблюдения. Так, С-пептид в группе 1 составил 2,22±0,11 ($p<0,01$); в группе 2 – 1,95±0,07 ($p<0,001$); в группе 3 – 2,33±0,15 ($p<0,05$), продолжая далее снижаться во всех группах, но уже без статистической значимости. Через 12 мес терапии уровень С-пептида в группе 1 стал 2,12±0,11 ($p<0,01$); в группе 2 – 1,81±0,07 ($p<0,001$); в группе 3 – 2,23±0,13 ($p<0,05$). При этом обращала на себя вни-

Динамика С-пептида на фоне лечения у пациенток.



* $p<0,05$; ** $p<0,01$; p1 – при сравнении группы 2 и группы 1 в данный период; p2 – при сравнении группы 2 и группы 3 в данный период (по t-критерию Стьюдента и Манна-Уитни).

мание статистически значимая разница С-пептида при сравнении данных группы 2 с данными группы 1 ($p<0,05$) и группы 2 с группой 3 ($p<0,05$) за весь период наблюдения. Сравнительный анализ данного показателя группы 1 и группы 3 за весь период наблюдения статистического различия не имел, однако положительная динамика в группе 1 имела степень достоверности выше, чем в группе 3 за аналогичный период наблюдения (см. рисунок).

Оценка характера и степени тесноты связи уровня витамина D и С-пептида по методу квадратов Пирсона в общей группе наблюдения показала наличие обратной средней связи ($r_{xy}=-0,39$; $p<0,05$). Анализ характера и степени тесноты связи витамина D и С-пептида указал на статистически достоверную обратную среднюю связь только в группе 1 ($r_{xy}=-0,46$; $p<0,01$) и в группе 3 ($r_{xy}=-0,45$; $p<0,01$). Этот факт указывает на наличие средней силы зависимости двух переменных при уровне 25(ОН)D<20 нг/мл.

Анализ уровня С-пептида через 3 мес терапии показал значительное снижение его во всех группах на фоне проводимой терапии. Так, С-пептид в группе 1 составил 2,22±0,11 ($p<0,01$); в группе 2 – 1,95±0,07 ($p<0,001$); в группе 3 – 2,33±0,15 ($p<0,05$), продолжая далее снижаться во всех группах, но уже без статистической значимости.

Через 12 мес терапии уровень С-пептида у пациенток группы 1 соответствовал 2,12±0,11 ($p<0,01$); в группе 2 – 1,81±0,07 ($p<0,001$); в группе 3 – 2,23±0,13 ($p<0,05$). При этом статистически значимая разница уровня С-пептида в группе 2, по сравнению с данными группы 1 ($p<0,05$) и данными группы 2, с группой 3 ($p<0,05$) была отмечена за весь период наблюдения. Сравнительный анализ данного показателя группы 1 и группы 3 за весь период наблюдения статистического различия не имел, однако положительная динамика в группе 1 имела степень достоверности выше, чем в группе 3 ($p<0,05$).

Оценивая уровень ПТГ в сыворотке крови в группах исследования, мы получили результаты, подтверждающие явную зависимость данного показателя от уровня витамина D.

Так, через 3 мес терапии уровень ПТГ статистически значимо снизился в группе 1 ($p<0,01$) и в группе 2 ($p<0,05$) на фоне коррекции витамина D. Через 12 мес достоверность разницы данных показателей составила в группе 1 $p<0,001$ и группе 2 $p<0,001$. В то же время уровень ПТГ в группе 3 не имел статистически достоверных изменений весь период наблюдения (см. таблицу).

Изучение коэффициента корреляции в начале исследования показало, что значения ПТГ и 25(ОН)D имеют обратную зависимость переменных средней силы ($r_{xy}=-0,34$;

Динамика ПТГ на фоне терапии у пациентов						
Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	через 3 мес	через 12 мес	через 3 мес	через 12 мес	через 3 мес	через 12 мес
ПТГ, пг/мл	63,16±4,65 р**	52,24±3,65 р***	55,53±3,87 р*	49,66±2,93 р***	96,02±7,74 р1***, р2***	94,52±7,42 р1***, р2***
* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$; p – при сравнении с исходными данными; р1 – сравнение с группой 1 в данный период наблюдения; р2 – сравнение с группой 2 в данный период наблюдения.						

$p<0,05$). Через 3 мес наблюдения абсолютные значения Γ_{xy} также указали на среднюю тесноту (силу) связи данных показателей в группе 2 и группе 3, тогда как к концу наблюдаемого периода во всех группах имела место слабая сила связи изучаемых переменных ($\Gamma_{xy}=-0,20$; $p>0,05$). Полученные данные указывают на наличие средней силы зависимости двух переменных при уровне 25(ОН)D<30 нг/мл.

Для диагностики оценки степени тяжести и симптоматики депрессии нами использовалась шкала оценки депрессии Бека.

Оценка выраженности клинических симптомов по шкале Бека в зависимости от возраста пациентов и от уровня витамина D отдельно в группе 1 и группе 2 значимых результатов не выявила, за исключением влияния концентрации витамина D на проявление депрессии по когнитивно-аффективной субшкале ($\Gamma_{xy}=0,3$), которая указывает на нарушения эмоционального состояния. Оценка данного показателя при гиповитаминозе D (в общей группе обследования) показала наличие обратной корреляционной связи между уровнем витамина D и депрессией как в целом, так и по когнитивно-аффективной субшкале ($\Gamma_{xy}=0,56$, $\Gamma_{xy}=0,48$ соответственно). Данный факт указывает на важность поддержания уровня витамина D более 30 нг/мл для лечения и профилактики депрессивной симптоматики.

Проведенный анализ в группах наблюдения выявил значимое влияние более низких значений витамина D в крови на степень выраженности депрессивных проявлений. Так, в группе 1 легкая степень депрессии отмечалась у 7 (23,33±7,72%) пациенток, средняя степень выраженности данных проявлений выявлена у 16 (53,33±9,11%), выраженная степень депрессивного состояния наблюдалась у 7 (23,33±7,72%) пациенток.

В группе 2 превалировала умеренная степень депрессивного синдрома у 22 (73,33±8,07%) пациенток, легкая степень наблюдалась у 3 (10,00±5,48%), тогда как выраженные проявления отмечены у 5 (16,67±6,80%) женщин.

Через 12 мес у пациенток групп 1 и 2 было отмечено достоверное снижение уровня депрессии по шкале Бека – до 4,60±0,25 ($p<0,01$) и 2,83±0,31 ($p<0,001$) балла соответственно, в то время как в группе 3 наблюдалась статистически незначимая динамика ухудшения (11,10±0,50).

Полученные нами данные согласуются с мнением ряда исследователей, которые подчеркивают, что дефицит D-гормона (чаще обозначаемый как дефицит витамина D), обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, также имеет негативные последствия и лежит в основе ряда патологических состояний и заболеваний у женщин постменопаузального периода. В последнее время ряд публикаций подчеркивает важную роль витамина D в многочисленных физиологических функциях [10, 11].

Выводы

1. Применение МГТ в комбинации с колекальциферолом приводит к эффективному снижению тяжести климактерического синдрома у женщин в раннем периоде менопаузы с исходным гиповитаминозом витамина D ($p<0,05$).

2. На фоне комбинированной терапии у пациенток отмечен более выраженный терапевтический эффект в отношении судорог ($p<0,001$), сонливости ($p<0,001$), мышечно-суставных болей ($p<0,01$), утомляемости ($p<0,001$) и улучшения настроения ($p<0,05$).
3. Своевременная коррекция уровня витамина D колекальциферолом на фоне применения МГТ у женщин в раннем периоде менопаузы с климактерическим синдромом способствует положительной динамике уровня С-пептида ($p<0,05$) и приводит к статистически достоверному снижению уровня ПТГ ($p<0,001$).
4. Возникновение психоэмоциональных (астенических, депрессивных) нарушений климактерического синдрома, их выраженность зависят от уровня витамина D. Коррекция гиповитаминоза витамина D до нормализации уровня 25(ОН)D в сыворотке крови колекальциферолом в сочетании с препаратами МГТ позволяет получить статистически значимый результат по сравнению с использованием только одних препаратов МГТ ($p<0,01$).

Литература/References

1. Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. Информационный бюллетень. StatusPraesens. 2014; 3–4. / Khamoshina M.B., Bril' Yu.A. Menopauzal'nye rasstroistva: variativnost' terapevticheskikh podkhodov. Informatsionnyi biulleten'. StatusPraesens. 2014; 3–4. [in Russian]
2. Schoenaker DA et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. Int J Epidemiol 2014; 43: 1542–62.
3. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитостероидов. Gynecology Endocrinology. Доктор. Ру. 2015; 14 (115): 32–7. / Radzinskii V.E., Khamoshina M.B., Shestakova I.G., Osmakova A.A. Menopauzal'nyi sindrom – terapiia i profilaktika: dokazannye vozmozhnosti fitosteroidov. Gynecology Endocrinology. Doktor. Ru. 2015; 14 (115): 32–7. [in Russian]
4. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. / Shvarts G.Ya. Vitamin D i D-gormon. M.: Anakharsis, 2005. [in Russian]
5. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Витамин D и его роль в формировании постменопаузальных расстройств (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (4): 19–22. / Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Vitamin D and its role in the formation of postmenopausal diseases (a literature review). Gynecology. 2015; 17 (4): 19–22. [in Russian]
6. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению менопаузальных симптомов у женщин периода ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D. Мед. алфавит 2017; 37 (4): 6–10. / Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Otsenka effektivnosti kompleksnogo podkhoda k lecheniiu menopauzal'nykh simptomov u zhenshchin perioda rannei postmenopauzy na fone defitsita vitamina D. Med. alfavit 2017; 37 (4): 6–10. [in Russian]
7. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. Национальная программа (проект). М., 2017. / Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennyye podkhody k korrektsii. Natsional'naya programma (proekt). M., 2017. [in Russian]
8. Lips P, Hosking D, Lippuner K. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Inter Med 2005; 260 (3): 245–54.
9. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Проблемы репродукции. 2017; 7: 625–54. / Menopauzal'naya gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin zrelogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya. Problemy reproduksii. 2017; 7: 625–54. [in Russian]
10. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. Nutrients 2013; 5: 111–48.
11. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2008; 94 (1): 26–34.
12. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Школа изысканного старения. StatusPraesens. 2015; 2 (25): 51–2. / Radzinskii V.E., Dobretsova T.A. Shkola izyskannogo starenia. StatusPraesens. 2015; 2 (25): 51–2. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Этногеография миомы матки: эпидемиология, возрастные и расовые различия, виды оперативных вмешательств

Е.Э.Арутюнова[✉], А.С.Каткова, Н.А.Буралкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

[✉]arutunova92@mail.ru

В статье освещены аспекты этногеографии миомы матки: распространенность заболевания, генетическая предрасположенность, расовые различия, количество и структура выполняемых операций в различных странах мира.

Ключевые слова: миома матки, раса, гистерэктомия, генетика, миомэктомия, возраст, репродуктивные факторы.

Для цитирования: Арутюнова Е.Э., Каткова А.С., Буралкина Н.А. Этногеография миомы матки: эпидемиология, возрастные и расовые различия, виды оперативных вмешательств. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 26–30. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.26-30

Review

Ethnogeography of uterine fibroids: epidemiology, age and race differences, types of surgery

E.E.Arutyunova[✉], A.S.Katkova, N.A.Buralkina

V.I.Kulakov National Medical 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

[✉]arutunova92@mail.ru

Abstract

In the article, we highlighted and substantiated certain aspects of the ethnogeography of myoma of the uterus. The work reflects the prevalence of the disease, genetic predisposition, racial differences, the number and structure of operations in different countries around the world.

Key words: uterine myoma, race, hysterectomy, genetics, myomectomy, age, reproductive factors.

For citation: Arutyunova E.E., Katkova A.S., Buralkina N.A. Ethnogeography of uterine fibroids: epidemiology, age and race differences, types of surgery. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 26–30. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.26-30

Миома матки – доброкачественная моноклональная, как правило, хорошо отграниченная капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки. Наиболее часто встречается среди доброкачественных опухолей женской половой сферы [2]. Впервые миома матки была описана британским патологоанатомом Мэтью Бейли в 1793 г., и по настоящее время она является вторым по распространенности заболеванием среди всех заболеваний репродуктивной системы [22, 24, 25, 29, 55]. Среди гинекологических больных миома матки наблюдается у 10–27% [13, 28, 30, 41, 61]. При профилактических осмотрах эту опухоль впервые выявляют у 1–2,5% женщин [9]. Увеличение частоты встречаемости миомы связано в том числе и с внедрением новых, более совершенных методов диагностики и большей их доступностью [1, 4, 7, 10, 13–16, 19, 26].

Проведенные на различных материках исследования показали, что количество миом матки, диагностированных с помощью ультразвука, меньше в Европе, чем в США [57, 62], но чаще заболевание встречается в Японии [2]. Миома матки вызывает болевой синдром, нарушения функции соседних органов, анемию как следствие кровотечения, является нередко причиной бесплодия, осложнения беременности, родов и послеродового периода, что в совокупности приводит к временной, а нередко и длительной потере трудоспособности, учитывая, что миомой страдают преимущественно молодые, социально активные женщины [14, 19, 20, 22]. Данные факты диктуют необходимость поиска причинно-следственных связей развития заболевания, изучения патогенетических, клинко-диагностических аспектов миомы.

Возрастные особенности

Средний возраст выявления миомы матки составляет $32,8 \pm 0,5$ года, а показания к оперативному лечению возникают через $4,4 \pm 0,3$ года [6]. У 20–30% женщин миома диагностируется в репродуктивном возрасте, в 30–40% у женщин старше 40 лет [1, 52, 56, 37, 42]. Истинную частоту заболевания невозможно определить в связи с тем, что у 1/3 пациенток миома матки протекает без клинических проявлений. Лейомиома диагностируется у подростков при маточных кровотечениях в 5–7% [5], у 4% – в возрастной группе от 20 до 30 лет, у 11–18% – в 30–40 лет, у 33–40% – в 40–60 лет [41]. В последние годы отмечается тенденция к «омоложению» заболевания, отмечено, что увеличивается число женщин в возрасте 20–25 лет, страдаю-

Частота встречаемости миом тела матки.



щих данной патологией [4, 6, 10, 15, 16, 26]. Не отмечены случаи миом у девочек до полового созревания, и зарегистрировано снижение случаев заболевания в климактерическом периоде, что доказывает, что миома является гормонозависимой опухолью [53, 54]. Также известно, что симптоматическая миома, требующая лечения, чаще проявляется в перименопаузе, а после менопаузы ее частота резко сокращается [43].

Сравнительные аспекты репродуктивного анамнеза

В литературе отмечены аспекты влияния беременности и родов на развитие заболевания. Женщины, родившие 5 детей, в 4 раза меньше подвержены риску заболевания по сравнению с нерожавшими [6]. Также повышенный риск развития миомы (как говорилось ранее) связан с наступлением беременности в более позднем возрасте в связи с отсутствием физиологической аменореи (беременность, лактация), которая обусловлена подавлением гормонов яичников во время физиологической аменореи [52]. Миомы чаще встречаются у нерожавших женщин, хотя избыточная масса тела и ожирение, по-видимому, нарушают данную связь [62, 63]. Риск развития миомы матки увеличивается у женщин, имеющих в анамнезе прерванную беременность, и снижается пропорционально возрасту числа доношенных беременностей [8, 14, 33, 34]. Определенные научные исследования показали, что послеродовой период положительно сказывается на риске развития миом (это наблюдение можно объяснить такими причинами, как послеродовые изменения матки во время процесса инволюции) и устраняет или уменьшает размер миом после родов [38, 50, 52, 62]. Ряд авторов утверждают, что грудное вскармливание и его продолжительность не являются защитным фактором развития миом, так как приходится на короткий период жизни женщины и не оказывает существенного влияния на развитие миом [63]. Беременность, не достигшая полного срока, не оказывает влияния на развитие миом [63, 52]. У современных первородящих женщин старше 30 лет миома встречается в 15–17% [23].

Если рассматривать миому матки как заболевание, обусловленное абсолютной или относительной гиперэстрогенией, то одной из главных причин гиперэстрогении является изменение репродуктивного анамнеза. Так, если в XIX в. менархе у девочек наступало примерно в 17 лет, а менопауза у женщин – в 40 лет, то сейчас – в 12–14 и 50–52 года соответственно. Если в XIX в.

женщины часто рожали и длительно кормили грудью, то в XX в. большинство женщин имели 1–2 детей. В результате период репродуктивного возраста женщины увеличился в 2 раза, в среднем с 20 до 40 лет, а количество менструальных циклов на протяжении жизни выросло в 4 раза – в среднем со 100 до 400 [21, 27]. В этом же направлении есть публикации, указывающие, что женщины с ранним менархе имеют более высокий риск возникновения миомы, что связано с более продолжительным воздействием гонадотропинов в течение всего репродуктивного периода женщины [52, 62].

Генетические факторы могут играть значительную роль в развитии миом [52, 60], в результате чего некоторые женщины более предрасположены к заболеванию, чем другие. Существуют так называемые «миомные семьи», описанные во многих литературных

источниках [43, 60]. Так, у ближайших родственников миомы матки встречается в 2–3 раза чаще, чем в популяции [3]. Также исследования на близнецах выявили более высокий риск формирования миомы у монозиготных, чем у дизиготных близнецов. Высокая частота рецидивов миомы после миомэктомии указывает, что существуют и другие генетические факторы в развитии миомы. На основе цитогенетического анализа биоптатов тканей множественных миом было доказано, что в 40–50% случаев миомы имеют различные хромосомные изменения, которые могут означать, что каждая миома развивается независимо и определенные регионы генома могут быть вовлечены в патогенез миом [52, 62].

Расовые различия

Интерес научной общественности к расовой принадлежности и географии

ческой распространенности различных нозологий всегда был велик, но исследования и публикации, посвященные миоме матки, разрозненны и малочисленны. Знание о распространенности миомы матки в разных регионах может дать представление о важности диеты, факторов окружающей среды и этнической принадлежности [2]. Население Земли разнообразно, и, следовательно, все люди на Земле различаются по своим внешним признакам. Эти признаки называют расовыми. По этим признакам выделяют основные типы людей, или расы. Человеческая раса – исторически сложившаяся группа людей, характеризующаяся общностью наследственных физических особенностей: цвет кожи, глаз и волос, разрез глаз, строение век, очертания головы и т.п. Раса – от итальянского *razza* – род, порода, племя. Человеческие расы складывались в течение сотен тысяч лет. Современное человечество представлено единым биологическим видом *sapiens*. Он состоит из 3–5 крупных рас, каждая из которых делится на несколько малых: европеоидная, экваториальная (австрало-негроидная), монголоидная, австралоидная. Родиной европеоидной расы являются юго-западная часть Евразии, Северная Африка и Центральная Азия. Северная ветвь этой расы образовалась в пределах Европы. Для нее характерны волнистые или прямые мягкие волосы, светлая или смуглая кожа, узкий нос, тонкие или средней толщины губы. Жители холодных стран отличаются узким носом, замедляющим вдыхание холодного воздуха. Монголоидная, или азиатско-американская, большая (желтая) раса в целом отличается от экваториальной и европеоидной рас свойственной ей совокупностью расовых признаков. Так, у ее наиболее типичных представителей кожа смуглая, желтоватых оттенков. Большую часть экваториальной расы составляют негроиды, населяющие Африку.

О распространенности фиброзных процессов у темнокожих пациенток в 1894 г. опубликован доклад. Лейомиома определена как одно из заболеваний, которое свойственно темнокожим женщинам, и встречается у них в 3–9 раз чаще, чем у европеоидной расы [31]. Зарубежные исследования утверждают, что миомами матки страдают 18% темнокожих женщин, 8% – белых женщин, 10% – испаноязычных, 13% – женщин «других групп», в основном азиатские женщины (см. рисунок) [49]. Так, почти 40% женщин европеоидной расы к возрасту 35 лет и 70% к возрасту 50 лет могут иметь по крайней мере один миоматозный узел, а у темнокожих женщин более 80% – к 50 годам, 60% – к 35 годам соответственно [32, 35, 45]. В 10–12% случаев миома требует проведения оперативного лечения [12].

Формирование миомы у темнокожих объясняется тем, что у них в крови содержатся вещества, способствующие развитию фиброзного роста [31]. У женщин негроидной расы зарегистрирована более высокая экспрессия ароматазы в фиброзе матки, что приводит к повышенному уровню эстрогена в тканях, по сравнению с европеоидными расами [46]. Этиологию расовых различий в формировании миомы также связывают с генетическими факторами, особенностями биосинтеза эстрогенов, питания и факторами окружающей среды [53]. На молекулярном уровне отсутствуют четкие объяснения, чем обусловлены такие различия. Одно из многочисленных исследований расовой принадлежности было посвящено ферменту, участвующему в обмене эстрогенов, – катехол-О-метилтрансфераза, который встречается у 47% афроамериканок и только у 19% представительниц европеоидной расы. Наличие данного фермента генетически детерминировано и связано с Val/Val-генотипом. Именно у женщин с таким генотипом чаще развивается лейомиома матки, и, возможно, этим определяется преобладание лейомиомы матки у афроамериканок. Был установлен факт взаимосвязи лейомиомы матки и келлоидов, последние встречаются с высокой частотой у афроамериканок и имеют очень близкие генетические ха-

рактеристики. Другой причиной риска развития миомы считается ожирение, что приводит к усилению синтеза эстрогенов из андрогенов надпочечников и, как следствие, к опухолевому росту [18]. Отмечено, что в США ожирение встречается среди негроидной расы в большей степени, чем среди европеоидных женщин, что, следовательно, приводит к частой встречаемости миомы у первых. Избыточная масса тела как фактор риска способствует развитию лейомиомы, и ее распространенность увеличивается на 21% с каждыми «лишними» 10 кг [18]. Кроме того, у темнокожих женщин наблюдается более прогрессивное течение заболевания – миомы часто множественные, возникают в более молодом возрасте, крупных размеров и сопровождаются более выраженной симптоматикой [53, 62, 63]. В связи с этим темнокожие женщины подвергаются оперативным вмешательствам чаще, чем представительницы других рас [52]. Проведенные исследования распространенности заболевания (диагностированные с помощью ультразвука) на различных материках показали, что миом меньше в Европе, чем в США, что также можно связать с расовой принадлежностью [57, 62]. Нам встретились публикации о том, что в России городские жительницы Севера болеют миомой в 3 раза чаще по сравнению с сельскими. Частота возникновения миомы матки у женщин, приехавших в другие регионы, значительно выше по отношению к коренному населению (90% и 10% соответственно). Авторы связывают данные процессы с высокой степенью психоэмоционального напряжения у женщин Севера [11].

Территориальные различия частоты, структуры, объема финансирования оперативных вмешательств

В гинекологических хирургических стационарах оперативное вмешательство по поводу миомы матки проводится более чем у 50% больных [9]. К органуносущим операциям прибегают не только в случае гигантских форм миомы, но и в случае множественной локализации небольших узлов. География гистерэктомий, связанных с миомой матки, колеблется в широких пределах, но все же миома остается одним из самых частых показаний к гистерэктомии в различных странах. Так, по данным зарубежных авторов, представительницам негроидной расы гистерэктомии выполняются в 3 раза чаще, чем европейским и латиноамериканским пациенткам [51]. Миома матки служит показанием к гистерэктомии у 65,4% женщин негроидной расы и у 28,5% – европеоидной расы [47, 48]. Так, по данным европейских исследователей, 40–60% всех выполняемых гистерэктомий в мире проводятся в связи с миомой [42, 58]. Количество гистерэктомий в России достигает 25–38% среди всех гинекологических вмешательств, по поводу миомы матки – 50–70% случаев от общего числа заболеваний матки [59]. В США и Австралии миомы также являются наиболее распространенным показанием для гистерэктомии [42, 58]. В США каждый год выполняется примерно 600 тыс. гистерэктомий, 200 тыс. из которых обусловлены миомами, и 30 тыс. миомэктомий. В Европе количество гистерэктомий за 1 год достигает более 300 тыс., в Китае – 1 млн [39, 44]. В Канаде каждая 4-я женщина после 45 лет сталкивается с гистерэктомией, в Великобритании – каждая 5-я, в США – каждая 3-я (>80% женщин до 49 лет и 1/2 из них – до 40 лет) [36, 64].

Зарубежные ученые посчитали расходы на пациентку с миомой матки по разным странам и пришли к выводу, что эти цифры достигают 25 тыс. дол. США на одну пациентку в год [56]. Ежегодные затраты на диагностику и лечение миомы матки в США составляют 35 млрд дол. США [36].

Заключение

Во всех странах мира миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью женских

половых органов. Заболевание чаще встречается в репродуктивном возрасте и редко – в подростковом и постменопаузальном. Повышенный риск развития миомы связан с ранним менархе, поздним репродуктивным возрастом, отсутствием беременности в анамнезе (хотя избыточная масса тела и ожирение нарушают взаимосвязь). Это одна из нозологий, которая свойственна женщинам негроидной расы и встречается у них в 3–9 раз чаще, чем у женщин белой расы. Более 1/2 гистерэктомий в мире выполняется в связи с миомой матки. У пациенток негроидной расы такие операции проводятся чаще, в связи с их большей распространенностью, выраженной симптоматикой и множественной формой заболевания. Однако, несмотря на многочисленные исследования, на молекулярном уровне эти механизмы не раскрыты и продолжают оставаться в центре всеобщего внимания. Углубленное исследование указанных аспектов позволит понять и раскрыть причины формирования миомы матки и сформировать комплекс ранних диагностических маркеров заболевания.

Литература/ References

- Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Современные аспекты лечения миомы матки. Медицинская кафедра. 2003; 4 (8): 110–8. / Adamyan L.V., Tkachenko E.R. Sovremennye aspekty lecheniia miomy matki. Meditsinskaya kafedra. 2003; 4 (8): 110–8. [in Russian]
- Адамян Л.В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол). М., 2015. / Adamyan L.V. Mioma matki: diagnostika, lechenie i reabilitatsiia. Klinicheskie rekomendatsii (protokol). M., 2015. [in Russian]
- Айламазян Э.К. Гинекология. Учебник для мед. вузов. СПб.: СпецЛит, 2008. / Ailamazyan E.K. Ginekologiya. Uchebnik dlia med. vuzov. SPb.: SpetsLit, 2008. [in Russian]
- Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Мгелишвили М.В. Современные аспекты роста миомы матки. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2012; 4: 42–8. / Buyanova S.N., Yudina N.V., Gukasyan S.A., Mgeliashvili M.V. Sovremennye aspekty rosta miomy matki. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2012; 4: 42–8. [in Russian]
- Вихляева Е.М., Василевская Л.Н. Миома матки. М.: Медицина, 1981. / Vikhlyayeva E.M., Vasilevskaya L.N. Mioma matki. M.: Meditsina, 1981. [in Russian]
- Вихляева Е.М., Железнов Б.И., Запорожан В.Н. и др. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Мед. информ. агентство, 1997. / Vikhlyayeva E.M., Zheleznov B.I., Zaporozhan V.N. i dr. Rukovodstvo po endokrinnoi ginekologii. M.: Med. inform. agentstvo, 1997. [in Russian]
- Вихляева Е.М. Лейомиома матки. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М.Вихляевой. 3-е изд. доп. М.: Мед. информ. агентство, 2006. / Vikhlyayeva E.M. Leiomioma matki. Rukovodstvo po endokrinnoi ginekologii. Pod red. E.M.Vikhlyayevoi. 3-e izd. dop. M.: Med. inform. agentstvo, 2006. [in Russian]
- Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. / Vikhlyayeva E.M. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniiu leiomyomy matki. M.: MEDpress-inform, 2004. [in Russian]
- Гинекология. Руководство к практическим занятиям. Под ред. В.Е.Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. / Ginekologiya. Rukovodstvo k prakticheskim zaniatiyam. Pod red. V.E.Radzinskogo. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
- Даниленко В.И., Малахов Р.В., Ягубова А.С. Морфология лейомиомы матки. Акушерство и гинекология. 2005; 3: 30–2. / Danilenko V.I., Malakhov R.V., Yagubova A.S. Morfologiya leiomyomy matki. Akusherstvo i ginekologiya. 2005; 3: 30–2. [in Russian]
- Дворянский С.А., Овчинников В.В. Некоторые аспекты адаптации и состояния гемостаза на Севере. Вятский мед. вестн. 2010; 1: 102–5. / Dvoryanskii S.A., Ovchinnikov V.V. Nekotorye aspekty adaptatsii i sostoiianiia gemostaza na Severe. Viatskii med. vestn. 2010; 1: 102–5. [in Russian]
- ДеЧерни А.Х., Натан Л. Акушерство и гинекология. Учебное пособие в двух томах. Том II. Гинекология. Пер. с англ. Под общей ред. акад. А.Н.Стрижакова. М.: Медпресс, 2009. / DeCherni A.Kh., Natan L. Akusherstvo i ginekologiya. Uchebnoe posobie v dvukh tomakh. Tom II. Ginekologiya. Per. s angl. Pod obshchei red. akad. A.N.Strizhakova. M.: Medpress, 2009. [in Russian]
- Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011; 2: 37–43. / Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M. Spornye voprosy patogeneza miomy matki i lecheniia bol'nykh s etim zabolevaniem. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2011; 2: 37–43. [in Russian]
- Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. Миома матки: этиология, патогенез, лечение. М.: Видар-М, 2010. / Ishchenko A.I., Botvin M.A., Lanchinskii V.I. Mioma matki: etiologiya, patogeneza, lechenie. M.: Vidar-M, 2010. [in Russian]
- Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: Медпрактика-М, 2011. / Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Muizhnek E.L. Giperplasticheskie protsessy organov zhenskoi reproduktivnoi sistemy: teoriia i praktika. M.: Medpraktika-M, 2011. [in Russian]
- Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М.: Миклош, 2008. / Krasnopol'skii V.I., Logutova L.S., Buyanova S.N. Reprodukivnye problemy operirovannoi matki. M.: Miklosh, 2008. [in Russian]
- Лозинский А.А. Лекции по общей бальнеологии. М.: Медгиз, 1949. / Lozinskii A.A. Lektsii po obshchei bal'neologii. M.: Medgiz, 1949. [in Russian]
- Миома матки – вопросы эпидемиологии, диагностики и особенностей течения. Вестн. КазНМУ. 2013; 3 (2). / Mioma matki – voprosy epidemiologii, diagnostiki i osobennosti techeniia. Vestn. KazNMU. 2013; 3 (2). [in Russian]
- Линде В.А., Волков Н.Н., Добровольский М.С. и др. Миома матки и миомэктомия. М.: SweetGroup, 2010. / Linde V.A., Volkov N.N., Dobrovolskii M.S. i dr. Mioma matki i miomektomiia. M.: SweetGroup, 2010. [in Russian]
- Митьков В.В., Буланов М.Н., Зыкин Б.И. Медицинская визуализация. 1997; 1: 8–13. / Mit'kov V.V., Bulanov M.N., Zykin B.I. Meditsinskaya vizualizatsiia. 1997; 1: 8–13. [in Russian]
- Овсиенко А.Б., Албасова А.В., Урвачева Е.Е. Влияние радоновых вод разных концентраций на состояние больных генитальным эндометриозом. В кн.: Материалы II Международного конгресса «Восстановительная медицина и реабилитация», Москва, 20–21 сентября. М., 2005. / Ovsienko A.B., Albasova A.V., Urvacheva E.E. Vlianie radonovykh vod raznykh kontsentratsii na sostoianie bol'nykh genital'nym endometriozom. V kn.: Materialy II Mezhdunarodnogo kongressa "Vosstanovitel'naia meditsina i reabilitatsiia", Moskva, 20–21 sentiabria. M., 2005. [in Russian]
- Краснопольский В.И. и др. Оперативная гинекология. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Krasnopol'skii V.I. i dr. Operativnaia ginekologiya. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
- Органосохраняющее лечение миомы матки у пациенток репродуктивного возраста. Вестн. науки и образования. 2017; 2 (26). / Organosokhraniushchee lechenie miomy matki u patsientok reproduktivnogo vozrasta. Vestn. nauki i obrazovaniia. 2017; 2 (26). [in Russian]
- Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Колода Ю.А. Миома матки. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015. / Podzolkova N.M., Korennaya V.V., Koloda Yu.A. Mioma matki. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
- Уварова Е.В., Адамян Л.В., Стрижакова М.А. и др. Рецидивирующая миома матки у юной пациентки (клин. наблюдение). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 1: 53–7. / Uvarova E.V., Adamyan L.V., Strizhakova M.A. i dr. Retsidiviruiushchaya mioma matki u iunoi patsientki (klin. nabludenie). Reprodukivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2005; 1: 53–7. [in Russian]
- Самойлова Т.Е. Неоперативные методы лечения миомы матки. Лечащий врач. 2010; 3: 53–60. / Samojlova T.E. Neoperativnye metody lecheniya miomy matki. Lechashii vrach. 2010; 3: 53–60. [in Russian]
- Санаторно-курортное лечение. Сборник нормативно-методических документов. Составители А.Н.Пазумов, Л.И.Иванова. М.: МЦЭР, 2004. / Sanatorno-kurortnoe lechenie. Sbornik normativno-metodicheskikh dokumentov. Sostaviteli A.N.Razumov, L.I.Ivanova. M.: MTsER, 2004. [in Russian]
- Сидорова И.С. Миома матки. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. / Sidorova I.S. Mioma matki. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2003. [in Russian]
- Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. М.: ММА, 2006. / Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Mioma matki. M.: MIA, 2006. [in Russian]
- Тихомиров А.Л., Серов В.Н., Жаров Е.В., Лубнин Д.М. Этиология и патогенез лейомиомы матки – факты, гипотезы, размышления. АГ-Инфо (Журн. Российской ассоциации акушеров-гинекологов). 2006; 3: 3. / Tikhomirov A.L., Serov V.N., Zharov E.V., Lubnin D.M. Etiologiya i patogeneza leiomyomy matki – fakty, gipotezy, razmyshleniia. AG-Info (Zhurn. Rossiiskoi assotsiatsii akusherov-ginekologov). 2006; 3: 3. [in Russian]
- Balloch E. The relative frequency of fibroid processes in the dark skinned races. Med News 1894.
- Baird D. Invited commentary: uterine leiomyoma – we know so little but could learn so much. Am J Epidemiology 2004; 159: 124–6.
- Bieber EJ, Maclin VM. Myomectomy. USA: Blackwell Science, 1998.
- Catherino WH, Elitokhi HM, Al-Hendy A. Racial and ethnic differences in the pathogenesis and clinical manifestations of uterine leiomyoma. Semin Reprod Med 2013; 31 (5): 370–9.
- Catherino W, Parrott E, Segars J. Proceedings from the National Institute of Child Health and Human Development conference on the Uterine Fibroid Research Update Workshop. Fertil Steril 2011; 95 (1): 9–12.
- Cardozo ER, Clark AD, Banks NK et al. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. Am J Obstet Gynecol 2012; 206 (3): 211.

37. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine myomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 435–8.
38. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A et al. Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37 (3): 361–5.
39. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma – an update. *Int J Womens Health* 2011; 3: 231–41.
40. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Fertil Steril* 2016; 9 (4): 424–35.
41. Evans P. Georgetown university-providence hospital family practice residency program. *Fam Physicians* 2007; 75 (10): 1503–8.
42. Fleischer R, Weston GC, Vollenhoven BJ, Rogers PA. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (4): 603–14.
43. Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (4): 615–26.
44. Flynn M, Jamison M, Datta S, Myers E. Health care resource use for uterine fibroid tumors in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 955–64.
45. Baird D, Dunson D, Hill M et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (1): 100–7.
46. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1752–6.
47. Jacoby VL, Fujimoto VY, Giudice LC et al. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202 (6): 514–21.
48. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD et al. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med* 1996; 41: 483–90.
49. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA et al. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol* 2009; 113 (3): 630–5.
50. Lee HJ, Norwitz ER, Shaw J. Contemporary management of fibroids in pregnancy. *Rev Obstet Gynecol* 2010; 3 (1): 20–7.
51. Myers E, Barber M, Couchman G et al. Management of uterine fibroids. 1 AHRQ Evidence Reports 2001; 24: 01-E052. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid1/4hstat1.chapter47755>
52. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (4): 571–88.
53. Othman EE, Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (4): 589–601.
54. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87 (4): 725–36.
55. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012; 12: 6.
56. Смирнова Т.А., Павшук Л.И. Современные подходы к лечению миомы матки у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции. *Мед. журн.* 2007; 20 (2): 105–7. / Smirnova T.A., Pavshuk L.I. Sovremennye podkhody k lecheniiu miomy матки u molodykh zhenshchin s tsel'iu sokhraneniia reproduktivnoi funktsii. *Med. zhurn.* 2007; 20 (2): 105–7. [in Russian]
57. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007; 13 (5): 465–76.
58. Sparic R, Hudelist G, Berisavac M et al. Hysterectomy throughout history. *Acta Chir Lugosl* 2011; 58 (4): 9–14. [HYPERLINK. http://europepmc.org/abstract/MED/22519184](http://europepmc.org/abstract/MED/22519184) и "pmc_ext"
59. Тихомиров А.Л. Рациональное использование современных возможностей в лечении миомы матки. М., 2007. / Tikhomirov A.L. Ratsional'noe ispol'zovanie sovremennykh vozmozhnostei v lechenii miomy матки. М., 2007. [in Russian]
60. Uimari O, Suomalainen-Konig S, Sakkinen N et al. Natural history of familial myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125 (2): 255–8.
61. Wallach E, Vlahos N. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 393–406.
62. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Uterine leiomyomata. In: MB Goldman, R Troisi, KM Rexrode, editors. *Women and Health*. San Diego: Academic Press, 2013; p. 285–306.
63. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL et al. Reproductive factors, hormonal contraception and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2004; 159 (2): 113–23.
64. Wu JM, Wechter ME, Geller EJ et al. Hysterectomy rates in the United States. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1091–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Арутюнова Елена Эдуардовна – ординатор 2-го года обучения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: arutyunova92@mail.ru

Каткова Анастасия Сергеевна – аспирант хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова»

Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.31-36

Цервицит у беременных: комплексный подход к диагностике и терапии

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова[✉], С.А.Залеская

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[✉]katyanikitina@mail.ru

Цервицит – это воспалительный процесс, локализованный в цилиндрическом или многослойном плоском неороговевающем эпителии шейки матки, может быть инфекционной и неинфекционной природы, протекать остро и хронически. Острый цервицит ассоциирован со специфическими возбудителями, передающимися половым путем, а также с бактериальным вагинозом. Клиника цервицита неспецифична и характеризуется обильными гнойными выделениями и контактной кровоточивостью. Эластография является дополнительным методом диагностики и оценки эффективности терапии цервицита. Препаратом первого выбора в терапии неспецифического цервицита у беременных является клиндамицин.

Ключевые слова: острый цервицит, хронический цервицит, бактериальный вагиноз, внутриутробное инфицирование плода, преждевременные роды, клондаксин, эластография, эластометрия, бутаконазол, клондаксин.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Цервицит у беременных: комплексный подход к диагностике и терапии. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 31–36. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.31-36

Review

Cervicitis in pregnancy: a complex approach to diagnosis and treatment

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova[✉], S.A.Zalesskaya

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

[✉]katyanikitina@mail.ru

Abstract

Cervicitis is an inflammatory process localized in columnar or stratified squamous non-keratinized epithelium of cervix uteri which can be infectious or non-infectious, acute or chronic. Acute cervicitis is associated with specific sexually transmittable causative pathogens as well as with bacterial vaginosis. Cervicitis clinical manifestations are non-specific and are characterized by plentiful puslike leucorrhea and contact bleeding. Elastography is an additional method for cervicitis diagnostics and treatment effectiveness evaluation. Clindamycin is the first-line drug for non-specific cervicitis treatment.

Key words: acute cervicitis, chronic cervicitis, bacterial vaginosis, intrauterine fetus infection, preterm delivery, clindamycin, elastography, elastometry, butoconazole, clindamycin.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zalesskaya S.A. Cervicitis in pregnancy: a complex approach to diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 31–36. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.31-36

Цервицит – это воспалительный процесс, локализованный в цилиндрическом и/или многослойном плоском неороговевающем эпителии шейки матки. Он может быть связан с инфекционным и неинфекционным факторами, а также носить острый и хронический характер [1].

Острый цервицит развивается на фоне инфекционной патологии (хламидиоз, гонорея), однако зачастую специфического возбудителя установить не удается. Хронический цервицит имеет неинфекционную природу [1].

Цервицит является источником для развития эндометрита и сальпингита. Во время беременности он может привести к восходящему внутриутробному инфицированию плода, а в родах – интранатальному контактному распространению возбудителя. Кроме того, наличие острого или хронического цервицита ассоциировано с большим риском прерывания беременности до 22 нед и преждевременными родами [1].

Наиболее частыми причинами острого цервицита являются *Chlamydia trachomatis* (серовары D-K) и *Neisseria gonorrhoeae*. Они преимущественно поражают эпителий цервикального канала. Вирус простого герпеса и *Trichomonas vaginalis* первично поражают многослойный плоский неороговевающий эпителий экзоцервикса. Описаны также туберкулезный [2] и микоплазменный (*Mycoplasma genitalium*) цервициты [3–7]. Наиболее часто цервицит ассоциирован с бактериальным вагинозом и стрептококковой инфекцией (преимущественно группы А) [8–10]. При бактериальном вагинозе возможно изолированное пораже-

ние шейки матки без вовлечения в патологический процесс эпителия влагалища [9].

Такие возбудители, как *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и β-гемолитический стрептококк, чаще вызывают развитие вагинита, нежели цервицита [11, 12]. В настоящее время нет достаточных подтверждений того, что вирус папилломы человека вызывает воспалительный процесс в шейке матки, в связи с чем данный возбудитель не включен в перечень обследований при диагнозе «цервицит» [8].

Неинфекционный цервицит чаще всего связан с механическим (операция, пессарий, диафрагма, тампон, цервикальные капы) или химическим воздействием на эпителий шейки матки. Химическое поражение может быть связано с латексом, использованием влагалищного душа, контрацептивных кремов, а также быть проявлением системных воспалительных заболеваний (синдром Бехчета) [10–12].

Клинические признаки

В большинстве случаев течение цервицита бессимптомно и выявляется только при проведении гинекологического осмотра. Симптоматика заболевания неспецифична, женщины отмечают появление серозно-гнойных выделений из половых путей и межменструальных или контактных кровотечений. Реже развиваются дизурия, поллакиурия, диспареуния и чувство раздражения и дискомфорта во влагалище [3, 5].

Мочевые симптомы встречаются в 15% случаев и обычно связаны с поражением мочевыводящих путей хламидийной инфекцией и бактериальным вагинозом. Боль

Таблица 1. Симптоматика и диагностика цервицита				
Параметр	Норма	Кандидоз	Бактериальный вагиноз	Трихомониаз
Симптомы	Отсутствуют	Зуд, жжение, диспареуния	Обильные выделения	Обильные выделения, посткоитальное кровотечение, диспареуния, дизурия
Признаки	В норме влагалищные выделения составляют от 1 до 4 мл в сутки, без запаха, беловатого цвета	Отек и покраснение вульвы, творожистые выделения	Сероватые или кремовые выделения	Желто-зеленые выделения, гиперемия вульвы и влагалища
pH влагалища	4,0–4,5	4,0–4,5	>4,5	5,0–6,0
Аминный тест	Отрицательный	Отрицательный	Положительный (70–80%)	Часто положительный
Микроскопия мазка	Отношение ПЯЛ/ЭК<1; преобладает палочковая флора; эпителий +++	Отношение ПЯЛ/ЭК<1; преобладает палочковая флора; эпителий +++; псевдогифы (в 40%)	Отношение ПЯЛ/ЭК<1; отсутствие палочковой флоры; коккобациллы; ключевые клетки на 20% ЭК (у >90%)	ПЯЛ ++++; смешанная флора; подвижные трихомонады (у 60%)
Окрашивание 10% раствором гидроксида калия	Отрицательный	Псевдогифы (в 70% случаев)	Отрицательный	Отрицательный
Другие тесты	–	Если микроскопия неинформативна: μ	Количественный анализ по Граму ПЦР Культуральное исследование не требуется	При неинформативной микроскопии: • культуральное исследование • быстрый тест на трихомониаз • тест амплификации с нуклеиновой кислотой • ПЦР
Дифференциальный диагноз	Физиологическая лейкорея	Контактное раздражение, аллергический дерматит, химическое поражение, вульводиния	Увеличение pH при трихомониазе, атрофический вагинит, десквамативный воспалительный вагинит	Гнойный вагинит, десквамативный воспалительный вагинит, атрофический вагинит, эрозивный лихен
Примечание. ЭК – эпителиальные клетки влагалища, ПЦР – полимеразная цепная реакция.				

внизу живота и повышение температуры тела возможны при герпетическом цервиците или при распространении возбудителя на органы малого таза [4].

Гноевидные или серозные выделения из цервикального канала являются основным клиническим проявлением острого цервицита. Контактная кровоточивость возникает даже при легком контакте с ватным тампоном. Гиперемия и отечность шейки матки характерны для гонорейного и хламидийного цервицитов [13], везикулярные высыпания с эрозированием поверхности – для герпетической инфекции, а точечные кровоизлияния или «клубничная шейка» – для трихомонадного цервицита [14]. Клинические проявления цервицита, вызванного *M. genitalium*, не имеют специфичной картины [15, 16].

Диагностика

Диагностика цервицита основывается на наличии гнойных или серозных выделений из цервикального канала и/или контактной кровоточивости шейки матки [6, 17]. Для подтверждения диагноза должно быть проведено тестирование [6]:

- на хламидиоз и гонорею;
- на бактериальный вагиноз и трихомониаз;
- на наличие воспалительных заболеваний органов малого таза: осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ).

В табл. 1 суммированы клинические и лабораторные проявления инфекционных цервицитов [6, 16, 17].

Наиболее часто первичная диагностика включает нативную микроскопию и определение влагалищного pH. Наличие более 10 полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в единице исследуемого объема свидетельствует о цервиците и требует исключения специфических возбудителей

[13]. Рутинное тестирование на других возбудителей, за исключением *T. vaginalis*, гонореи, хламидиоза, герпетической инфекции и бактериального вагиноза, не требуется.

Проведение гистологического исследования не требуется. Но если оно было выполнено, то при остром воспалении будут отмечаться отечность стромы, расширение сосудов, преобладание нейтрофильных лейкоцитов в воспалительном инфильтрате. При хроническом цервиците в воспалительном инфильтрате будут преобладать лимфоциты, плазматические клетки и гистиоциты, с плоскоклеточной метаплазией, фиброзом и грануляцией стромы [12, 13].

Терапия

Целью лечения являются купирование симптоматики и предупреждение восходящего и контактного распространения возбудителя. В большинстве случаев терапия назначается сразу после постановки диагноза. Нет необходимости дожидаться получения результатов обследования [6, 17].

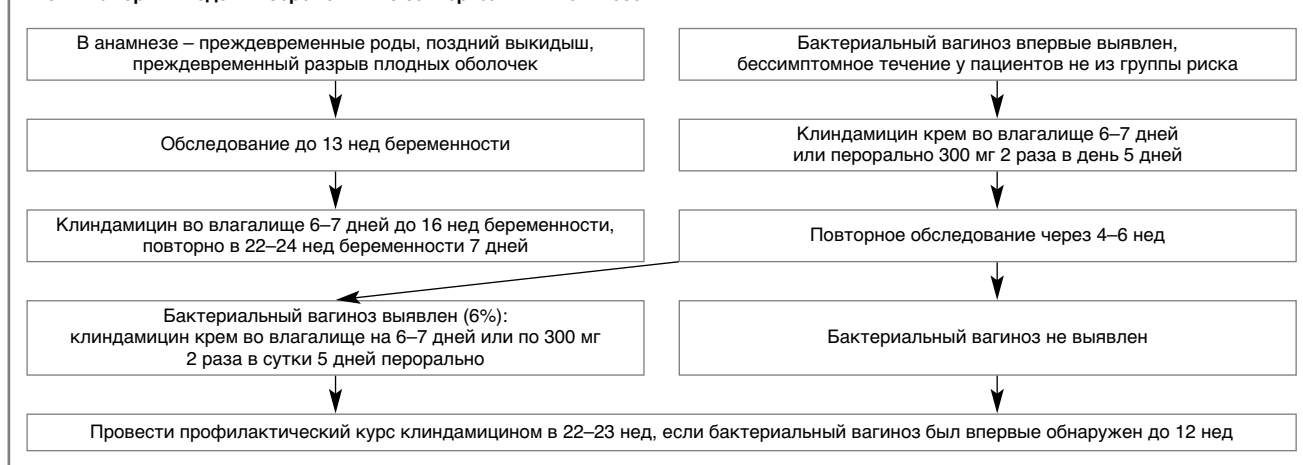
Эмпирическим подходом является назначение следующих схем:

- Гонорея: цефтриаксон 250 мг внутримышечно + азитромицин 1 г внутрь, однократно [6, 18].
- Хламидиоз: азитромицин 1 г внутрь однократно или доксициклин (вне беременности) по 100 мг 2 раза в сутки внутрь 7 дней [6].
- *M. genitalium*: азитромицин 1 г внутрь однократно, моксифлоксацин (вне беременности) по 400 мг 1 раз в сутки 7–10 дней.
- Трихомониаз: метронидазол или тинидазол (вне беременности) однократно 2 г (4 таблетки по 500 мг) [6]. Альтернативным режимом является метронидазол по 500 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней.

Таблица 2. Терапия бактериального вагиноза

Препараты 1-го выбора	Метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней
	Метронидазол гель 0,75% 5 г (1 полный аппликатор) во влагалище 1 раз в сутки 5 дней
	Клиндамицин 2% крем 5 г (1 полный аппликатор) во влагалище на ночь 7 дней
Альтернативные схемы	Клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней
	Клиндамицин капсулы (свечи) 100 мг во влагалище 1 раз в день 3 дня
	Тинидазол (вне беременности) 2 г внутрь 1 раз в сутки 2 дня
	Тинидазол (вне беременности) 1 г внутрь 1 раз в сутки 5 дней

Рис. 1. Алгоритм ведения беременных с бактериальным вагинозом.



- Герпетическая инфекция: ацикловир 400 мг внутрь 3 раза в сутки или 200 мг внутрь 5 раз в сутки 7–10 дней; фамцикловир (вне беременности) 250 мг внутрь 3 раза в сутки 7–10 дней или валацикловир 1000 мг внутрь 2 раза в сутки 7–10 дней.

Схемы терапии при бактериальном вагинозе представлены в табл. 2 [17].

В настоящее время распространенность получили схемы однократного или краткосрочного лечения: метронидазол 750 мг в форме таблеток пролонгированного действия 1 раз в сутки 5 дней или введение клиндамицина 2% биоадгезивного крема (Клиндацин® Б пролонг) по 5 г (100 мг клиндамицина) в аппликаторе 3 дня.

Эффективность применения крема Клиндацин® Б пролонг обусловлена компонентами, входящими в его состав. Он содержит клиндамицина фосфат и бутаконазола нитрат (5 г крема, 100 мг бутаконазола нитрата, 100 мг клиндамицина). Бутаконазол – является производным имидазола и эффективен в отношении грибов *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* и некоторых грамположительных бактерий. Клиндамицин – антибиотик из группы линкозамидов, эффективный в отношении *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *M. hominis*, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp. На фоне применения линкозамидов может обостряться грибковая флора, в связи с чем комбинация клиндамицина с бутаконазолом очень эффективна и востребована.

Официальными показаниями к применению препарата Клиндацин® Б пролонг являются бактериальные вагинозы, грибковые и смешанные вагиниты, вызванные чувствительными к лекарственному средству микроорганизмами. Препарат может быть использован в I триместре беременности (только по витальным показаниям) и разрешен к применению после 12 нед.

Согласно европейским рекомендациям, клиндамицин является препаратом 1-го выбора в терапии бактериального вагиноза у беременных (рис. 1) [6, 10]. В связи с тем, что на фоне бактериального вагиноза значительно возрастает риск прерывания беременности и преждевременных родов, рекомендовано активное выявление данного заболе-

вания и проведение не только лечебной, но и профилактической его терапии.

Если при цервиците возбудитель не был идентифицирован, то проводится терапия, как при хламидийной инфекции [19–21].

Если цервицит развивался в связи с использованием инородных тел (вагалищный душ, вагалищные контрацептивы, дезодоранты, пессарии) – необходимо прекратить их применение и провести контрольный осмотр через 2 нед. При наличии умеренных симптомов цервицита, после удаления инородного тела из влагалища, рекомендуем местно использовать Клиндацин® Б пролонг. При выраженных клинических проявлениях показана терапия амоксицилином внутрь или местно – метронидазол или клиндамицин до 7 дней [10].

Женщинам с бессимптомным течением цервицита, выявленным по цитологическому мазку или гистологии, вне беременности не требуется проведение специфической терапии. Однако во время беременности в связи с более высокими рисками развития преждевременных родов и внутриутробного инфицирования плода показано проведение курса неспецифической терапии. Препаратом выбора является клиндамицин [17, 22–24].

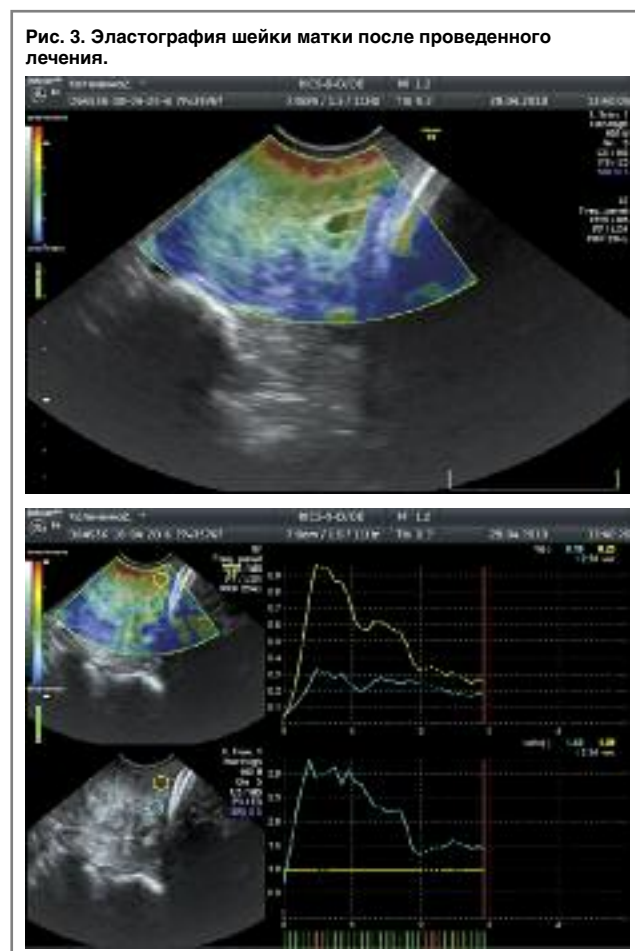
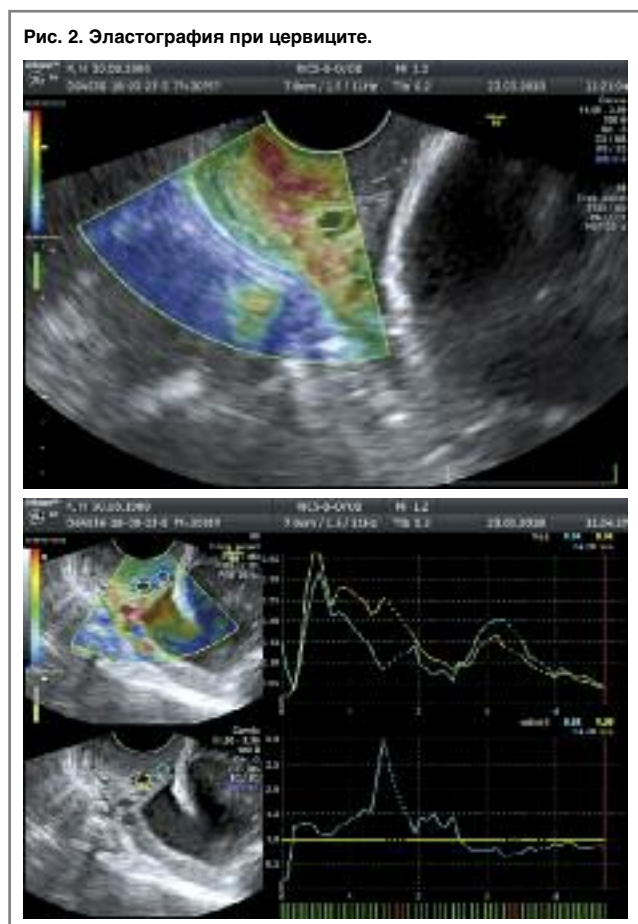
После окончания курса терапии специфического цервицита (хламидийной, трихомонадной или гонорейной этиологии) контроль излеченности осуществляется минимум через 4 нед. Дополнительно обязательно проводится дообследование для исключения ВИЧ и сифилиса [6, 25, 26].

При рецидиве или персистенции заболевания проводится повторный курс терапии [6, 27]. Препаратом выбора является азитромицин 1 г внутрь однократно (если он не использовался ранее) или клиндамицин 300 мг внутрь (или местно) 2 раза в сутки 5 дней [28–30].

При персистировании цервицита, вызванного бактериальным вагинозом, повторно назначается курс метронидазола по 500 мг 2 раза в сутки 7 дней или Клиндацин® Б пролонг (по 1 введению во влагалище на ночь 3 дня) [31–33].

Для пациенток, у которых сохраняются явления цервицита даже после повторного курса лечения, необходимо

Таблица 3. Результаты лабораторных методов обследования	
Микроскопия по Граму	Эпителий – много
	Лейкоциты – 30–45 в поле зрения
	Эритроциты – до 6 в поле зрения
	Слизь – abs
	Микрофлора – палочковая умеренно
	<i>Trichomonas</i> – нет
	<i>Gonococcus</i> – нет
	<i>Fungus</i> – нет
Мазок на онкоцитологию	Ключевые клетки – нет
	Тонкослойный препарат на основе метода жидкостной цитологии (NovaPrep®). Эндоцервикальные клетки присутствуют. Умеренное воспаление. Плоскоклеточная метаплазия. Не обнаружены внутриэпителиальные изменения или опухолевые клетки. Интерпретация: не обнаружены внутриэпителиальные изменения или опухолевые клетки
	<i>C. trachomatis</i> – нет
	<i>M. genitalium</i> – нет
ПЦР	HSV – нет
	HSV – нет
Культуральное исследование из цервикального канала	<i>Lactobacillus</i> species 10 ⁵ КОЕ/мл
Примечание. HSV – herpes simplex virus.	



рассмотреть вопрос о проведении эксцизионной терапии (радиохирургическое лечение, лазер, электрокоагуляция) [22]. Во время беременности данные процедуры не рекомендованы, окончательный вопрос о целесообразности лечения откладывается на 4–6 нед после родов.

Хронический цервицит

Хронический цервицит чаще всего не связан с наличием возбудителя инфекции. Клинически шейка матки выглядит гиперемированной, эрозированной и контактно кро-

воточит. Закупорка желез приводит к формированию множественных кистозных образований. У ряда пациенток сохраняются обильные слизистые выделения из половых путей, характерные для острого процесса. В связи с этим необходимо исключать специфические возбудители прежде принятия решения о проведении терапии.

Во время беременности хронический воспалительный процесс в шейке матки может стать причиной формирования истмико-цервикальной недостаточности и прерыва-

ния беременности. Однако принятие решения о проведении антибактериальной терапии должно быть максимально персонифицировано и основываться на учете всех возможных рисков.

Дополнительные методы исследования

Одним из современных дополнительных методов диагностики является ультразвуковая эластометрия. Этот метод позволяет оценить жесткость ткани в режиме реального времени путем компрессии, осуществляемой датчиком. Патологические процессы вызывают структурные изменения тканей и, таким образом, влияют на появление участков повышенной плотности с соответствующим снижением способности деформироваться.

При распространении воспалительной реакции на соединительнотканые и мышечные слои шейки матки происходит изменение эхографической картины и определяются участки повышенной эхогенности, расширение цервикального канала и диффузно-очаговое изменение эндоцервикса. При эластографии отмечается снижение жесткости тканей, что подтверждается при визуальной оценке (зона интереса кодируется красным цветом), а также при объективном расчете коэффициента жесткости, определяемом автоматически при сравнении двух зон интереса. Неизменная ткань кодируется зелено-синим цветом.

Клинический случай

Беременная М., 27 лет, обратилась в гинекологическое отделение городской клинической больницы с жалобами на кровянистые выделения из половых путей. Срок гестации – 20–21-я неделя, кровотечение появилось после полового контакта. На учете по беременности состоит.

Гинекологический анамнез женщины отягощен хламидийной инфекцией в юности, эктопией шейки матки, наличием вируса папилломы человека онкогенного типа.

Настоящая беременность 3-я, предыдущие были прерваны медикаментозно. Соматический и аллергологический статус не отягощены.

При вагинальном осмотре выявлены признаки цервицита, децидуоза и эктопии шейки матки, контактная кровоточивость.

При кольпоскопии: неспецифические изменения, воспаление.

УЗИ: беременность 20–21 нед, патологии не выявлено. Множественные мелкие кисты овули Наботи.

Результаты проведенного обследования приведены в табл. 3.

Проведена ультразвуковая эластография шейки матки с количественной оценкой степени жесткости и деформации тканей, возникающих под влиянием усилий, приложенных к датчику. Измерение коэффициента жесткости производилось при замороженном окне в режиме эластографии. Жесткость ткани исследуемой области отображалась с помощью цветовой карты в режиме реального времени. При выбранном нами типе цветовой карты более жесткие ткани окрашивались сине-зеленым цветом, мягкие – красным.

Эластографическое изображение жесткости тканей шейки матки до проведения терапии представлено на рис. 2. Область интереса прокрашена в красный цвет, что свидетельствует о снижении жесткости ткани на фоне воспалительного процесса. Коэффициент жесткости составил 0,84.

С учетом отсутствия у беременной специфических возбудителей был назначен курс терапии препаратом Клиндацин® Б пролонг по 1 аппликатору (5 г крема) во влагалище на ночь в течение 3 дней. Через 10 дней после окончания терапии было выполнено повторное эластографическое исследование (рис. 3).

В режиме эластографии отмечено кодирование зоны интереса зелено-синим цветом, что свидетельствует о повы-

шении жесткости ткани. Коэффициент жесткости составил 1,43. Таким образом, после проведения даже краткосрочного курса лечения происходит значительное уменьшение выраженности отека и воспалительной инфильтрации шейки матки, что объективно может быть зафиксировано путем эластометрического исследования.

Заключение

Цервицит – это воспалительное заболевание, поражающее преимущественно цилиндрический эпителий цервикального канала шейки матки. Чаще всего причиной его развития являются инфекции, передающиеся половым путем, и бактериальный вагиноз.

Основным клиническим проявлением цервицита являются постоянные серозно-гнойные выделения из половых путей и контактная кровоточивость шейки матки. Во время беременности цервицит является фактором риска невынашивания беременности и внутриутробного инфицирования плода.

Клинический диагноз основывается на наличии выделений и кровоточивости, а также визуальных признаков гиперемии и отека шейки матки.

Эмпирическая терапия цервицита проводится при хламидийной инфекции и гонорее.

При бактериальном вагинозе и неспецифическом цервиците препаратом 1-й линии у беременных является клиндамицин (уровень доказательности 2B). Использование препарата Клиндацин® Б пролонг позволяет добиться клинического и лабораторного улучшения в течение 3 дней местной терапии. Эффективность достигается благодаря пролонгированному действию, соответствующему 7-дневной схеме приема клиндамицина. Через 3 дня применения крема Клиндацин® Б пролонг в шейке матки нормализуется микроциркуляция, восстанавливаются показатели жесткости ткани за счет купирования отека синдрома.

Литература/References

- Johnson LF, Lewis DA. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 946.
- Samantaray S, Parida G, Rout N et al. Cytologic detection of tuberculous cervicitis: a report of 7 cases. *Acta Cytol* 2009; 53: 594.
- Rodrigues MM, Fernandes PJ, Haddad JP et al. Frequency of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis and Ureaplasma species in cervical samples. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31: 237.
- Gaydos C, Maldeis NE, Hardick A et al. Mycoplasma genitalium as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis* 2009; 36: 598.
- Bjartling C, Osler S, Persson K. Mycoplasma genitalium in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 476.e1.
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1.
- Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 418.
- Paraskevaides EC, Wilson MC. Fatal disseminated intravascular coagulation secondary to streptococcal cervicitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 29: 39.
- Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK et al. Mucopurulent cervicitis and Mycoplasma genitalium. *J Infect Dis* 2003; 187: 650.
- Marrazzo JM, Wiesenfeld HC, Murray PJ et al. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2006; 193: 617.
- Nugent RP, Hillier SL. Mucopurulent cervicitis as a predictor of chlamydial infection and adverse pregnancy outcome. The Investigators of the Johns Hopkins Study of Cervicitis and Adverse Pregnancy Outcome. *Sex Transm Dis* 1992; 19: 198.
- Paavonen J, Critchlow CW, DeRouen T et al. Etiology of cervical inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 556.
- Marrazzo JM, Handsfield HH, Whittington WL. Predicting chlamydial and gonococcal cervical infection: implications for management of cervicitis. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 579.
- Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A, Corey L. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992; 116: 433.
- Huppert JS, Mortensen JE, Reed JL et al. Mycoplasma genitalium detected by transcription-mediated amplification is associated with Chlamydia trachomatis in adolescent women. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 250.
- Short VL, Totten PA, Ness RB et al. Clinical presentation of Mycoplasma genitalium Infection versus Neisseria gonorrhoeae infection among women with pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 41.
- Marrazzo JM, Martin DH. Management of women with cervicitis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl. 3): S102.
- Kirkcaldy RD, Kidd S, Weinstock HS et al. Trends in antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in the USA: the Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP), January 2006-June 2012. *Sex Transm Infect* 2013; 89 (Suppl. 4): iv5.
- Whittington WL, Kent C, Kissinger P et al. Determinants of persistent and recurrent Chlamydia trachomatis infection in young women: results of a multicenter cohort study. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 117.
- Chandeying V, Sutthijumroon S, Tungphaisal S. Evaluation of ofloxacin in the treatment of mucopurulent cervicitis: response of chlamydia-positive and chlamydia-negative forms. *J Med Assoc Thai* 1989; 72: 331.
- Schwabe JR, Weiss HL. Interrelationships of bacterial vaginosis and cervical inflammation. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 59.
- Nyirjesy P. Nongonococcal and Nonchlamydial Cervicitis. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3: 540.
- Dunlop EM, Garner A, Darougar S et al. Colposcopy, biopsy, and cytology results in women with chlamydial cervicitis. *Genitourin Med* 1989; 65: 22.
- Mena LA, Mroczkowski TF, Nsuami M, Martin DH. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of Mycoplasma genitalium-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1649.
- Schwabe JR, Rompalo A, Taylor S et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens--a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 163.
- Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1650.
- Jensen JS, Bradshaw CS, Tabrizi SN et al. Azithromycin treatment failure in Mycoplasma genitalium-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1546.
- Bradshaw CS, Chen MY, Fairley CK. Persistence of Mycoplasma genitalium following azithromycin therapy. *PLoS One* 2008; 3: e3618.
- Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a Mycoplasma genitalium-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1228.
- Manhart LE, Jensen JS, Bradshaw CS et al. Efficacy of Antimicrobial Therapy for Mycoplasma genitalium Infections. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (Suppl. 8): S802.
- Braam JF, van Dommelen L, Henquet CJ et al. Multidrug-resistant Mycoplasma genitalium infections in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017. [Epub ahead of print] PMID: 28361246. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2969-9>
- Li Y, Le WJ, Li S et al. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating Mycoplasma genitalium infection. *Int J STD AIDS* 2017; 956462416688562.
- Mattson SK, Polk JP, Nyirjesy P. Chronic Cervicitis: Presenting Features and Response to Therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20: e30.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: katanikitina@mail.ru

Залеская Софья Алексеевна – ассистент, каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.37-40

Факторы риска и особенности лечения билиарного сладжа во время беременности

Ю.Б.Успенская✉, А.А.Шептулин, И.В.Кузнецова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉jusp@mail.ru

Беременность является доказанным фактором риска развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) и билиарного сладжа (БС). Распространенность у беременных ЖКБ, особенно на стадии БС, высока, однако в значительном числе случаев наблюдается их спонтанное разрешение после родов. Случаи ЖКБ, не регрессирующие после родов, сопряжены с высокой частотой осложнений и хирургических вмешательств. В то же время принципы лечения и профилактики ЖКБ и БС во время беременности не определены.

Цель исследования – выявить факторы риска ЖКБ на стадии БС во время беременности и разработать подходы к его лечению и профилактике.

Материалы и методы. В исследование вошли беременные женщины (n=61) с впервые зафиксированными во время беременности ультразвуковыми признаками БС. Контрольную группу составили 50 здоровых беременных. Пациенткам проводились общеклинические, ультразвуковой, лабораторные методы обследования. Базовая терапия включала препарат урсodeзоксихолевой кислоты в дозировке 250–750 мг в течение 2 мес вечерним однократным приемом. Эхографический контроль эффективности лечения БС проводился через 2 мес лечения.

Результаты. Факторами риска формирования БС во время беременности явились отягощенная наследственность по ЖКБ ($p=0,008$), применение препаратов половых гормонов во время беременности ($p<0,001$), более старший возраст пациенток ($p<0,001$), наличие функциональных расстройств желчевыводящих путей ($p=0,003$), синдром поликистозных яичников ($p=0,031$), дислипидемия ($p=0,001$), использование программ вспомогательных репродуктивных технологий для наступления беременности ($p<0,001$) и многоплодная беременность ($p=0,03$). Прогностическими факторами недостаточной эффективности лечения БС препаратами урсodeзоксихолевой кислоты в период гестации оказались более старший возраст пациенток ($p=0,001$), наличие синдрома поликистозных яичников в анамнезе ($p=0,075$), применение препаратов прогестерона во время беременности ($p<0,001$), наступление беременности с использованием программ вспомогательных репродуктивных технологий ($p=0,027$), наличие токсикоза беременных ($p<0,001$).

Заключение. Своевременное выявление БС в группах риска, адекватный динамический контроль за его течением и дифференцированный подход к ведению пациенток с БС позволяет повысить эффективность лечения и предотвратить развитие ЖКБ во время беременности. Женщины, имеющие прогностические факторы недостаточной эффективности терапии БС в период гестации, требуют более длительного курса лечения с последующим наблюдением и проведением профилактических мер, направленных на предупреждение его рецидивов.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, беременность, факторы риска, женские половые гормоны.

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В. Факторы риска и особенности лечения билиарного сладжа во время беременности. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 37–40. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.37-40

Article

Risk factors and features of treatment biliary sludge during pregnancy

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

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
✉jusp@mail.ru

Pregnancy is a proven risk for the development of gallstone disease (GSD) and biliary sludge (BS). The prevalence of GSD among pregnant women, especially at the stage of BS, is high, but in a significant number of cases their spontaneous resolution after delivery appears. Cases of GSD not regressing after childbirth associated with a high degree of complications and surgical interventions. Though the principles of treatment and prevention of GSD and BS during pregnancy are not defined.

The aim of the study – to identify the risk factors for the GSD at the BS stage during pregnancy and to work out approaches to its treatment and prevention.

Materials and methods. 61 pregnant women with ultrasound signs of BS detected during this pregnancy were included. The control group consisted of 50 healthy pregnant women. Patients were underwent general clinical, ultrasound, laboratory methods of investigation. The basic therapy included an ursodeoxycholic acid in a dose of 250–750 mg for 2 months in the evening single dose. Ultrasound control of the BS's treatment effectiveness was performed after 2 months of therapy.

Results. The risk factors for the formation of BS during pregnancy were heredity for GSD ($p=0.008$), the sex hormones drugs using during pregnancy ($p<0.001$), the older age of the patient ($p<0.001$), the presence of functional disorders of the biliary tract ($p=0.003$), polycystic ovary syndrome – PCOS ($p=0.031$), dyslipidemia ($p=0.001$), use of artificial reproductive technologies programs – ART ($p<0.001$) and multiple pregnancies ($p=0.03$). The prognostic factors of insufficient effectiveness of BS treatment with ursodeoxycholic acid drugs during the gestation period were the older age of the patients ($p=0.001$), the presence of PCOS ($p=0.075$), the use of progesterone drugs during pregnancy ($p<0.001$), the ART using ($p=0.027$), the presence of hyperemesis gravidarum ($p<0.001$).

Conclusion. Early detection of BS in risk groups, adequate dynamic control over its course and a differentiated approach to the management of patients with BS allows to increase the effectiveness of treatment and prevent the development of GSD during pregnancy. Patients with prognostic factors of insufficient effectiveness of BS treatment during gestation require longer therapy with follow-up to prevent its recurrence.

Key words: gallstone disease, biliary sludge, pregnancy, risk factors, female sex hormones.

For citation: Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A., Kuznetsova I.V. Risk factors and features of treatment biliary sludge during pregnancy. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 37–40. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.37-40

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения и стоит на первом месте среди показаний для абдоминальных хирургических операций [1]. Рост распространенности ЖКБ во всем мире продолжает увеличи-

ваться, что, в свою очередь, приводит к неизбежному росту экономических затрат на лечение и снижению качества здоровья населения [2].

В связи с этим вопросы профилактики ЖКБ в группах риска становятся чрезвычайно актуальными. С учетом

патогенеза развития ЖКБ наиболее перспективным признано предупреждение ее развития на ранних стадиях, когда лекарственные воздействия на физико-химические свойства желчи способны предотвратить дальнейшее прогрессирование и формирование желчных конкрементов. К начальной (предкаменной) стадии ЖКБ относят билиарный сладж (БС).

Одним из доказанных факторов риска ЖКБ помимо метаболических (ожирение, дислипидемии, сахарный диабет), алиментарных (западный тип диеты, нерегулярное питание, быстрое снижение массы тела) и наследственных служит гендерная предрасположенность, которая отражается в детородном возрасте в 2–4-кратном увеличении частоты ЖКБ у женщин [3]. Данная предрасположенность реализуется за счет влияния женских половых гормонов на все звенья патогенеза ЖКБ, доказательством чему является прямая зависимость частоты развития заболевания с числом беременностей и родов, а также применением препаратов эстрогенов и прогестерона (гормональные контрацептивы, менопаузальная гормональная терапия) [4–6].

Несмотря на то что роль беременности в развитии ЖКБ не вызывает сомнений, отношение к вопросам профилактики камнеобразования в этот период до сих пор остается неоднозначным. В 2016 г. Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) было сформулировано положение об отсутствии необходимости лечения ЖКБ у беременных, что, на наш взгляд, является не вполне обоснованным [7]. В пользу этого мнения приводятся следующие аргументы. Известно, что БС сопровождает беременность достаточно часто – в 30% случаев, 60% из них спонтанно разрешается после родов. С другой стороны, в период гестации желчные камни образуются в 12% случаев и в 72% из этого числа сохраняются и после родов [8, 9]. Таким образом, создается ложное впечатление о транзиторности БС и отсутствии необходимости вмешиваться в почти «физиологическое» для периода беременности явление. В то же время нельзя забывать о тех случаях, когда БС или конкременты сохраняются и после родов, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию осложнений, требующих хирургического лечения. Это указывает на необходимость персонализированного подхода к профилактике и лечению холелитиаза у беременных, что может быть достигнуто при определении групп риска возникновения ЖКБ и БС в этот период. Эти задачи и легли в основу представленного исследования.

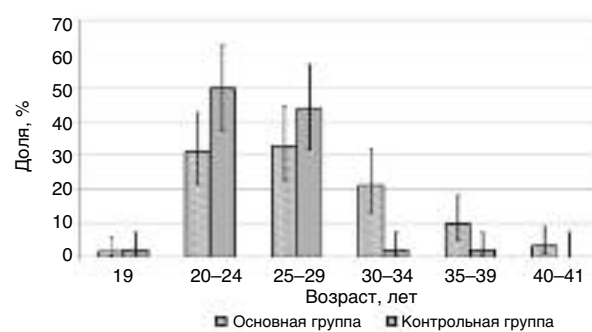
Материалы и методы

В исследование была включена 61 беременная с диагнозом БС, основанием для постановки которого стало выявление у данной категории пациенток его ультразвуковых признаков, отсутствовавших по крайней мере на протяжении 6 мес до наступления беременности. Контрольную группу составили 50 здоровых беременных женщин. Пациенткам проводилось общеклиническое и лабораторное обследование с определением стандартных клинических и лабораторных показателей.

При изучении анамнеза уточняли наличие наследственной предрасположенности к ЖКБ, указаний в анамнезе жизни на гепатобилиарную патологию, принимались во внимание использование программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и экстракорпорального оплодотворения для наступления зачатия, а также применение препаратов половых гормонов (эстрогены, препараты прогестерона) во время данной беременности.

Пациенткам рекомендовались соблюдение диеты с частым дробным режимом питания 4–5 раз в день, ограничение насыщенных жиров животного происхождения, легкоусвояемых углеводов и включение достаточного количества белка, растительных жиров и продуктов, богатых клетчат-

Распределение по возрасту беременных пациенток с БС и женщин контрольной группы.



кой. Для улучшения реологических свойств желчи и купирования ряда диспепсических жалоб назначались лечебные и лечебно-столовые щелочные минеральные воды.

Базисная лекарственная терапия БС включала препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозировке 250–750 мг в течение 2 мес вечерним однократным приемом. Динамический эхографический контроль эффективности лечения БС проводился через 2 мес лечения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21; 95% доверительные границы к частоте (95% доверительный интервал – ДИ) определяли на основе биномиального распределения.

При сравнении числовых показателей в 2 группах рассчитывали статистическую значимость p_1 среднего арифметического при помощи дисперсионного анализа и распределения рангов при помощи критерия Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова.

Связи между числовыми показателями определялись при помощи коэффициента корреляции Пирсона r и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Результаты

При проведении сравнительного анализа клинических данных и лабораторных показателей у больных, имевших БС, и беременных женщин группы контроля был выявлен ряд статистически достоверных отличий.

Больные, имевшие БС, в среднем были старше, чем женщины, не имевшие данной патологии во время беременности. Средний возраст пациенток основной группы составил $28,08 \pm 0,67$ года, средний возраст вошедших в группу контроля – $24,4 \pm 0,47$ года ($p < 0,001$); см. рисунок.

У пациенток в возрасте 25–35 лет БС формировался на более ранних сроках беременности, чем у женщин моложе 25 лет, что подтверждается обнаружением статистически достоверной отрицательной корреляционной связи между возрастом и сроком беременности к моменту выявления БС ($r = -0,383$, $p = 0,004$).

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) у пациенток с БС составило $24,7 \pm 2$ кг/м². При этом у большинства из них ИМТ был в диапазоне 22–22,5 и 24–27 кг/м² ($p = 0,046$).

У пациенток основной группы среднее число беременностей в анамнезе составило $1,279 \pm 0,152$, тогда как в контрольной – $1,060 \pm 0,135$. Однако эти различия оказались недостоверными ($p = 0,294$).

Беременные с БС достоверно чаще имели в семейном анамнезе случаи ЖКБ. У пациенток с БС наследственность по ЖКБ была отягощена в 20 случаях (32,8% ДИ 22,7–44,3%), в то время как у женщин, не имевших БС, – лишь в 6 (12% ДИ 5,8–21,8%; $p = 0,008$).

Наличие БС сочеталось с более высокой частотой выявления синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

У пациенток с БС СПКЯ был обнаружен в 10 случаях (16,4% ДИ 9,4–26,2%), у беременных женщин, вошедших в контрольную группу, – в 4 (8% ДИ 3,3–16,6%; $p=0,031$).

Гормональные факторы оказали существенное влияние на формирование БС у наблюдавшихся беременных женщин. Среди пациенток с БС значительно чаще отмечалась многоплодная беременность по сравнению с беременными женщинами без данного заболевания. Многоплодная беременность выявлена у 11 пациенток с БС (18% ДИ 10,6–28,1%) и лишь у 4 беременных женщин без БС (8,00% ДИ 3,3–16,6%; $p=0,03$).

Пациентки, имевшие БС, в 3 раза чаще принимали препараты прогестерона во время беременности, и им в 7 раз чаще проводились процедуры ВРТ для наступления зачатия. В основной группе прием прогестинов во время беременности отмечен в 33 случаях (54,1% ДИ 42,5–65,4%), тогда как в группе контроля – в 8 (16% ДИ 8,6–26,7%; $p<0,001$). Среди больных с БС беременность наступила с применением методик ВРТ у 18 пациенток (29,5% ДИ 19,9–40,8%), в контрольной группе – в 2 случаях (4% ДИ 1,3–10,7%; $p<0,001$).

Была выявлена взаимосвязь между дислипидемией и возникновением БС во время беременности, что отразилось в более высокой частоте гиперхолестеринемии у беременных основной группы (зафиксирована в 42 случаях; 68,9% ДИ 57,4–78,7%), тогда как в контрольной группе – в 18 (36% ДИ 24,7–48,8%; $p=0,001$). Следует также отметить статистически недостоверную более высокую частоту гипертриглицеридемии в группе пациенток с БС, которая была выявлена в 16 случаях (26,2% ДИ 17,2–37,3%). Кроме того, гипертриглицеридемия достоверно чаще выявлялась у пациенток с СПКЯ. Так, из 10 беременных с СПКЯ гипертриглицеридемия была обнаружена в 7 случаях (70,0% ДИ 44,4–87,8%), в то время как у 51 больной, не имевшей СПКЯ, повышенный уровень триглицеридов зафиксирован только в 9 случаях (17,6% ДИ 9,8–28,6%; $p=0,002$). Эти данные подтвердились выявленной положительной корреляционной взаимосвязью между гипертриглицеридемией и наличием СПКЯ ($r=0,441$, $p<0,001$).

Ожидаемой оказалась положительная корреляция между гипертриглицеридемией и ИМТ ($r=0,624$, $p<0,001$). С повышением ИМТ отмечалось значительное увеличение числа случаев гипертриглицеридемии.

Функциональные расстройства желчевыводящих путей (ФР ЖВП) достоверно чаще встречались у беременных с БС: из 61 пациентки – в 25 случаях (40,9% ДИ 30,1–52,7%), в контрольной группе нарушения сократительной функции ЖВП отмечены лишь у 8 женщин (16% ДИ 8,6–26,8%; $p=0,003$). При этом значимую роль в развитии ФР ЖВП у пациенток с БС сыграли гормональные влияния. Так, у беременных с БС были выявлены корреляции между наличием ФР ЖВП (гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей) и применением прогестинов во время беременности ($r=0,366$, $p=0,004$), в том числе их интравагинальных форм ($r=0,27$, $p=0,035$), наступлением беременности после применения ВРТ ($r=0,265$, $p=0,039$), а также особенностями течения беременности – наличием многоплодной беременности ($r=0,563$, $p<0,001$).

Практически у 1/2 пациенток с БС беременность сопровождалась симптомами токсикоза беременных (47,6% ДИ 36,14–59,15%). Выявлена корреляционная взаимосвязь между возникновением токсикоза беременных и сроком беременности на момент выявления БС ($r=-0,745$, $p<0,001$).

Среди больных, имевших токсикоз беременности, БС обнаруживался на значительно более ранних сроках гестации в сравнении с пациентками, его не имевшими. Средний срок беременности к моменту диагностирования БС у женщин, имевших токсикоз беременных, составил $9,8\pm 0,8$ нед, у пациенток с его отсутствием – $20,8\pm 1$ нед ($p<0,001$).

Таким образом, полученные результаты подтверждают роль признанных факторов риска ЖКБ (дислипидемия, старший возраст, наследственность по ЖКБ) и свидетельствуют о роли гормональных факторов, предрасполагающих к формированию БС в период беременности.

Оценка эффективности лечения БС во время беременности

На фоне лечения УДХК регресс БС был достигнут в 34 случаях (55,74% ДИ 44,06–66,94%). Неполный регресс сладжа или отсутствие эффекта от терапии отмечены у 27 беременных (45% ДИ 33,67–56,76%).

При проведении однофакторного анализа были выявлены прогностические факторы, снижающие эффективность лечения БС: наступление беременности после программ ВРТ, прием прогестинов во время беременности, более старший возраст и наличие СПКЯ в анамнезе.

Зафиксирована достоверная взаимосвязь между неполным регрессом БС после лечения и наличием у наблюдаемых больных токсикоза беременных. Из 27 пациенток с неполным регрессом БС после лечения токсикоз беременных был отмечен в 17 случаях (63,0% ДИ 46,0–77,6%), из 33 женщин, его не имевших, – в 12 случаях (36,4% ДИ 22,9–51,8%; $p=0,036$).

Из 27 пациенток с неполным регрессом БС после проведенного лечения в 12 случаях (44,4% ДИ 28,7–61,2%) беременность возникла после использования программ ВРТ. Из 33 женщин с полным регрессом БС применение программ ВРТ для наступления данной беременности отмечалось в 3 случаях (18,2% ДИ 9,0–31,9%; $p=0,027$). Из 33 пациенток, принимавших прогестины, полный регресс БС был достигнут у 11 (33,33%), а из 28 не принимавших прогестины полный регресс БС отмечен у 23 лиц (82,14%; $p<0,001$). Отношение шансов полного регресса БС у пациенток, не принимавших и принимавших прогестины, составило 2,46 (доверительные границы к отношению шансов 1,48–4,11).

Была обнаружена обратная корреляция между возрастом пациенток и полным регрессом БС на фоне лечения. Из 20 женщин в возрасте моложе 25 лет полный регресс БС отмечен у 17 (85,0% ДИ 68,3–94,3%), из 33 пациенток в возрасте 25–34 года полный регресс БС был достигнут в 15 случаях (45,5% ДИ 30,8–60,8%). Из 8 женщин возрастной группы 35 лет и старше полный регресс БС отмечен у 2 (25,0% ДИ 8,5–52,7%; $r=-0,419$, $p=0,001$).

Из 51 женщины, не имевшей СПКЯ в анамнезе, полный регресс БС был зафиксирован у 31 (60,8% ДИ 48,1–72,4%), в то время как из 10 пациенток с СПКЯ в анамнезе полный регресс БС отмечен у 3 (30,0% ДИ 12,2–55,6%). Различия оказались близкими к достоверным ($p=0,075$).

Обсуждение

Выявленными в ходе проведенного статистического анализа результатов исследования факторами риска формирования БС во время беременности оказались отягощенная наследственность по ЖКБ ($p=0,008$), применение препаратов половых гормонов во время беременности ($p<0,001$), более старший возраст пациенток ($p<0,001$), наличие ФР ЖВП ($p=0,003$) и СПКЯ ($p=0,031$), дислипидемия ($p=0,001$), использование программ ВРТ для наступления беременности ($p<0,001$) и многоплодная беременность ($p=0,03$).

Неожиданным было отсутствие у наблюдавшихся пациенток взаимосвязи между формированием БС и наличием избыточной массы тела или ожирением, на что указывает среднее значение их ИМТ $24,7\pm 2$ кг/м². Этот результат принципиально отличается от данных в общей популяции, где избыточная масса тела и ожирение признаны факторами риска ЖКБ [3, 10].

В то же время гипертриглицеридемия, в значительной степени повышавшая вероятность развития БС, коррелировала с ИМТ ($r=0,624$, $p<0,001$) и наличием в анамнезе

СПКЯ ($r=0,441$, $p<0,001$). Значительное увеличение числа случаев гипертриглицеридемии у лиц с повышением ИМТ является закономерным и ожидаемым.

Функциональные расстройства двигательной активности желчного пузыря достоверно чаще встречались у беременных с БС, превышая в 2 раза этот показатель у пациенток контрольной группы ($p=0,003$) и в общей популяции [11]. Заслуживающим внимания оказалось значительно более частое выявление у пациенток с БС ФР ЖВП в первой половине беременности ($p=0,001$). Объяснением этому может быть влияние приема прогестинов, назначаемых преимущественно в I–II триместрах беременности. Данное предположение подтвердилось обнаруженной корреляцией ФР ЖВП с применением прогестинов во время беременности ($r=0,366$, $p=0,004$), в том числе их интравагинальных форм ($r=0,27$, $p=0,035$), а также с наступлением беременности после применения ВРТ ($r=0,265$, $p=0,039$).

Из изложенного можно заключить, что использование программ ВРТ и препаратов прогестерона во время беременности является фактором риска развития БС, в связи с чем целесообразно проведение скрининга беременных женщин, имеющих данную дополнительную гормональную нагрузку.

Полученные в рамках проведенного исследования данные указывают на взаимосвязь БС с токсикозом беременных. У пациенток, имевших токсикоз беременности, БС обнаруживался на значительно более ранних сроках гестации в сравнении с пациентками, его не имевшими ($r=-0,745$, $p<0,001$). Эти данные дают основание полагать, что ограничительная диета, невозможность регулярного и полноценного приема пищи женщинами, имеющими токсикоз беременных, способствуют более раннему развитию БС.

На фоне лечения УДХК полный регресс БС был достигнут в 34 случаях (55,74% ДИ 44,06–66,94%), что ниже, чем в общей популяции, где элиминация БС при использовании препаратов УДХК в течение 3 мес составляет 75–85% [7, 12, 13]. По-видимому, персистирование и даже усиление влияния этиологических факторов камнеобразования на протяжении гестационного периода определяют большую резистентность БС к лечению, чем в общей популяции. Наличие СПКЯ, ассоциированного с множеством метаболических нарушений, общих с факторами риска ЖКБ (инсулинорезистентность, нарушения жирового обмена и т.д.) [14, 15], очевидно, вносит дополнительный вклад в формирование большей устойчивости к традиционной терапии БС наряду с факторами риска, присутствующими беременностью.

Таким образом, женщины, имеющие факторы риска ЖКБ и БС, требуют динамического контроля с помощью ультразвукового исследования за состоянием желчного пузыря во время беременности, проведения лечения УДХК при выявлении его признаков, а при наличии факторов, определяющих большую толерантность к лечению, – более длительных и/или повторных курсов терапии.

Выводы

Факторами риска формирования БС во время беременности являются отягощенная наследственность по ЖКБ ($p=0,008$), применение препаратов половых гормонов во время беременности ($p<0,001$), более старший возраст пациенток ($p<0,001$), наличие ФР ЖВП ($p=0,003$) и СПКЯ ($p=0,031$), дислипидемия ($p=0,001$), использование программ ВРТ для наступления беременности ($p<0,001$), многоплодная беременность ($p=0,03$).

Прогностическими факторами недостаточной эффективности лечения БС препаратами УДХК в период гестации служат более старший возраст пациенток ($p=0,001$), наличие СПКЯ в анамнезе ($p=0,075$), применение препаратов прогестерона во время беременности ($p<0,001$), наступление беременности с использованием программ ВРТ ($p=0,027$), наличие токсикоза беременных ($p<0,001$).

Своевременное выявление БС в группах риска, адекватный динамический контроль за его течением и дифференцированный подход к ведению пациенток позволяют повысить эффективность лечения и предотвратить развитие ЖКБ во время беременности.

Пациентки, имеющие прогностические факторы недостаточной эффективности лечения БС в период гестации, требуют более длительного курса лечения с последующим наблюдением и проведением профилактических мер, направленных на предупреждение его рецидивов.

Литература/References

1. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. / Il'chenko A.A. Zhelchnokamennaya bolezni'. M.: Anaharsis, 2004. [in Russian]
2. Сковорова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. и др. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М.: Форте принт, 2013. / Skvorcova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G. i dr. Zhelchnokamennaya bolezni'. Sovremennyye podhody k diagnostike, lecheniyu i profilaktike. Posobie dlya vrachej. M.: Forte print, 2013. [in Russian]
3. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006. / Ivanchenkova R.A. Hronicheskie zabolevaniya zhelcheyvodyashchih putej. M.: Atmosfera, 2006. [in Russian]
4. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours. Lancet 1973; 1: 1399–404.
5. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA 2005; 293: 330–9.
6. Honore LH. Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving estrogen replacement therapy: a retrospective study. J Reprod Med 1980; 25: 187–90.
7. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. J Hepatol 2016; 65: 146–81.
8. Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. Ann Intern Med 1993; 119: 116–20.
9. De Bari O, Wang TY, Liu M et al. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment. Ann Hepatol 2014; 13 (6): 728–45.
10. Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. Postgrad Med J 2001; 77: 221–9.
11. Юрьева Е.Ю., Лемин Т.Л., Ивашкин В.Т. Диагностика и возможности коррекции функциональной патологии билиарного тракта. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2007; 2: 5–8. / Yur'eva E.Yu., Lemina T.L., Ivashkin V.T. Diagnostika i vozmozhnosti korrektsii funktsional'noy patologii biliarnogo trakta. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2007; 2: 5–8. [in Russian]
12. Иоффе А.Ю., Ткач О.С., Стельмах А.И. Частота образования желчных конкрементов и возможности их медикаментозного литолиза после резекции желудка. Сучастна гастроентерологія. 2005; 1: 80–2. / Ioffe A.Yu., Tkach O.S., Stelmah A.I. Chastota obrazovaniya zhelchnykh koncrementov i vozmozhnosti ih medikamentoznogo litoliza posle rezektsii zheludka. Suchastna gastroenterologiya. 2005; 1: 80–2. [in Russian]
13. Sugerman H, Brewer W, Shiffman M et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. Am J Surg 1995; 169 (1): 91–6.
14. Diehl AK. Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome. Hepatology 2000; 31: 528–30.
15. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. Hepatology 2000; 31: 299–303.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: jusp@mail.ru
Шептулин Аркадий Александрович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.41-45

Роль β -CrossLaps как маркера ремоделирования костной ткани у женщин, перенесших органосохраняющие операции по поводу эндометриоидных кист яичников

Э.Э.Ферамузова, Т.А.Густоварова[✉], Л.С.Киракосян, С.Б.Крюковский

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

[✉]tanya.prof@yandex.ru

Последствия органосохраняющих операций на яичниках являются наиболее дискуссионными в научном мире. Позиция современных авторов сводится к тому, что хирургическое лечение эндометриоидных кист яичников не только служит фоном развития патологии репродуктивной системы, но и приводит к эндокринопатиям, в том числе и к нарушению костного обмена.

Цель работы – оценка состояния костного метаболизма и овариального резерва у женщин репродуктивного возраста после оперативного лечения эндометриоидных кист яичников, а также изучение влияния противорецидивной терапии гестагеном на направленность процессов костного обмена.

Материалы и методы. Обследованы и прооперированы 27 женщин с эндометриоидными кистами (1-я группа), контроль – 50 здоровых женщин (2-я группа). В сыворотке крови определены уровни фолликулостимулирующего и антимюллерова гормонов, маркеры метаболизма костной ткани – остеокальцин и β -CrossLaps.

Результаты. Уровень β -CrossLaps до оперативного лечения в группе пациенток с эндометриоидными кистами почти в 1,5 раза превышал аналогичный показатель в группе контроля (0,495 и 0,371 нг/мл соответственно). Маркер формирования костной ткани остеокальцин в 1-й группе был достоверно ниже (в 1,2 раза) относительно 2-й группы (20,19 и 23,64 нг/мл соответственно). Через 6 мес после операции измерены аналогичные показатели. В 1-й группе уровень β -CrossLaps достоверно снизился в 1,5 раза по отношению к исходным данным (0,437 и 0,495 нг/мл соответственно), а показатель остеокальцин – статистически значимо увеличился по сравнению с первоначальными данными (23,67 и 20,19 нг/мл соответственно). Через 12 мес после операции произошло снижение уровня β -CrossLaps (в 1,3 раза), что не имеет статистически значимых различий с контрольной группой (0,385 и 0,371 нг/мл соответственно). Остеокальцин в 1-й группе достоверно возрастает через 12 мес после операции в 1,3 раза (26,07 и 20,19 нг/мл соответственно), что служит показателем превалирования процессов образования костной ткани над остеорезорбцией.

Заключение. Противорецидивная терапия гестагеном замедляет процессы остеорезорбции в группе женщин, перенесших удаление эндометриоидной кисты яичника.

Ключевые слова: овариальный резерв, остеокальцин, β -CrossLaps, эндометриоидная киста яичника, органосохраняющие операции.

Для цитирования: Ферамузова Э.Э., Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Крюковский С.Б. Роль β -CrossLaps как маркера ремоделирования костной ткани у женщин, перенесших органосохраняющие операции по поводу эндометриоидных кист яичников. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 41–45. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.41-45

Article

The importance of β -CrossLaps as the marker of remodelling of bony tissue in women after the conservative operation with endometrioid cysts

E.E.Feramusova, T.A.Gustovarova[✉], L.S.Kirakosyan, S.B.Krukovskiy

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28

[✉]tanya.prof@yandex.ru

Abstract

The conservative surgery consequences on the ovaries are the most controversial in the scientific world. The position of modern authors comes down to the fact that surgical treatment of endometrioid cysts of the ovaries serves as a background for the development of pathology not only of the reproductive system, but also leads to endocrinopathies, including disturbance of a bone metabolism.

Aim of the study. The aim of this research is the bone metabolism condition assessment and ovarian reserve of reproductive-aged women after a surgical treatment of endometrioid ovarian cysts and also the study of gestagen preventive therapy effect on changes of the direction of bone metabolism processes. 27 female-patients with endometrioid cysts (the 1st group) were examined and operated. The second (control) group included 50 patients who were healthy. All patients before the operation were carried out a determination of follicle-stimulating and antimüllerian hormones and also bone metabolism biochemical markers: osteocalcin and β -CrossLaps in blood serum.

The results. The level of β -CrossLaps before operation in the group of patients with endometrioid cysts was almost 1.5 times higher than in the control group (0.495 and 0.371 ng/ml respectively). The bone tissue formation marker of osteocalcin in group 1 was significantly lower (1.2 times) compared to group 2 (20.19 and 23.64 ng/ml respectively). 6 months after the operation, the similar parameters were measured. In group 1, the level of β -CrossLaps decreased significantly in 1.5 times compared to the initial data (0.437 and 0.495 ng/ml respectively), and the osteocalcin index increased significantly compared to the initial data (23.67 and 20.19 ng/ml respectively). In 12 months there was a decrease of β -CrossLaps level (in 1.3 times), which has no statistically significant differences with the control group (0.385 and 0.371 ng/ml respectively). 12 months after the operation the osteocalcin in group 1 significantly increases in 1.3 times (26.07 and 20.19 ng/ml respectively), which is an indicator of the prevalence of bone formation over the osteoresorption.

Conclusion. As the result of the study it was established that gestagen preventive therapy slows down osteoresorption processes in a group of women who were removed endometrioid ovarian cysts.

Key words: ovarian reserve, osteocalcin, β -CrossLaps, endometrioid ovarian cysts, conservative operation.

For citation: Feramusova E.E., Gustovarova T.A., Kirakosyan L.S., Krukovskiy S.B. The importance of β -CrossLaps as the marker of remodelling of bony tissue in women after the conservative operation with endometrioid cysts. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 41–45. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.41-45

Введение

Несмотря на более чем вековую историю изучения эндометриоза, данное заболевание остается одной из нерешенных проблем в гинекологии. С одной стороны, это обусловлено колоссальной распространенностью: около 10–20% женщин репродуктивного возраста поражены той или иной формой эндометриоза, по данным различных авторов [1]. С другой стороны, эта патология наносит моральный и физический вред пациенткам, неизбежно приводя к нарушению репродуктивной функции, бесплодию, и в конечном итоге даже инвалидизирует женское население.

Эндометриоз – сложный патологический процесс, развивающийся на фоне нарушенного гормонального и иммунологического гомеостаза, проявляющийся ростом и развитием идентичной эндометрию ткани за пределами слизистой оболочки матки. Исходя из этиопатогенеза, «золотым стандартом» лечения эндометриоза является лапароскопия с последующей ликвидацией эндометриoidных гетеротопий – кист яичников, имплантов на брюшине малого таза, крестцово-маточных связках и др. [2]. В послеоперационном периоде с целью профилактики рецидивов заболевания многими авторитетными авторами рекомендована гормональная терапия.

Последствия органосохраняющих операций на яичниках являются наиболее дискуссионными в современном научном мире. В конце XX в. многие исследователи были уверены, что оперативные вмешательства на яичниках не приводят к изменению менструальной или репродуктивной функции [3]. Позиция современных авторов сводится к тому, что хирургическое лечение по поводу доброкачественных образований яичников служит фоном для развития патологии не только репродуктивной системы, но и приводит к эндокринным нарушениям, в том числе и нарушению костного обмена [4].

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, остеопороз развивается у любого человека вне зависимости от пола и возраста. Следовательно, потеря костной массы – процесс, который должен входить в сферу интереса врачей всех медицинских дисциплин. Остеобласты и остеокласты представляют собой специализированную систему клеток, которая постоянно принимает участие в реконструкции костной ткани. На поверхности остеокластов имеются специфические рецепторы к эстрогенам, а последние подавляют пополнение остеокластов. На мембране остеобластов есть рецепторы к гестагенам, которые стимулируют образование костной ткани. Таким образом, нарушение гормональной функции яичников как следствие оперативного вмешательства на яичниках приводит к изменению костного обмена.

По данным мировой литературы, общепризнанными маркерами оценки функционального состояния яичников служат возраст пациентки, регулярный менструальный цикл, уровни фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллерова (АМГ) гормонов [5]. В результате жизнедеятельности клеток костной системы в кровь поступает большое количество биологически активных веществ, которые служат маркерами остеосинтеза или остеорезорбции. В сыворотке эти молекулы могут быть измерены благодаря существующим на сегодняшний день высокочувствительным тест-системам.

Цель исследования – оценить состояние костного метаболизма и овариального резерва у женщин репродуктивного возраста после оперативного лечения эндометриoidных кист яичников, а также изучить влияние противоречивой терапии гестагеном на направленность процессов костного обмена.

Материал и методы

В рамках исследования для достижения поставленной цели были обследованы и прооперированы 27 женщин ре-

продуктивного возраста с эндометриoidными кистами яичников, находившихся на базе гинекологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. Все пациентки разделены на 2 группы: 1-я – 27 женщин с эндометриoidными кистами, 2-я группа (контроль) – 50 здоровых женщин без доброкачественных образований яичников.

Критерии включения в программу исследования: возраст обследуемых 18–40 лет; наличие эндометриoidных кист яичников диаметром более 25 мм, являющихся прямым показанием для оперативного лечения. Критериями исключения служили: возраст менее 21 и старше 40 лет; прием комбинированных оральных контрацептивов в течение последних 6 мес; наличие у женщин сопутствующих заболеваний, влияющих на метаболизм костной ткани (бронхиальная астма, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, ревматические болезни, синдром мальабсорбции, язвенная болезнь желудка, печеночная и почечная недостаточность); прием лекарственных препаратов, снижающих минеральную плотность костной ткани (антикоагулянты, противосудорожные препараты, глюкокортикоиды, тиреостатические гормоны); курение; беременность; злокачественные заболевания.

Всем женщинам проводили клинические и гинекологические исследования, а также ультразвуковое исследование органов малого таза по трансвагинальной методике в режиме реального времени с цветным доплеровским картированием, морфологическое исследование удаленных овариальных образований. Гормональный статус оценен иммуноферментным методом по уровню ФСГ и АМГ до оперативного лечения и через 1 год после. Состояние метаболизма костной ткани определено по уровню биохимических маркеров: остеокальцин и β -CrossLaps до операции, через 6 мес и через 1 год после лечения.

Оперативное лечение проводилось лапароскопическим доступом, в положении Тренделенбурга. Инструментарий представлен: троакары диаметром 5 и 10 мм, биопсийные щипцы, зажимы, стандартные биполярные инструменты, ножницы, диссектор, иглодержатель, викрил. Пункция передней брюшной стенки осуществлялась иглой Вереща по средней линии живота на 2 см ниже пупочного кольца. Создавался пневмоперитонеум углекислым газом (3 л). Далее в брюшную полость вводился центральный троакар и лапароскоп. После просмотра внутренней поверхности передней брюшной стенки в точках Кавка в правую и левую подвздошные области введены 2 троакара для манипуляторов.

В послеоперационном периоде пациентки (1-я группа) получали противорецидивную терапию гестагеном диенгест 2 мг в непрерывном режиме 6 мес.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета R версии 3.3.2 статистического анализа и визуализации данных. Проверка на нормальность осуществлялась при помощи 5 критериев: Шапиро–Уилка, Андерсона–Дарлинга, Крамера фон Мизеса, Колмогорова–Смирнова в модификации Лиллиефорса, Шапиро–Франсия. Параметрические критерии для сравнения не применимы. Для сравнения данных контрольной и основной группы был применен критерий Манна–Уитни; для сравнения данных основной группы использованы критерии Уилкоксона или Фридмана. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

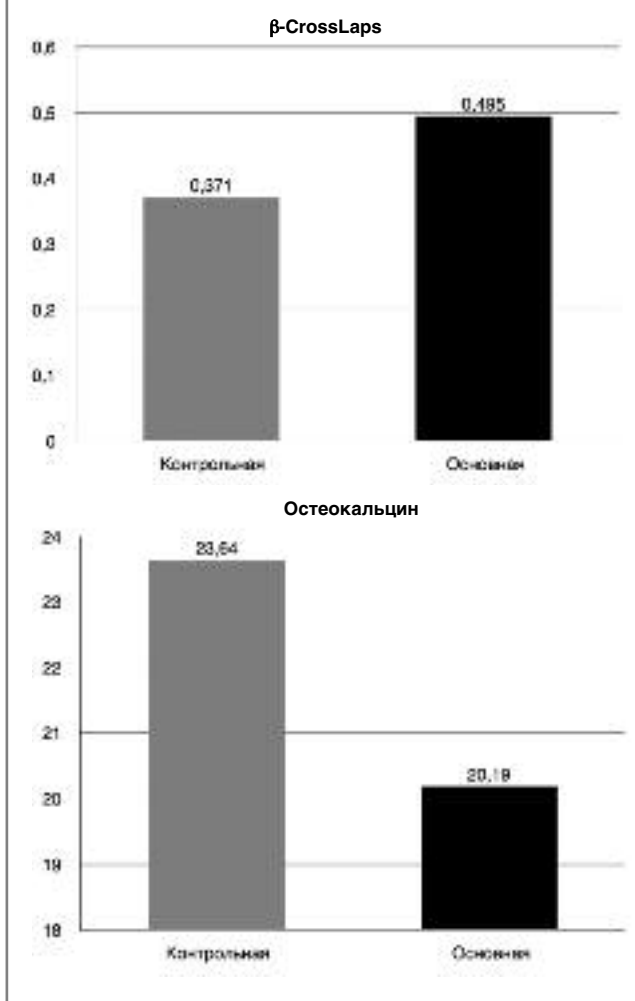
Средний возраст исследуемых не имел достоверных межгрупповых различий: в 1-й группе этот показатель составил $29 \pm 0,92$ года; во 2-й – $29,42 \pm 0,68$ года ($p > 0,05$). При анализе социально-экономических, антропометрических характеристик не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами.

Таблица 1. Гормональный профиль исследуемых пациенток

Группы	ФСГ, МЕ/мл	АМГ, нг/мл
Контрольная группа	7,084±0,482	2,587±0,258
Основная группа	7,22±0,971	2,21±0,438

Достоверность различий не установлена, $p>0,05$.

Рис. 1. Маркеры метаболизма костной ткани в исследуемых группах до операции.



Пациентки, включенные в исследование, сравнимы между собой по менструальной функции. Возраст менархе, длительность кровотока и менструального цикла достоверно не различимы в двух группах ($p>0,05$).

При изучении соматического анамнеза пациенток обеих групп одинаково часто встречались инфекционные и воспалительные заболевания дыхательных путей ($p>0,05$).

В структуре гинекологической заболеваемости у пациенток с эндометриозными кистами яичников лидирующее место занимали воспалительные заболевания органов малого таза, которые встречались более чем у 1/2 исследуемых (у 15 пациенток – 55,6%). У 8 (29,6%) женщин диагностирована доброкачественная патология шейки матки. Сочетанную гинекологическую патологию имели 4 (14,8%) пациентки: миома матки, полип эндометрия, хронический сальпингоофорит.

Анализ клинического течения заболевания у пациенток с эндометриозными кистами яичников установил, что наиболее распространенным симптомом заболевания была боль внизу живота (14–51,8%). Проблема бесплодия

привела на прием к гинекологу 8 (29,6%) женщин. Нарушения менструального цикла диагностированы у 5 (18,5%) пациенток в виде пре- и постменструальных мажущих выделений.

Во время лапароскопии эндометриозные кисты визуализировались как односторонние в 25 (92,6%) случаях, в 2 (7,4%) – двусторонние округлые, мало смещаемые образования, имеющие плотную склерозированную капсулу, с участками кровоизлияний, содержимое – темно-коричневое. Диаметр кист варьировал от 25 до 80 мм.

При исследовании параметров гормонального профиля пациенток до оперативного вмешательства нами не было выявлено различий по группам среди показателей ФСГ и АМГ (табл. 1).

Анализируя параметры метаболизма костной ткани в исследуемых группах до оперативного лечения, мы установили, что в 1-й группе у пациенток с эндометриозными кистами яичников показатель распада костной ткани β -CrossLaps почти в 1,5 раза превышает значение аналогичного показателя в группе контроля ($0,495\pm0,061$ и $0,371\pm0,037$ нг/мл соответственно); $p<0,05$. А маркер формирования костной ткани остеокальцин в исследуемой группе достоверно ниже (в 1,2 раза) относительно 2-й группы ($20,19\pm1,632$ и $23,64\pm1,237$ нг/мл соответственно); $p<0,05$. Следовательно, полученные нами результаты в ходе исследования констатируют, что пациентки с эндометриозными кистами яичников имеют изначально нарушение костного обмена с превалированием остеорезорбции над остеосинтезом (рис. 1).

При оценке концентрации β -CrossLaps через 6 мес после органосохраняющей операции на яичнике на фоне противорецидивной терапии диеногестом 2 мг выявлено достоверное снижение этого показателя в 1,5 раза по отношению к исходным данным ($0,437\pm0,066$ и $0,495\pm0,061$ нг/мл соответственно); $p<0,05$. Маркер образования костной ткани остеокальцин статистически значимо увеличился по сравнению с первоначальными данными ($23,67\pm2,434$ и $20,19\pm1,632$ нг/мл соответственно); $p<0,05$. Полученные нами в ходе исследования данные не противостоят авторитетным данным мировой литературы о том, что терапия гестагенами оказывает положительный эффект при снижении минеральной плотности костной ткани [6]. Доказано, что в организме женщины, больной эндометриозом, наблюдаются хаотические выбросы ФСГ и лютеинизирующего гормона на фоне снижения базального уровня прогестерона [7]. Последний, связываясь со специфическим рецептором на мембране остеобласта, активирует процессы остеосинтеза [8].

Определяя эти же параметры через 12 мес после операции, мы выявили дальнейшее снижение маркера остеорезорбции β -CrossLaps (в 1,3 раза) относительно измерения значения данного показателя до оперативного вмешательства ($p<0,05$): $0,385\pm0,063$ и $0,495\pm0,061$ нг/мл соответственно. Сравнивая в ходе работы полученные через 12 мес результаты со значениями β -CrossLaps контрольной группы, мы не нашли статистически значимых различий ($p<0,05$): $0,385\pm0,063$ и $0,371\pm0,037$ нг/мл соответственно (рис. 2). Следовательно, процессы разрушения костной ткани в исследуемой группе приостановлены и сопоставимы с метаболизмом здоровых женщин.

Рис. 2. Динамика показателей маркера остеорезорбции (β -CrossLaps) до и через 6, 12 мес после органосохраняющей операции на яичнике.

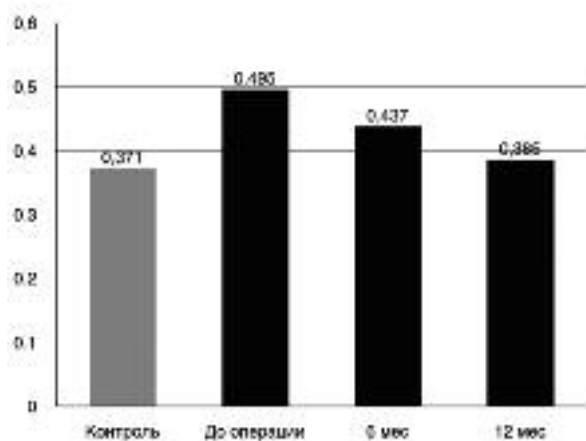
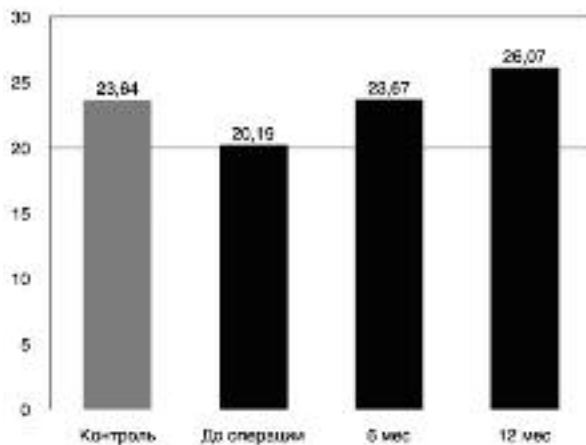


Рис. 3. Динамика показателей маркера остеосинтеза (остеокальцин) до и через 6, 12 мес после органосохраняющей операции на яичнике.



Показатели остеокальцина в 1-й группе через 12 мес после операции выше в 1,3 раза относительно исходных значений ($26,07 \pm 2,367$ и $20,19 \pm 1,632$ нг/мл соответственно), что служит показателем превалирования процессов образования костной ткани над остеорезорбцией ($p < 0,05$); рис. 3.

При изучении уровня гормонального профиля (ФСГ, АМГ) в исследуемой группе в послеоперационном периоде нами выявлено достоверное увеличение уровня ФСГ в 1,1 раза относительно исходного значения ($p < 0,05$); рис. 4.

При сравнении параметров АМГ до и через 12 мес после операции также выявлено достоверное снижение в 1,5 раза относительно исходных значений ($p < 0,05$); рис. 5.

Анализируя полученные значения ФСГ и АМГ в исследуемой группе, можно сделать вывод о прогрессирующем снижении показателей овариального резерва у женщин после оперативного лечения эндометриозных кист яичников. При сравнении с данными контрольной группы констатируется снижение показателя АМГ в 1,7 раза, а параметра ФСГ – в 1,3 раза ($p < 0,05$). Полученные нами данные о снижении гормональной функции после цистэктомии по поводу эндометриозных кист яичников не противоречат мнению современных ученых [9].

Заключение

При проведении органосохраняющей операции на яичнике необходимо учитывать изменения гормональной

Рис. 4. Динамика показателя ФСГ до и через 12 мес после органосохраняющей операции на яичнике.

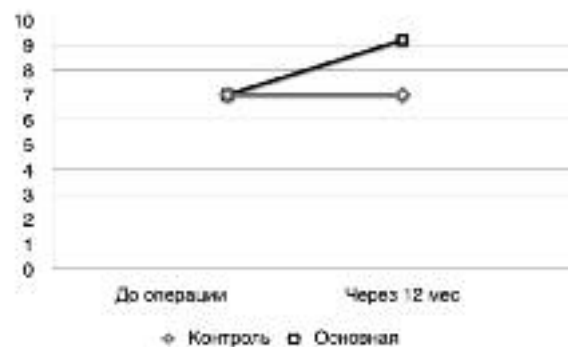


Рис. 5. Динамика показателя АМГ до и через 12 мес после органосохраняющей операции на яичнике.



функции яичников, а также нарушение процессов костного обмена в данной группе пациенток. У женщин с эндометриозными кистами изначально имеется нарушение сопряжения костного обмена с превалированием процессов остеорезорбции над образованием костной ткани. Проведенная нами противорецидивная терапия диеногестом 2 мг в послеоперационном периоде замедляет не только развитие эндометриозных очагов, но и процессы остеорезорбции, потенцируя процессы формирования костной ткани. У женщин с эндометриозными кистами до и после оперативного лечения необходимо использовать β -CrossLaps – высокоинформативный маркер разрушения для диагностики нарушений метаболизма костной ткани и профилактики развития травматических переломов и остеопороза.

Литература/References

- Адамян Л.В., Соснова М.М., Тихонова Е.С. и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2011; 6: 78–81. / Adamyay L.V., Sosnova M.M., Tihonova E.S. i dr. Medicinskie i socialnye aspekty genitalnogo endometrioz. Problemy reprodukcii. 2011; 6: 78–81. [in Russian]
- Краснопольская К.В., Попов А.А., Киракосян К.Э., Михайлова Ю.М. Эффективность лечения бесплодия, ассоциированного с перитонеальным и яичниковым эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2012; 8 (1): 46–50. / Krasnopol'skaya K.V., Popov A.A., Kirakosyan K.E., Mihajlova Yu.M. Effektivnost lecheniya besplodiya, associirovannogo s peritonealnym i yaichnikovym endometrio- zom. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 8 (1): 46–50. [in Russian]
- Корсак В.С., Парусов В.Н., Кирсанов А.А., Исакова Э.В. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв. Проблемы репродукции. 1996; 2 (4): 63–7. / Korsak V.S., Parusov V.N., Kirsanov A.A., Isakova E.V. Vliyaniye rezekcii yaichnikov na ih funkcionalnyj rezerv. Problemy reprodukcii. 1996; 2 (4): 63–7. [in Russian]
- Гаспаров А.С., Гажонова В.Е., Дорохов С.И. и др. Оценка овариального резерва яичника с доброкачественными опухолями после разных видов хирургического лечения. Клини. вестн. 2013; 1: 100–5. / Gasparov A.S., Gazhonova V.E., Dorohov S.I. i dr. Ocenka ovarialnogo rezerva yaichnika s dobrokachestvennymi opuholyami posle raznyh vidov hirurgicheskogo lecheniya. Klin. vestn. 2013; 1: 100–5. [in Russian]

5. Toniolo D. X-linked premature ovarian failure: a complex disease. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16 (3): 293–300.
6. Prior JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev* 1990; 11: 386–98.
7. Агаджанян К.В., Устьянцева И.М., Петухова О.В., Яковлева Н.В. Клинико-метаболические изменения в зависимости от степени тяжести эндометриоза. Матер. III Междунар. конгр. по репродуктивной медицине «Проблемы репродукции». М., 2009. / Agadzhanian K.V., Ustyanceva I.M., Petuhova O.V., Yakovleva N.V. Kliniko-metabolicheskie izmeneniya v zavisimosti ot stepeni tyazhesti endometrioza. Mater. III Mezhdunar. kongr. po reproduktivnoj medicine "Problemy reprodukcii". М., 2009. [in Russian]
8. Prior JC. Ovarian aging and the Perimenopausal Transition: The Paradox of Endogenous Ovarian Hyperstimulation. *Endocrine* 2005; 26 (3): 297–300.
9. Радзинский В.Е., Духин А.О. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний. М.: Изд-во РУДН, 2004. / Radzinskij V.E., Duhin A.O. Reproductivnoe zdorove zhenshin posle hirurgicheskogo lecheniya ginekologicheskix zabolevanij. М.: Izd-vo RUDN, 2004. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ферамузова Эльмира Элифановна – заочный аспирант каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: feramuzova@mail.ru

Густоварова Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Киравосян Лариса Симоновна – канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: kirakosyan.larisa@mail.ru

Крюковский Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: agpsf@smolgm.ru

Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности

Т.П.Зефирова[✉], М.Е.Железова

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

[✉]tzefirova@gmail.com

Плацентарная недостаточность осложняет значительное количество беременностей и приводит к гипоксии и задержке развития плода. При однотипности своих клинических проявлений плацентарная недостаточность является многофакторным состоянием. Одной из важных причин дисфункции плаценты считается нарушение реологических свойств крови. Текучесть крови ухудшается при анемическом синдроме и синдроме гемо-концентрации, что необходимо учитывать при выборе терапии у женщин с подобными состояниями. Другой причиной альтерации плаценты считается активация тромбоцитов матери. В этих случаях оправдано использование препаратов с дезагрегантным действием. Дипиридамо-л положительно влияет на реологию крови и снижает активность тромбоцитов, поэтому может быть использован для профилактики и лечения плацентар-ной недостаточности у названных категорий беременных женщин.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, беременность, реология крови, гемоконцентрация, анемический синдром, агрегация тромбоци-тов, дипиридамо-л.

Для цитирования: Зефирова Т.П., Железова М.Е. Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 46–49. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.46-49

Short survey

New aspects of the pathogenesis of placental insufficiency

T.P.Zefirova[✉], M.E.Zhelezova

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Fe-deration. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Mushtari, d. 11

[✉]tzefirova@gmail.com

Abstract

Placental insufficiency complicates the significant amount of pregnancies and leads to a hypoxia and fetal growth retardation. At uniformity of the clinical mani-festations, a placental insufficiency is a multifactorial state. The considerable reason of a placental disfunction is halting of rheological properties of blood. Flo-wability of blood worsens at an anemic syndrome and a syndrome of hemoconcentration, it is necessary to consider at the choice of therapy at women with si-milar states. Other reason of alteration of a placenta is an activation of mother's thrombocytes. Dipiridamole positively influences a hemorheology and reduces activity of thrombocytes therefore it can be used for prevention and treatment of a placental insufficiency to the categories of women listed above.

Key words: placental insufficiency, pregnancy, hemorheology, hemoconcentration, anemic syndrome, thrombocytes aggregation, dipiridamole.

For citation: Zefirova T.P., Zhelezova M.E. New aspects of the pathogenesis of placental insufficiency. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 46–49. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.46-49

Плацентарная недостаточность (ПН) – клинический синдром, который обусловлен морфологическими и функциональными изменениям в плаценте, в результате которых нарушаются все ее функции: транспортная, трофическая, антиоксидантная, эндокринная и метаболическая. Проблема дисфункции плаценты находится в фокусе внимания специалистов и подвергается всестороннему изучению на протяжении нескольких десятилетий. Известно, что ПН осложняет каждый третий случай акушерской и экстрагенитальной патологии и является основной причиной нарушений состояния плода во время беременности. В частности, с ПН связаны внутриутробная гипоксия, синдром задержки роста плода, интранатальные повреждения плода и перинатальные осложнения. Данные последних лет указывают на то, что ПН может быть одной из основных причин преждевременных родов, особенно тех, которые происходят после 32 нед беременности [1]. ПН отражается на состоянии здоровья человека на протяжении всей последующей жизни. Исследования шведских ученых U.Lithell и соавт. (1999 г.), проанализировавших количественные и качественные характеристики жизни людей в XX в., доказали, что малая масса тела при рождении как интегральный показатель внутриутробного неблагополучия является более значительным фактором риска уменьшения продолжительности жизни и повышенной заболеваемости, чем ожирение, курение, алкоголизм, гипертоническая болезнь [2].

Несмотря на то что негативные последствия ПН не вызывают сомнений, до настоящего времени не имеется от-

четливого понимания способов профилактики и лечения данного синдрома. В значительной мере это связано с той традиционной точкой зрения, которая впервые была изложена на собрании Европейской ассоциации акушеров-гинекологов в 1999 г. Там был определен важный постулат современной перинатологии – отсутствие ожидаемого эффекта от антенатальных мероприятий по улучшению состояния плода. Неэффективность лечения ПН эксперты объясняли его запаздыванием. Действительно, улучшить маточно-плацентарный кровоток в III триместре беременности и тем более компенсировать явную задержку роста плода не представляется возможным. Однако нельзя не учитывать, что клинические формы ПН в большинстве своем формируются постепенно и существует значительный промежуток времени от начала альтерации плаценты до развития страдания плода. Именно этот период и может представлять практический интерес в плане проведения лечебных мероприятий. Кроме того, достижения современной науки открывают новые перспективы понимания молекулярных механизмов функционирования плаценты. И имеющийся в настоящее время прогресс в этой области призван дать толчок разработке новых методов лечения ПН. Уже сегодня можно говорить о таких инновационных технологиях, как специфическая фармакологическая поддержка функции плаценты (аргинином, силденафилом, правастатином), генная терапия с таргетной доставкой сосудистого эндотелиального фактора роста, модуляция плацентарных

транспортёров питательных веществ, коррекция митохондриальной дисфункции [3].

Нельзя не учитывать, что ПН – многофакторный процесс, поэтому понимание патогенетических вариантов ее развития является ключевым моментом для выбора рациональной стратегии. В этой связи видится три основных направления, по которым должен двигаться научный поиск:

- 1) изучение причин и частных механизмов формирования ПН;
- 2) выделение факторов риска ПН и разработка правил прогноза;
- 3) идентификация доклинических признаков дисфункции плаценты для их ранней коррекции и предупреждения прогрессирования.

Среди разных форм ПН привлекает внимание гемодинамическая форма, проявляющаяся в маточно-плацентарном бассейне. Суть ее определяется нарушением текучих свойств крови. Уникальность крови как неньютоновской жидкости заключается в том, что ее вязкость является переменной величиной, зависящей от диаметра сосуда, по которому она осуществляет движение. Максимальные показатели вязкости фиксируются в мелких сосудах. При увеличении диаметра сосудов вязкость крови экспоненциально снижается, достигая в итоге постоянной величины [4]. Помимо диаметра сосуда на величину вязкости радикальное влияние оказывает концентрация крови. Примечательно, что и высокая, и низкая концентрации одинаково неблагоприятно сказываются на реологических свойствах крови. Так, G.Gonzales и соавт. (2009 г.) на основании анализа исходов 295 651 родов продемонстрировали, что высокий уровень материнского гемоглобина является независимым фактором риска для неблагоприятных перинатальных исходов в той же степени, что и низкий уровень этого параметра [5].

Высокий уровень гемоглобина и высокий гематокрит во время беременности, особенно во II ее триместре, способствуют повышению вязкости крови в системе микроциркуляции и маточно-плацентарном звене. Кроме того, при гемоконцентрации значительно возрастает ригидность красных клеток и снижается их способность к деформации в потоке [6]. С клинических позиций отсутствие физиологической гемодилюции в средние сроки беременности (уровень гемоглобина более 120 г/л) соотносится с риском преждевременных родов, задержкой развития плода, его низкой массой, а также тяжелой преэклампсией. Последняя никогда не возникает, если гемоглобин во II триместре определяется на уровне ниже 110 г/л [7, 8]. Если же повышенные концентрационные характеристики крови обнаружались в конце беременности, то высока вероятность нарушения функции центральной нервной системы новорожденного, причем это заметно уже в первые часы после рождения [9]. Причиной могут служить не только микроциркуляторные сдвиги, но и токсические эффекты излишков железа. Третий триместр беременности является критическим периодом для развития нервной системы, когда центральная нервная система наиболее уязвима именно для внешних воздействий. Это связано с высокой скоростью образования синапсов и миелинизации нервных волокон, а также быстрым ростом мозга (до 260% в III триместре) [10].

Причины гемоконцентрации во время гестации многообразны и далеко не всегда доступны идентификации. Помимо полиморфизма гена гемохроматоза (HFE) к их числу можно отнести различные гипоксические состояния, гемоглобинопатии, эндокринные заболевания, патологию почек, артериальную гипертензию, обезвоживание и многое другое. Это значит, что повышенный гемоглобин и беременность – нередкая комбинация.

Результаты наших собственных исследований показали, что в группе из 280 женщин со сроками беременности

16–24 нед уровень гемоглобина, превышающий одно стандартное отклонение от средней величины (а именно 126,6 г/л), имел место у 18,5% пациенток. Причем у каждой пятой из них отмечены очень высокие показатели, достигающие 140–149 г/л. Мы провели наблюдение за течением гестации у этих беременных и сравнили результаты с данными, полученными от 50 случайно выбранных беременных женщин, имеющих уровень гемоглобина во II триместре 110–126,6 г/л [11]. Оказалось, что средняя масса новорожденных у женщин с гемоконцентрацией была значительно ниже. Она составила 3057 г ($\pm 95\%$ доверительный интервал 2927,9–3186,2 г) по сравнению с 3480 г ($\pm 95\%$ доверительный интервал 3362,1–3614,6 г; $t=4,79$, $p=0,001$) у пациенток со стандартным уровнем гемоглобина. Число детей с подтвержденным диагнозом синдрома задержки роста плода достигло 43%. Гипоксия при рождении имела у 52% новорожденных, в каждом третьем случае она была среднетяжелой или тяжелой. В группе сравнения детей с низкой массой тела оказалось только 6%. Основной причиной худших перинатальных исходов у женщин с гемоконцентрацией явилось нарушение реологических свойств крови, что было подтверждено измерением ее вязкости в широком диапазоне скоростей сдвига. Визуализация кровотока в микроциркуляторном русле путем биомикроскопии конъюнктивы глазного яблока показала, что повышенный уровень гемоглобина соотносился с выраженными сосудистыми изменениями, которые заключались в неравномерности калибра и извитости мелких венул, артериальной вазоконстрикции, увеличении числа артериоло-венулярных анастомозов, что приводило к запустеванию капиллярной сети – уменьшению числа функционирующих капилляров. Внутрисосудистый патологический компонент был широко представлен сладж-феноменом в венулах и капиллярах. Таким образом, наши данные подтвердили тот факт, что синдром задержки роста плода, низкая масса тела при рождении и внутриутробная гипоксия плода у беременных с гемоконцентрацией носят патогенетически обоснованный характер и связаны с худшими условиями кровотока в организме женщины, включая маточно-плацентарный бассейн.

Интересно, что нарушение текучих свойств крови и повышение ее вязкости в сосудах малого калибра происходят не только при гемоконцентрации, но и в прямо противоположной ситуации – при анемическом синдроме. Последствия для внутриутробного плода и новорожденного носят аналогичный характер. Проявления ПН при снижении концентрационных показателей по большей части нельзя объяснить падением оксигенации. Известно, что для эффективного кислородного обмена оптимальным является уровень гемоглобина от 109 до 85 г/л и только дальнейшее его снижение приводит к клеточной гипоксии и прогрессированию анаэробного окисления [12]. В то же время клиницистам хорошо знакомо повреждающее действие анемии беременных, ассоциированной с высокой частотой перинатальных осложнений даже при незначительных формах патологии. Речь идет о нарушении роста массы мозга и процессов миелинизации, рождении детей с низкой массой тела, отставании в психомоторном развитии, нейросенсорной тугоухости. Причинными факторами здесь называются тканевый дефицит железа у плода и нарушение реологических свойств крови в микроциркуляторном русле матери. N.Sharawy (2016 г.) показал, что в системе микроциркуляции у беременных с анемией обнаруживаются внесосудистые, сосудистые и внутрисосудистые нарушения. При снижении уровня гемоглобина формируются очаги микрозастоя и кровоизлияний, неравномерность и аневризмы капилляров и венул, повышение их извитости, распространенный сладж-феномен, уменьшение числа функционирующих венул и увеличение их диаметра

[13]. Возникает парадоксальная на первый взгляд ситуация – текучесть крови снижается параллельно падению ее концентрационных характеристик. На самом деле этот феномен имеет вполне логичное объяснение. При увеличении относительной доли плазмы, содержащей высокомолекулярные белки, возрастает скорость седиментации эритроцитов, что особенно заметно в условиях их низкой концентрации. Параллельно с этим изменяется еще одно важное свойство, во многом определяющее текучесть крови, – деформируемость (жесткость) эритроцитарных мембран.

Таким образом, изменение концентрации крови в сторону ее повышения или снижения сопряжено с худшими условиями микроциркуляции в организме женщины в целом и в маточно-плацентарном бассейне в частности. Следовательно, беременным женщинам с высокими показателями гемоглобина и гематокрита, а также при анемическом синдроме целесообразно назначать терапию, направленную на улучшение микрокровоотока и профилактику ПН. В противном случае возрастают риски внутриутробного страдания плода и задержки его роста.

Среди препаратов, обладающих реологическими эффектами, особое место занимает дипиридамола. Это хорошо изученное лекарственное средство давно и прочно вошло в акушерскую практику. Фармакологической основой его действия является ингибирование захвата аденозина тромбоцитами, эритроцитами и клетками эндотелия с увеличением его локальных концентраций. Аденозин влияет на А₂-рецепторы тромбоцитов, способствуя тем самым стимуляции аденилатциклазы и увеличению концентрации циклического 3,5-аденозинмонофосфата. Этот механизм определяет ингибирование агрегации тромбоцитов и поддерживает локальное вазодилатирующее влияние дипиридамола. Сосудорасширяющий эффект препарата, кроме того, связан с его способностью потенцировать синтез эндотелиоцитами оксида азота. Клинически важным свойством является ангиогенная активность, которая определяется стимуляцией образования капилляров и коллатеральных артерий. Сегодня доказано, что дипиридамола оказывает протективное действие в отношении развития эндотелиальных дисфункций, в частности преэклампсии во время беременности. Наряду с ацетилсалициловой кислотой он рекомендован для этих целей Всемирной организацией здравоохранения. Известно, что в комбинации с низкомолекулярным гепарином дипиридамола способствует снижению частоты антенатальных потерь, преждевременных родов и низкой массы плода у женщин с высоким риском ПН [14–16]. Нельзя оставить без внимания антиоксидантные свойства дипиридамола, которые изучаются на протяжении нескольких десятилетий. Выявлено его защитное действие в отношении периксидного окисления мембранных и митохондриальных липидов клеток крови. Установлена способность ингибировать образование свободных радикалов в тромбоцитах и клетках эндотелия [17].

Препарат Курантил® N, зарегистрированный в России, является пероральной формой дипиридамола. Он обладает дозозависимым эффектом, поэтому режим терапии выбирается индивидуально, но в стандартных ситуациях доза, как правило, не превышает 150 мг/сут. Необходимо отметить, что лечение и профилактика ПН, возникшей вследствие нарушения плацентарного кровообращения, – официальное показание к назначению Курантила N беременным, и оно обозначено в инструкции к этому лекарственному средству. Курантил® N является единственным антиагрегантом, зарегистрированным для применения во время беременности, он рекомендован Приказом «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"...» от 1 ноября 2012 г. №572н, приложение №5.

Новое понимание основных механизмов, регулирующих маточно-плацентарный кровоток, и оценка влияния мальперфузии на состояние плаценты могут привести к улучшению диагностики ПН на ранней стадии беременности и революции в превентивном лечении. Не вызывает сомнения, что препарат Курантил® N, обладающий набором уникальных свойств, идеально вписывается в эту стратегию. Но есть все основания полагать, что для использования в акушерской практике препаратов с антитромбоцитарным эффектом открываются еще более широкие горизонты.

Прогресс современной науки позволяет расшифровывать сложные механизмы межклеточных коммуникаций. В настоящее время достаточно хорошо изучен «язык» общения клеток матери и плода. Он складывается из обмена информацией через экстрацеллюлярные везикулы [18]. Как оказалось, в случае дисфункции плаценты (вне зависимости от этиологии) трофобласт формирует экстрацеллюлярные везикулы, которые активируют материнские тромбоциты. Последние, в свою очередь, выделяют аденозинтрифосфат, инициируют в трофобласте древнейшие пуринергические механизмы и запускают в конечном итоге воспалительную инфламмосомальную реакцию. Что это значит? Тромбоцит – ключевая фигура в развитии воспалительного процесса на границе материнских и плодных тканей, т.е. главный фактор альтерации плаценты. В статье «Новое понимание гестационных сосудистых заболеваний» S.Kohli и B.Isermann (2017 г.) пишут о том, что тромбоцитоопосредованный воспалительный механизм предполагает новую связь между активацией коагуляции и стерильным воспалением при гестационных сосудистых заболеваниях. Авторы подчеркивают роль антитромбоцитарных средств в профилактике и лечении осложнений беременности. По их мнению, терапия, направленная на ингибирование тромбоцитов, может обеспечить новую стратегию в современном акушерстве [19].

Таким образом, научные достижения последних лет вселяют надежду на то, что будут найдены пути преодоления проблем, казавшихся нерешаемыми, а практическое здравоохранение получит действенные инструменты борьбы с акушерскими осложнениями в целом и ПН в частности.

Литература/References

1. Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol* 2016; 33 (3): 258–66.
2. Lithell UB, Vagero D, Koupilova I, Leon DA. Social determinants of birthweight, ponderal index and gestational age in Sweden in the 1920s and the 1980s. *Acta Paediatr* 1999; 88 (4): 445–53.
3. John VI, Tsilou E, Fisher S et al. Placental Origins of Adverse Pregnancy Outcomes: Potential Molecular Targets – An Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 1–46.
4. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Деметьева М.Г. Термины, понятия и подходы к исследованию реологии крови в клинике. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2000; 3 (3): 5–12. / Roitman E.V., Firsov N.N., Dementeva M.G. Terminy, ponyatiya i podhody k issledovaniyam reologii krovi v klinike. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2000; 3 (3): 5–12. [in Russian]
5. Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297: 1477–85.
6. Муравьев А.В., Кислов Н.В., Тихомирова И.А. и др. Рос. журн. биомеханики. 2013; 17 (2, 60): 75–83. / Muravev A.V., Kislov N.V., Tihomirova I.A. i dr. *Ros. zhurn. biomehaniki*. 2013; 17 (2, 60): 75–83. [in Russian]
7. Soliman AA, Csorba R, Yilmaz A et al. Rheologic results and their correlation to hemostatic changes in patients with moderate and severe preeclampsia: an observational cross-sectional study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015; 59 (1): 1–15.
8. Cordina M, Bhatti S, Fernandez M et al. Association between maternal haemoglobin at 27–29 weeks' gestation and intrauterine growth restriction. *Pregnancy Hypertens* 2015; 5 (4): 339–45.
9. Aranda N, Hernández-Martínez C, Arijá V et al. Haemoconcentration risk at the end of pregnancy: effects on neonatal behaviour. *Public Health Nutr* 2017; 20 (8): 1405–13.

10. Rao R, Georgieff MK. Early nutrition and brain development. In the Effects of Early Adversity on Neurobehavioral. Psychology Press 2015; May 7: 346.
11. Зефирова Т.П., Сабиров И.Х., Железова М.Е. Влияние нарушений реологических свойств крови матери на внутриутробное развитие плода. Эффективная фармакотер. 2016; 14: 22–6. / Zefirova T.P., Sabirov I.H., Zhelezova M.E. Vliyaniye narushenij reologicheskikh svoystv krovi materi na vnutritrobnoe razvitiye ploda. Effektivnaya farmakoter. 2016; 14: 22–6. [in Russian]
12. Салов И.А., Лысенко Л.В., Маршалов Д.В., Петренко А.П. Зависимость тканевой оксигенации от уровня гемоглобина у беременных и рожениц с анемией. Фундаментальные исследования. 2014; 4 (1): 163–6. / Salov I.A., Lysenko L.V., Marshalov D.V., Petrenko A.P. Zavisimost tkanevoj oksigenacii ot urovnya gemoglobina u beremennyh i rozhenic s anemiej. Fundamentalnye issledovniya. 2014; 4 (1): 163–6. [in Russian]
13. Sharawy N. Effects of haemoglobin levels on the sublingual microcirculation in pregnant women. J Clinl Hemorheol Microcircul 2016; 64 (2): 205–12.
14. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7: CD006780.
15. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia – World Health Organization. 2011.
16. Cohen H, O'Brien P. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management 2015; 64 (1): 435–8.
17. Петрухин В.А., Новикова С.В., Павлова Т.В., Леонова В.Ю. Акушерство и гинекология. 2017; 3 (2): 44–8. / Petruhin V.A., Novikova S.V., Pavlova T.V., Leonova V.Yu. Akusherstvo i ginekologiya. 2017; 3 (2): 44–8. [in Russian]
18. Adam S, Elfeky O, Kynhal V et al. Rewiev: Fetal-maternal communication via extracellular vesicles – Implications for complications of pregnancies. Placenta 2017; 54: 83–8.
19. Kohli S, Isermann B. Placental hemostasis and sterile inflammation: New insights into gestational vascular disease. Thromb Res 2017; 151: 30–3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зефирова Татьяна Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: tzefirova@gmail.com

Железова Мария Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Дерматологические аспекты зуда вульвы в постменопаузе

Е.В.Дворянкова¹, З.А.Невозинская², И.М.Корсунская^{✉1}

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН. 119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 38а, корп. 1;

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 17

✉marykor@bk.ru

В работе рассмотрены причины генитального зуда у женщин в постменопаузе с точки зрения врача-дерматолога. Описаны основные дерматозы, такие как красный плоский лишай, склероатрофический лихен и простой хронический лишай, а также ирритантный и аллергический дерматиты. Микотическая и бактериальная инфекции зачастую присоединяются к первоначальному воспалительному процессу, затрудняя диагностику. В работе даны рекомендации по ведению и терапии пациентов с данными проблемами.

Ключевые слова: генитальный зуд, красный плоский лишай, склероатрофический лихен, простой хронический лишай, аллергический дерматит генитальной области, постменопауза.

Для цитирования: Дворянкова Е.В., Невозинская З.А., Корсунская И.М. Дерматологические аспекты зуда вульвы в постменопаузе. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 50–52. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.50-52

Short survey

Dermatological aspects of pruritus vulvae in postmenopause

E.V.Dvoryankova¹, Z.A.Nevozinskaya², I.M.Korsunskaya^{✉1}

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 38a;

²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Venereology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow. 119071, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 17

✉marykor@bk.ru

Abstract

The article concerns etiology of pruritus vulvae in postmenopausal women in the view of dermatologist. The main dermatoses such as lichen ruber planus, lichen sclerosus et atrophicus, and lichen simplex chronicus as well as irritant and allergic dermatitis are described. Mycotic and bacterial infections often join the primary inflammatory process that makes the diagnostics challenging. The article presents recommendations on management and treatment of these patients.

Key words: pruritus vulvae, lichen ruber planus, lichen sclerosus et atrophicus, lichen simplex chronicus, allergic dermatitis of vulvae, postmenopause.

For citation: Dvoryankova E.V., Nevozinskaya Z.A., Korsunskaya I.M. Dermatological aspects of pruritus vulvae in postmenopause. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 50–52. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.50-52

Частота встречаемости генитального зуда неизвестна, но очевидно, что большинство женщин страдают от него в разные периоды жизни, чаще всего после менопаузы в результате дефицита эстрогена и дистрофии вульвы [1]. Генитальный зуд может быть проявлением как дерматологической патологии, так и какого-либо системного заболевания (сахарный диабет, заболевания печени, почечная недостаточность и т.д.). Острый аногенитальный зуд возникает в основном из-за инфекций или аллергических реакций. Хронический генитальный зуд обусловлен, как правило, гинекологическими или дерматологическими заболеваниями, но также причина может быть и психогенной [2].

Зуд вульвы является одним из достаточно распространенных и характерных признаков ряда гинекологических заболеваний. Однако этот симптом также может сопровождать и дерматологическую патологию с локализацией в области наружных половых органов у женщин. При этом зуд вульвы крайне негативно влияет на качество жизни, способен стать причиной развития невротических состояний, мешать социальным и сексуальным отношениям.

Вульварный зуд достаточно часто наблюдается у женщин в постменопаузальном периоде, старше 60 лет, вызывая у них не только неприятные субъективные ощущения, но и развитие воспаления, мацерации кожи и слизистой в этой области, а также является основной причиной возникновения тревоги и смущения у пожилых пациенток. Заболеваемость зудом вульвы среди пожилых достаточно высока и составляет около 27% [3].

Одним из важнейших возрастных изменений у женщин в постменопаузальном периоде является смещение pH во влагалище с сторону защелачивания, что создает

условия для присоединения вторичной инфекции и размножения оппортунистической флоры, в том числе и *Gardnerella vaginalis*, на коже наружных половых органов и в вагине. Следует отметить, что наиболее часто бактериальный вагиноз встречается у пожилых женщин, примерно у 6,3% в постменопаузе [4], и частота его распространенности напрямую коррелирует с возрастом. Нарушение микрофлоры вульвы очень часто сопровождается мучительным зудом.

Микотическая инфекция в области гениталий также способна сопровождаться зудом. Локализация высыпаний при дерматомикозах может не ограничиваться только вульварной областью, а распространяться на большие половые губы и лобок. При этом на коже аногенитальной и лобковой областей возникают округлые бляшки, иногда с западением в центре. В группе риска развития микотической инфекции в области гениталий находятся женщины с иммуносупрессивными состояниями, страдающие сахарным диабетом либо принимающие системно кортикостероиды.

Также часто встречающаяся распространенная грибковая инфекция с локализацией в области половых органов у женщин и вызывающая интенсивный зуд – кандидоз. У пациенток в постменопаузальном периоде заболеваемость урогенитальным кандидозом уменьшается на фоне снижения уровня эстрогенов и составляет примерно 6–7% [5]. Клинически кандидоз у пациенток в состоянии постменопаузы сопровождается сравнительно скудными выделениями, множественными пустулами и папулами, которые считаются вторичным проявлением заболевания, а также трещинами в ягодичной и интерлабиальных складках.

Зуд в области вульвы также может быть вызван и чесоткой с атипичной локализацией. Для этого заболевания характерен интенсивный ночной зуд. Окончательный диагноз ставится при обнаружении чесоточных клещей и/или их яиц и фекалий в соскобах с помощью световой микроскопии.

Помимо развития инфекции существуют и другие как глубоко дерматологические, так и недерматологические причины вульварного зуда у женщин в постменопаузе: экзема, контактный дерматит, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, простой хронический лишай, недержание мочи, онкопатологии.

Красный плоский лишай – хронический воспалительный дерматоз, при котором могут поражаться кожа, ногтевые пластины и слизистые оболочки, включая половые органы. Поражение вульвы при данном заболевании достаточно распространено и наблюдается примерно в 51% случаев. Кроме этого, у 25% женщин, страдающих красным плоским лишаем с поражением слизистой оболочки полости рта, также наблюдается специфический вульвовагинит [6].

Вульвовагинальные высыпания при красном плоском лишае проявляются в виде плоских белесоватых бляшек и могут сопровождаться зудом, жжением, болью, диспареунией, посткоитальным кровотечением, нарушением целостности тканей вульвы и влагалищной архитектуры, иногда – желтоватыми выделениями из влагалища. Кроме этого, существуют эрозивная и гипертрофическая формы заболевания с локализацией на слизистых, которые наблюдаются относительно редко.

Простой хронический лишай (ограниченный нейродермит, лишай Видаля) представляет собой приобретенный сильно зудящий хронический дерматоз с ограниченными лихенифицированными очагами, которые возникают вследствие растирания и расчесывания визуально не измененной кожи. Локализация простого хронического лишая на вульве достаточно распространена и наблюдается примерно в 35% случаев при обращении женщин с жалобами на высыпания и зуд в области вульвы [7]. Причиной развития данного заболевания может быть мацерация вульвы в условиях повышенной температуры окружающей среды, из-за чрезмерного потоотделения, трения одежды, гигиенических прокладок, очень частого мытья с применением жестких моющих средств. Простой хронический лишай может также быть вторичным дерматозом у больных с кандидозом, папилломавирусной инфекцией, склероатрофическим лихеном.

Склероатрофический лишай представляет собой заболевание кожи и слизистых неуточненной природы, которое проявляется в виде белесых атрофических очагов в аногенитальной и перигенитальной областях. Отмечаются два пика заболеваемости склероатрофическим лихеном – у девочек в возрасте 6–7 лет и женщин старше 60 лет. Заболевание может протекать бессимптомно либо сопровождаться достаточно интенсивным зудом. Истончение слизистой оболочки в аногенитальной области и сухость способны приводить к болезненности, затруднять половой акт, мочеиспускание и дефекацию. При проведении биопсии кожи из атрофических очагов обнаруживаются гиперкератоз, атрофия эпидермиса, склероз дермы и активированные лимфоциты в дерме [8].

Ирритантные и аллергические дерматиты области вульвы встречаются довольно часто. Так, по данным K.Kügler и соавт., при обследовании 1168 пациентов с жалобами на зуд аногенитальной области аллергический дерматит подозревался примерно в 40% случаев, однако диагноз «аллергический дерматит» подтвердился у 24,6% пациентов и 11,8% – ирритантный дерматит. В остальных случаях имели место склеротические изменения и инфекции [9]. Чаще всего причиной аллергической реакции в аногенитальной области становится применение местных лекарственных

средств, тогда как, согласно литературным данным, ингредиенты туалетных принадлежностей, косметических и противозачаточных средств любого вида редко вызывают аллергический контактный дерматит [10, 11].

Вульварный зуд зачастую сопровождается присоединением вторичной инфекции, в частности бактериальной и микотической, что вызывает острые воспалительные реакции в данной области. В этих случаях предпочтение в терапии отдается комбинированным топическим средствам, в состав которых входят кортикостероид, антибиотик и антимикотик. Так как в постменопаузе наблюдается сухость кожных покровов, необходимо применение дополнительных увлажняющих средств. Этим свойством обладает новый на нашем рынке препарат Тетрадерм (компания «Вертекс»). В составе данного препарата 4 активных вещества: гентамицин, мометазона фураат, декспантенол, эконазол.

Гентамицин действует бактерицидно, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Мометазона фураат – синтетический глюкокортикостероид, оказывает местное противовоспалительное, противозудное и антиэкссудативное действие. Эконазол является синтетическим производным имидазола и оказывает противогрибковое и антибактериальное действие, тормозит биосинтез эргостерола, регулирующего проницаемость клеточной стенки микроорганизмов. Активен в отношении дерматофитов, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также некоторых грамположительных бактерий (стрептококки, стафилококки). Декспантенол, также известный как витамин B₅, стимулирует регенерацию кожи, нормализует клеточный метаболизм и увеличивает прочность коллагеновых волокон.

После снятия острого воспаления можно приступить к терапии основной причины зуда. Общими мерами в лечении зуда вульвы независимо от первоначальной причины являются исключение раздражающих факторов (пот, окклюзии и т.д.), соблюдение гигиены и использование хлоп-

чатобумажного белья. В качестве системной терапии возможно применение антигистаминных препаратов, седативных средств.

Зудящие заболевания вульвы оказывают огромное влияние на качество жизни. Однако, несмотря на достаточно широкую распространенность, зудящие поражения вульвы до сих пор плохо диагностируются и считаются междисциплинарной проблемой. В связи с этим зуд вульвы должен находиться в сфере внимания врачей разных специальностей для обеспечения своевременной, адекватной медицинской помощи и повышения качества жизни женщин в постменопаузальном периоде.

Литература/References

1. Sener AB, Kuscu E, Seckin NC et al. Postmenopausal vulvar pruritus-colposcopic diagnosis and treatment. J Pak ed Assoc 1995; 45 (12): 315–7.
2. Weichert GE. An approach to the treatment of anogenital pruritus. Dermatol Ther 2004; 17: 129–33.
3. Kingston A. The postmenopausal vulva. Obstet Gynaecol 2009; 11: 253–9.
4. Cauci S, Driussi S, de Santo D et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. J Clin Microbiol 2002; 40 (6): 2147–52.
5. Nwokolo NC, Boag FC. Chronic vaginal candidiasis. Management in the postmenopausal patient. Drugs Aging 2000; 16 (5): 335–9.
6. Lewis FM. Vulval lichen planus. BJ Dermatol 1998; 138 (4): 569–75.
7. O'Keefe RJ, Scurry JP, Dennerstein G et al. Audit of 114 non-neoplastic vulvar biopsies. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102 (10): 780–6.
8. William DJ, Timothy GB. Andrews' Diseases of the SKIN: Clinical Dermatology. USA: Saunders, Elsevier, 2006.
9. Kügler K, Brinkmeier T, Frosch PJ, Uter W. Anogenital dermatoses: allergic and irritative causative factors. Analysis of IVDK data and review of the literature J Dtsch Dermatol Ges 2005; 3 (12): 979–86.
10. Schmitulla J, Gefeller O, Schnuch A, Uter W. Risk factors of polysensitization to contact allergens. Br J Dermatol 2013; 169 (3): 611.
11. Vermaat H, Smienk F, Rustemeyer T, Derk P. Bruynzeel and Gudula Kirtschig. Anogenital allergic contact dermatitis, the role of spices and flavour allergy. Contact Dermatitis 2008; 59 (4): 233.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дворянкова Евгения Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ

Невозинская Зофия Анатольевна – канд. мед. наук, врач-дерматолог ГБУЗ МНПЦДК

Корсунская Ирина Марковна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. E-mail: marykor@bk.ru

Профилактика тромбоэмболий. Рациональный подход к ведению пациенток в послеоперационном периоде (обзор литературы)

Т.Ю.Пестрикова[✉], Е.А.Юрасова, И.В.Юрасов, Т.П.Князева, В.А.Ткаченко

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

[✉]typ50@rambler.ru

Проблемы профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболий являются актуальной клинической ситуацией. По данным ряда исследователей, наиболее часто тромбоз возникает после оперативных вмешательств. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одна из наиболее частых причин материнской смертности. В определенной степени этому способствует увеличение количества операций кесарева сечения, после которых риск тромбоэмболических осложнений в 10–15 раз выше. После гинекологических операций тромбоэмболические осложнения возникают у 19% прооперированных женщин, а массивная тромбоэмболия диагностируется в ходе аутопсии у 11,2% умерших в гинекологических стационарах. Венозные тромбоэмболии следует рассматривать как предотвратимую причину госпитальной летальности пациентов. При проведении тромбопрофилактики с помощью низкомолекулярных гепаринов показатели частоты тромбоэмболий многократно снижаются. Среди всех низкомолекулярных гепаринов, используемых для лечения и профилактики венозных тромбоэмболий и ТЭЛА, обращает на себя внимание бемипарин. Особенность бемипарина в том, что на сегодняшний день это единственный низкомолекулярный гепарин, который может быть использован для тромбопрофилактики как в до-, так и послеоперационном периоде. Рутинное использование низкомолекулярных гепаринов при ежедневных оперативных вмешательствах в гинекологической и акушерской практике позволит не только снизить летальность в стационарах у гинекологических больных, но и устранить случаи материнской смертности и случаи near miss от таких осложнений, как тромбоэмболии и ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболии, тромбоэмболия легочной артерии, низкомолекулярные гепарины, бемипарин.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. и др. Профилактика тромбоэмболий. Рациональный подход к ведению пациенток в послеоперационном периоде (обзор литературы). Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 53–56. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.53-56

Review

Prevention of thromboembolism. Rational approach of maintaining patients in the postoperative period (review)

T.Yu.Pestrikova[✉], E.A.Yurasova, I.V.Yurasov, T.P.Knyazeva, V.A.Tkachenko

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

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Problems of prevention and treatment of thromboses and thromboembolism are a relevant clinical situation. According to a number of researchers, most often thrombosis arises after surgeries. thromboembolism of a pulmonary artery (TEPA) – is one of the most frequent reasons of maternal mortality. To some extent it is promoted by increase the number of operations of Cesarean – section after which a risk of specific complications is 10–15 times higher. After gynecologic operations complications after TEPA arise at 19% of the operated women, and the massive thromboembolism is diagnosed during autopsy – for 11.2% of the dead in gynecologic hospitals. TEPA should consider as the preventable reason of hospital mortality of patients. When carrying out the prevention of TEPA, by means of low-molecular heparins, indicators of frequency of thromboembolism multiply decrease. Among all low-molecular heparins used for treatment and prevention of venous thromboembolism and TEPA attracts attention Bemiparin. The feature of a bemiparin is the only low-molecular heparin which can be used for the prevention of TEPA, both in to- and in the postoperative period. Usual use of low-molecular heparins at daily operations in obstetrics and gynecology will allow not only to reduce mortality in hospitals at gynecological patients, but also to eliminate cases of maternal mortality and cases of near – miss from such complications as thromboembolism and TEPA.

Key words: thromboembolism, thromboembolism of a pulmonary artery, low-molecular heparins, bemiparin.

For citation: Pestrikov T.Yu., Yurasov E.A., Yurasov I.V. et al. Prevention of thromboembolism. Rational approach of maintaining patients in the postoperative period (review). Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 53–56. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.53-56

Проблемы профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболий являются актуальной клинической ситуацией. По данным ряда исследователей, наиболее часто тромбоз возникает после оперативных вмешательств [1–3].

Эпидемиология тромбозов и тромбоэмболий в практике акушера-гинеколога

Тромбоз вен и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) во время беременности встречаются в 5–6 раз чаще, чем у небеременных женщин, а после родов – в 3–6 раз чаще, чем до родов. Частота тромбозов глубоких вен во время беременности составляет 0,42%, а в послеродовом периоде – 3,5%. В акушерской практике частота тромбоэмболических осложнений (ТЭО) варьирует от 0,09 до 0,7% на 1 тыс. рожденных детей [1, 2].

Осложнения течения беременности, родов и послеродового периода, венозные и тромбоэмболические осложнения создают реальную угрозу для здоровья матери и плода, ведут к увеличению материнской летальности и перинатальной смертности. В структуре материнской смертности летальность от венозных тромбозов составляет 2,8–9,2%. По данным ряда исследователей, во многих развитых странах в структуре материнской смертности эмболия легочной артерии занимает 1–2-е место среди причин смертности беременных и родильниц [1–3].

ТЭЛА – одна из наиболее частых причин материнской смертности. В определенной степени этому способствует увеличение количества операций кесарева сечения, после которых риск ТЭО в 10–15 раз выше. Материнская смертность от ТЭЛА составляет 0,1 на 10 тыс. родов и 1–1,6 – на

10 тыс. операций кесарева сечения. В России ТЭЛА в структуре материнской смертности составляет 6% (2016 г.) [1, 3, 4].

В оперативной гинекологии особо опасные проявления в виде тромбоэмболий встречаются от 0,5 до 6,4% случаев. После гинекологических операций ТЭО возникают у 19% прооперированных женщин, а массивная тромбоэмболия диагностируется в ходе аутопсии у 11,2% умерших в гинекологических стационарах. Среди гинекологических больных наиболее высокий риск возникновения ТЭО отмечается при гистерэктомии с придатками и без них, операции по поводу выпадения матки и при миомэктомии с удалением большого количества узлов. Риск возникновения ТЭО возрастает у больных с сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, нарушение жирового обмена [5–9].

Патофизиология тромбоза

Патофизиология тромбоза, согласно теории Р.Вирхова, включает три взаимосвязанных фактора: изменения в сосудистой стенке, изменения кровотока и свертываемости крови. Состояние повышенной свертываемости крови, гиперкоагуляция или предтромботическое состояние обусловлено рядом наследственных или приобретенных факторов риска [1, 2].

Факторы риска развития тромбозов

Основные причины развития тромба – избыточное количество тромбогенных факторов или недостаточность защитных механизмов. В образовании артериального тромба основную роль играют активация тромбоцитов и повреждение эндотелия (факторы развития атеросклероза), а в развитии венозного – гиперкоагуляция крови и стаз.

Артериальные тромбозы. К факторам риска при артериальном тромбогенезе относятся:

- хирургические операции и травма (операции на беременной матке, кесарево сечение, наложение акушерских щипцов);
- беременность и послеродовой период;
- осложненное течение беременности (артериальная гипертензия, преэклампсия, заболевания почек, ревматические пороки сердца, сердечная недостаточность, септические заболевания) [1, 2].

Венозные тромбозы. Факторы риска при венозном тромбогенезе включают наличие наследственных причин, к которым относятся дефицит антитромбина III (частота венозного тромбоза до 5%); дефицит протеина С (до 9%), дефицит протеина S (до 8%); резистентность к активированному протеину С (до 60%), гипергомоцистеинемия (до 19%); высокий уровень ингибиторов активаторов плазминогена; аномалии фибриногена, плазминогена, тромбомодулина. Эти аномалии обусловлены одним или множественными генными дефектами. Гомоцистеин – аминокислота, образующаяся из метионина. Соединение вызывает десквамацию эпителия, утолщение интимы и нарушение функции эндотелиоцитов (снижает экспрессию тромбомодулина, оксида азота, простациклина, гепарина и др.) [1, 2, 10, 11].

Немаловажное значение для венозного тромбогенеза играет стаз крови в результате длительной иммобилизации и госпитализации, а также ожирения, сердечной недостаточности, гиповолемии, полицитемии, беременности, варикозного расширения вен.

Процессам активация свертывания крови способствуют:

- хирургическая операция (более 30 мин);
- беременность и послеродовой период;
- состояния, сопровождающиеся хронической, подострой или острой формой синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: отслойка плаценты, преэклампсия, послеродовые септические осложнения, злокачественные новообразования, антифосфолипидный синдром, длительный прием перо-

ральных контрацептивов, эстрогенотерапия (подавление лактации в послеродовом периоде).

К развитию венозных тромбозов предрасполагают нарушения функции тромбоцитов: тромбоцитоз, миелопролиферативные заболевания, геморрагический васкулит. К другим факторам, способствующим данному процессу, следует отнести возраст женщины старше 35 лет, гиперфибриногемию, высокий уровень тромбопластина [1, 2, 12].

Этиология и патогенез тромбоза легочной артерии

Венозные тромбозы и связанные с ними ТЭЛА являются жизнеопасными состояниями у лиц, перенесших операционные вмешательства, и при иных состояниях, приводящих к неподвижности. На фоне общего снижения операционной летальности они становятся доминирующими послеоперационными осложнениями. На их долю приходится в среднем 35% таких осложнений, в исходе приводящих к потере трудоспособности и смерти [1, 12, 13].

Клиническое течение тромбоза легочной артерии зависит от места попадания тромба или эмбола в основную ствол артерии или в мелкие ее разветвления. При закупорке основного ствола легочной артерии, как правило, наступает внезапная смерть [2, 12].

ТЭЛА предшествует тромбообразование в венах большого круга кровообращения или правых полостях сердца. ТЭЛА чаще всего наблюдается у больных с сердечной недостаточностью, при ревмокардите, бактериальном эндокардите, сепсисе, после профузного кровотечения, при использовании пероральных контрацептивов. По данным разных исследователей, источником ТЭЛА в 75–95% случаев являются тромбы из системы нижней полой вены (преимущественно илеофemorального сегмента), в 25–65% – тромбы из правого предсердия или желудочка, в 0,5–2% – тромбы из системы верхней полой вены [1, 12].

Основные патогенетические факторы, формирующие клинические проявления ТЭЛА, – нарушения местной гемодинамики в легких, а также гипертензия в малом круге кровообращения, которая приводит к развитию острого легочного сердца [1, 12].

К ведущим факторам тромбообразования относятся: нарушения кровотока в виде стаза, изменение свертываемости крови в сторону гиперкоагуляции, повреждения сосудистой стенки, ее эндотелия. Во время беременности, особенно в III триместре, скорость тока крови в венах нижних конечностей снижается наполовину с одновременным повышением венозного давления на 10 см вод. ст. (0,98 кПа). В местах замедления кровотока, вихреобразных движений образуются наложения фибриновых масс различной давности [1, 12, 14].

При замедлении кровотока в краевую зону выходит большое количество форменных элементов, особенно тромбоцитов, осаждающихся на сосудистой стенке под действием поверхностно-активных сил притяжения между сосудистой стенкой и форменными элементами крови [2, 12, 14].

Во время беременности, особенно осложненной преэклампсией, крупным плодом, при наличии варикозного расширения вен нижних конечностей всегда имеет место ускорение процессов свертывания крови [2, 12, 14].

Сущность тромбоза заключается в необратимой денатурации форменных элементов крови и фибриногена. Вначале происходят склеивание и распад тромбоцитов, а затем собственно коагуляция крови с выпадением нитей фибрина и вкрапление в них форменных элементов. Внезапная окклюзия сосуда, сопровождающаяся местной рефлекторной вазоконстрикцией, может распространяться и на артерии всего малого круга кровообращения [12, 14].

Профилактика тромбоэмболий – снижение послеоперационных осложнений

Венозные тромбоэмболии следует рассматривать как предотвратимую причину госпитальной летальности пациентов.

При проведении тромбопрофилактики показатели частоты тромбоэмболий многократно снижаются. В связи с этим профилактика венозных тромбозов и ТЭЛА, своевременное начало их лечения представляются актуальными задачами, направленными на снижение госпитальной смертности [12, 15].

В клинической практике профилактику ТЭО проводят с помощью антикоагулянтных лекарственных средств. Антикоагулянты включают неоднородные по своим фармакологическим характеристикам препараты. К ним относятся нефракционированные гепарины (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), а также ингибиторы фактора Ха и прямые ингибиторы тромбина, применяемые в терапии гепарининдуцированной тромбоцитопении. Применение указанной группы препаратов в целом позволяет добиться удовлетворительного результата, в связи с чем они включены во все современные клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов и ТЭЛА. При этом предпочтение отдают НМГ по сравнению с НФГ. Это обусловлено тем, что антитромботическая активность гепарина широко варьирует в зависимости от врожденных и приобретенных особенностей синтеза антитромбина III и, соответственно, трудно предсказуема, что требует постоянного индивидуального лабораторного контроля показателей коагуляции. В 1–3% случаев на фоне введения гепарина развивается иммунная тромбоцитопения с последующим тромбозом. Группа НМГ (с молекулярной массой менее 6 кД), таких как бемипарин, дальтепарин, надропарин, эноксапарин, обладает несколько иным механизмом действия, основанным на ингибировании активности фактора Ха. В значительно меньшей степени препараты указанной группы влияют на активность тромбина, фактора Па, а также незначительно связываются с белками плазмы и клетками эндотелия. К преимуществам НМГ относится меньшая вероятность развития тромбоцитопении. Эти свойства выражаются в стабильном антитромботическом эффекте и низком риске геморрагических осложнений, отсутствии необходимости в частом лабораторном мониторинге по сравнению с НФГ [15–19].

Среди всех НМГ, используемых для лечения и профилактики венозных тромбозов и ТЭЛА, обращает на себя внимание бемипарин (Цибор®). Это НМГ II поколения, имеющий самую низкую молекулярную массу – 3000–4200 дальтон (в среднем 3600 дальтон). По сравнению с молекулами эноксапарина, надропарина, дальтепарина у бемипарина – самый продолжительный период полувыведения, составляющий более 5 ч. Бемипарин действует как антифактор к факторам свертывания Ха и Па в соотношении 8:1, что обеспечивает высокий антитромботический эффект и низкий риск геморрагий [15, 20]. Результаты нескольких многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований, проведенных в странах Европы и США, продемонстрировали высокую эффективность и высокий профиль безопасности препарата, которые выражались снижением количества случаев тромбоза глубоких вен и ТЭЛА у хирургических, онкологических и ортопедических больных по сравнению с другими НМГ или НФГ.

Особенность бемипарина в том, что на сегодняшний день он единственный НМГ, который может быть использован для тромбопрофилактики как в до-, так и послеоперационном периоде (с введением первой дозы через 6 ч после операции). В европейских исследованиях показано фармакоэкономическое преимущество бемипарина по сравнению с эноксапарином для профилактики венозных тромбозов при ортопедических вмешательствах на коленных суставах, а также по сравнению с оральными антикоагулянтами и НФГ при лечении глубоких венозных тромбозов [15, 21–23].

Сравнительные проспективные исследования, выполненные рядом авторов, доказали эффективность использования бемипарина при разных видах хирургических вмешательств [24–27]. Кроме того, показаны преимущества в увеличении качества жизни у больных, получавших бемипарин [21].

Принимая во внимание работы, в которых показано недостаточное следование принятым рекомендациям по профилактике тромбоэмболий в хирургической практике [23, 28, 29], можно предполагать, что стратегия профилактики венозных тромбозов и эмболий с использованием бемипарина с учетом его клинических и фармакоэкономических характеристик способна улучшить ситуацию.

Ряд исследователей отмечают наличие двойного эффекта при использовании бемипарина: снижение числа клинически значимых и фатальных ТЭО и сохранение бюджетных средств [15].

Показаниями к применению бемипарина являются:

- профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах;
- профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства);
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа [30].

Доза бемипарина зависит от степени тромбоэмболического риска у пациента. При низкой степени риска развития тромбоэмболии вен препарат вводят пациенту по следующей схеме:

- в день хирургической операции подкожно инъекцию в дозе 2500 МЕ за 2 ч до операции или через 6 ч после ее окончания;
- в последующие дни в течение периода риска возникновения тромбоэмболии (7–10 дней) каждые 24 ч вводят по 2500 МЕ.

При высокой степени риска доза и последующие введения бемипарина увеличиваются до 3500 МЕ.

В связи с отсутствием достоверных клинических данных, подтверждающих безопасность применения препарата при беременности, применять Цибор® 3500 при беременности следует только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому при необходимости применения Цибора 3500 в период лактации грудное вскармливание на период приема препарата следует прекратить [30].

Таким образом, анализ представленных литературных источников показал, что применение НМГ, в том числе препарата Цибор®, является неотъемлемой частью профилактики ТЭО, ТЭЛА, особенно у пациенток в послеоперационном периоде при операции кесарева сечения и гинекологических операциях. Рутинное использование НМГ при ежедневных оперативных вмешательствах в гинекологической и акушерской практике позволит не только снизить летальность в стационарах у гинекологических больных, но и устранить случаи материнской смертности и случаи near miss от таких осложнений, как ТЭО, ТЭЛА.

Литература/References

1. Неотложные состояния в акушерстве. Рук-во для врачей. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих, И.И.Баранова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Neotlozhnye sostoyaniya v akusherstve. Ruk-vo dlya vrachej. Pod red. V.N.Serova, G.T.Suhikh, I.I.Baranova i dr. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
2. Акушерство. Национальное рук-во. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, В.Е.Радзинского. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Akusherstvo. Nacionalnoe ruk-vo. Pod red. G.M.Savelevoy, G.T.Suhikh, V.N.Serova, V.E.Radzinskogo. Izd. 2-e, pere-rab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
3. Причины и резервы снижения материнской смертности на современном этапе. Рук-во для врачей. Изд. 2-е, доп. Под ред. А.П.Милованова, И.О.Буштыревой. М.: МДВ, 2014. /

- Prichiny i rezervy snizheniya materinskoj smertnosti na sovremennom etape. Ruk-vo dlya vrachej. Izd. 2-e, dop. Pod red. A.P.Milovanova, I.O.Bushtyrevoy. M.: MDV, 2014. [in Russian]
4. Пестрикова Т.Ю. Мониторирование основных показателей работы акушерско-гинекологической службы Дальневосточного Федерального округа в 2017 г. Сб.: Новые технологии в акушерстве и гинекологии. Хабаровск: Изд-во ДГМУ, 2018; с. 10–52. / Pestrikova T.Yu. Monitoring osnovnykh pokazatelej raboty akusherско-ginekologicheskoy sluzhby Dalnevostochnogo Federal'nogo okruga v 2017 g. Sb.: Novye tehnologii v akusherstve i ginekologii. Habarovsk: Izd-vo DGMU, 2018; с. 10–52. [in Russian]
5. Рагимова Р.И. Комплексная профилактика ранних тромбоэмболических осложнений с использованием перфторуглеродных соединений у больных после гинекологических операций. Сопр. проблемы науки и образования. 2016; 2: 165. / Ragimova R.I. Kompleksnaya profilaktika rannih tromboembolicheskikh oslozhenij s ispol'zovaniem perftoruglerodnykh soedinenij u bolnyh posle ginekologicheskikh operacij. Sovr. problemy nauki i obrazovaniya. 2016; 2: 165. [in Russian]
6. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2276–315.
7. Chapman NH, Brighton T, Harris MF et al. Venous thromboembolism – management in general practice. Aust Fam Physician 2009; 38 (1–2): 36–40.
8. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007; 98 (4): 756–64.
9. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371 (9610): 387–94.
10. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Ed.). Chest 2008; 133: 381–453.
11. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Ed.). Chest 2012; 141: 419–94.
12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук-во для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. / Makacariya A.D., Bicadze V.O., Akinshina S.V. Trombozy i tromboembolii v akusherско-ginekologicheskoy praktike. Molekulyarno-geneticheskie mehanizmy i strategiya profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhenij: Ruk-vo dlya vrachej. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2007. [in Russian]
13. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. J Thrombos Thrombol 2006; 21: 23–9.
14. Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г., Дробинская А.Н. Наследственные и приобретенные тромбофилические состояния в акушерско-гинекологической практике. Клинические аспекты, диагностика, тактика ведения, подходы к терапии. Рук-во для врачей. Новосибирск: Сова, 2011. / Serov V.N., Pasman N.M., Sturov V.G., Drobinskaya A.N. Nasledstvennye i priobretennye trombofilicheskie sostoyaniya v akusherско-ginekologicheskoy praktike. Klinicheskie aspekty, diagnostika, taktika vedeniya, podhody k terapii. Ruk-vo dlya vrachej. Novosibirsk: Sov, 2011. [in Russian]
15. Рязанов В.В., Горюхова С.Г. Клинико-экономический анализ применения низкомолекулярных гепаринов в рутинной клинической практике. Трудный пациент. 2012; 10 (6): 12–5. / Ryzanov V.V., Gorohova S.G. Kliniko-ekonomicheskij analiz primeneniya nizkomolekulyarnykh geparinov v rutinnoj klinicheskoy praktike. Tрудnyj pacient. 2012; 10 (6): 12–5. [in Russian]
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Prevention and Management of Venous Thromboembolism, A National Clinical Guideline, 2010.
17. Abad JL, Gomez-Outes A, Martinez-Gonzalez J, Rocha E. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery. Arch Orthop Trauma Surg 2007; 127 (8): 665–70.
18. Vavken P, Lunzer A, Grohs JG. A prospective cohort study on the effectiveness of 3500 IU versus 5000 IU bemparin in the prophylaxis of postoperative thrombotic events in obese patients undergoing orthopedic surgery. Wien Klin Wochenschr 2009; 121 (13–14): 454–8.
19. Rodriguez-Manas L, Gomez-Huelgas R, Veiga-Fernandez F et al. Thromboprophylaxis with the low-molecular-weight heparin bemparin sodium in elderly medical patients in usual clinical practice: the ANCIANOS study. Clin Drug Invest 2010; 30 (5): 337–45.
20. Planes A. Review on bemparin sodium – a new second generation low-molecular-weight heparin and its applications in venous thromboembolism. Expert Opin Pharmacother 2003; 4: 1551–61.
21. Abad Rico JL, Lozano Sánchez FS, Rocha E. Clinical experience with bemparin. Drugs 2010; 70 (Suppl. 2): 25–33.
22. Gómez-Outes A, Rocha E, Martínez-González J, Kakkar W. Cost effectiveness of bemparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. Pharmacoeconomics 2006; 24 (1): 81–92.
23. Kahn SR, Parjau A, Geerts W et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. Thromb Res 2007; 119 (2): 145–55.
24. Abad JL, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Rocha E. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemparin, first dose administered 6h after knee or hip replacement surgery. Arch Orthop Trauma Surg 2007; 127 (8): 665–70.
25. Kakkar W, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P. Extended prophylaxis with bemparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBE-SURE randomized study. J Thromb Haemost 2010; 8 (6): 1223–9.
26. Constans M, Santamaría A, Mateo J et al. Low-molecular-weight heparin as bridging therapy during interruption of oral anticoagulation in patients undergoing colonoscopy or gastroscopy. Int J Clin Pract 2007; 61: 212–7.
27. Lecumberri R, Rosario E, Pachó J, Rocha E. Fixed-dose low-molecular-weight heparin, bemparin, in the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with transient risk factors in standard clinical practice: the FLEBUS study. J Thromb Haemost 2006; 4: 2504–8.
28. Amin A, Stelmowski S, Lin J, Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? J Thromb Haemost 2007; 5 (8): 1610–6.
29. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371 (9610): 387–94.
30. Инструкция по применению препарата Цибор. <http://medside.ru/tsibor/> / Instrukciya po primeniyu preparata Cybor. <http://medside.ru/tsibor/> [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru.

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

Князева Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: k_t_2002@mail.ru

Ткаченко Виктория Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: ya.vik.tka@icloud.com

Эндометриоз послеоперационного рубца (клинический случай)

И.С.Захаров^{✉1}, В.Г.Мозес¹, С.И.Елгина¹, Е.В.Рудаева¹, А.Ю.Беглова¹, Т.Н.Демьянова², Г.Х.Додонова²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а;

²ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А.Подгорбунского». 650029, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22

[✉]isza@mail.ru

Эндометриоз послеоперационного рубца (ЭПР) представляет собой достаточно редкую патологию, частота которой находится в пределах 0,42–4,0% в общей структуре эндометриозной болезни. Ключевую роль в патогенезе ЭПР играет распространение ткани эндометрия в участок операционной раны во время проведения хирургического вмешательства, при котором происходит вскрытие полости матки. Зачастую диагностика ЭПР сопряжена с определенными трудностями. Данная патология может скрываться под «маской» грыжи послеоперационного рубца, воспалительного инфильтрата, а правильный диагноз формируется лишь после хирургического удаления возникшего патологического участка. В представленной статье приводится описание клинического случая экстрагенитального эндометриоза у женщины, которая ранее перенесла операцию кесарева сечения. Заслуживает внимания тот факт, что с момента проведения оперативного родоразрешения до ярких клинических проявлений ЭПР прошло около 8 лет. Учитывая особенности патологического образования, эндометриозный очаг был удален. Последующее патолого-гистологическое исследование подтвердило наличие эндометриозной ткани в макропрепарате.

Ключевые слова: эндометриоз послеоперационного рубца, клинический случай.

Для цитирования: Захаров И.С., Мозес В.Г., Елгина С.И. и др. Эндометриоз послеоперационного рубца (клинический случай). Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 57–59. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.57-59

Case reports

Endometriosis of the postoperative scar (clinical case)

I.S.Zaharov^{✉1}, V.G.Mozes¹, S.I.Elgina¹, E.V.Rudaeva¹, A.Yu.Beglova¹, T.N.Demyanova², G.Kh.Dodonova²

¹Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a;

²M.A.Podgorbunsky Regional Clinical Hospital Ambulance. 650000, Russian Federation, Kemerovo, ul. Nikolaia Ostrovskogo, d. 22

[✉]isza@mail.ru

Abstract

Endometriosis of postoperative scar is a fairly rare pathology, the frequency of which, according to various authors, ranges from 0.42 to 4.0% in the overall structure of endometriosis. The leading role in the pathogenetic concept of endometriosis of postoperative scar is the transfer of endometrial tissue to the site of the surgical wound during the surgical intervention associated with the opening of the uterus. Often, the diagnosis of endometriosis of postoperative scar has certain difficulties. The presented article describes the clinical case of extragenital endometriosis in a woman who previously had a caesarean section. It is worth noting that about 8 years have passed since the operation to clinical manifestations of endometriosis of the postoperative scar. Taking into account the peculiarities of pathological formation, the endometriotic focus was removed. A subsequent pathological-histological study confirmed the presence of endometrioid tissue in the macro preparation.

Key words: endometriosis of the postoperative scar, clinical case.

For citation: Zaharov I.S., Mozes V.G., Elgina S.I. et al. Endometriosis of the postoperative scar (clinical case). Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 57–59. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.57-59

Эндометриозная болезнь является патологией, распространенность которой у женщин репродуктивного возраста находится в пределах 5–59% [1–3]. Кроме того, в литературе имеются публикации, описывающие течение в эндометриозного процесса у пациенток в постменопаузальном периоде [4–7]. В основном эндометриозная болезнь представлена генитальными формами, в то время как экстрагенитальная локализация встречается реже. В связи с увеличением частоты родоразрешения путем операции кесарева сечения представляют интерес случаи эндометриоза послеоперационных рубцов (ЭПР).

Частота возникновения ЭПР, по данным разных авторов, составляет 0,42–4,0% в общей структуре эндометриозной болезни. При этом публикации, касающиеся проблемы ЭПР, как в зарубежной, так и в отечественной литературе немногочисленны [8–11].

Ключевую роль в патогенезе ЭПР играет процесс заноса ткани эндометрия в участок операционной раны во время проведения хирургического вмешательства при вскрытии матки [12]. При этом важное значение имеет ятрогенный фактор – занос ткани в атипичное место инструментарием и руками хирурга. Ряд авторов не исключают возможность

гематогенного и лимфогенного распространения ткани эндометрия в область послеоперационного шва.

По данным литературы, возраст пациенток с ЭПР, как правило, находится в интервале 30–40 лет [13]. Обычные клинические проявления данной патологии манифестируют в среднем через 3–4 года после проведенного оперативного вмешательства. В то же время I.Djaković (2017 г.) описал случай ЭПР, который был диагностирован спустя 11 лет после выполненного кесарева сечения [14].

Среди симптомов преобладают периодические боли в области послеоперационного рубца. В ряде случаев отмечаются выделения кровянистого либо темно-коричневого цвета из области образования в период менструальных выделений. При этом характер болей может быть различным, и очень важно, что после окончания менструации болевой синдром нередко купируется самостоятельно. В литературе описаны узловые конгломераты эндометриозных очагов в области послеоперационных рубцов, размеры которых иногда достигают 8 см. Анатомически эндометриозные образования локализируются в толще брюшной стенки на различной глубине и обычно имеют достаточно четкие границы.

Рис. 1. Очаг эндометриоза, извлеченный во время операции.**Рис. 2. Макропрепарат.**

Несмотря на достаточно яркую клиническую картину, нередко диагностика ЭПР имеет определенные трудности. В ряде случаев ЭПР скрывается под «маской» грыжи послеоперационного рубца, воспалительного инфильтрата, а правильный диагноз формируется лишь после хирургического удаления возникшего патологического очага.

Учитывая научно-практическую значимость и малую освещенность в литературе, проблема ЭПР является актуальной. В связи с этим ниже представлен клинический случай данной патологии.

Клинический случай

Пациентка Н., 34 года, обратилась в гинекологическое отделение с жалобами на наличие объемного образования в области послеоперационного рубца. В указанной области

в период менструаций отмечаются болевые ощущения. В 2009 г. проведено оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения.

При объективном осмотре: на передней брюшной стенке имеется послеоперационный рубец, расположенный в поперечном направлении; в левой части рубца пальпируется плотное образование, подвижное, размером 5×6 см, при пальпации незначительно болезненное.

Учитывая наличие объемного образования в области послеоперационного рубца, было проведено оперативное удаление патологического участка. В процессе операции иссечена левая часть послеоперационного рубца на протяжении 8 см. Интраоперационно обнаружено плотное образование размером 3×4 см, округлой формы, спаянное с окружающими тканями, в том числе с левой прямой мышцей живота. Патологический участок иссечен в пределах здоровых тканей от левого края прямой мышцы живота до предбрюшинной клетчатки. Затем выполнено послойное ушивание раны (рис. 1).

Макропрепарат был представлен опухолевидным образованием плотной консистенции – отправлен на гистологическое исследование (рис. 2).

После выполнения операции был сформулирован диагноз ЭПР.

Течение послеоперационного периода носило правильный характер. Заживление раны произошло первичным натяжением. Женщина в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара для амбулаторного наблюдения. При динамическом осмотре данных рецидивирования эндометриозного процесса не выявлено.

При выполнении патолого-гистологического исследования диагноз эндометриоза был подтвержден.

Заключение

Несмотря на то что ЭПР является достаточно редкой патологией, необходимо учитывать высокий риск формирования данного осложнения при проведении операций, сопровождающихся вскрытием полости матки. Механизм распространения ткани эндометрия носит не только гематогенный и лимфогенный характер, но и может быть связан с ятрогенным заносом ткани эндометрия за пределы матки инструментарием и руками хирурга. Обращают на себя внимание определенные трудности в своевременной диагностике ЭПР, так как клиническая картина данной патологии может быть сходна с другими послеоперационными осложнениями, такими как грыжа послеоперационного рубца, воспалительный инфильтрат и др. В случае выявления ЭПР целесообразно использовать хирургическое удаление патологического участка, при этом обычно вероятность рецидивов невысока.

Литература/References

1. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014; 29 (3): 400–12.
2. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. Hum Reprod 2012; 27 (12): 3412–6.
3. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Гаврилов М.В. и др. Современные возможности лечения эндометриозных кист яичников. Гинекология. 2017; 19 (1): 42–5. / Lapina I.A., Dobrohotova Yu.E., Gavrilov M.V. i dr. Sovremennye vozmozhnosti lecheniya endometrioidnykh kist yaichnikov. Ginekologiya. 2017; 19 (1): 42–5. [in Russian]
4. Klenov VE, Potretzke TA, Sehn JK, Thaker PH. Postmenopausal Invasive Endometriosis Requiring Suprlevator Pelvic Exenteration. Obstet Gynecol 2015; 126 (6): 1215–8.
5. Inceboz U. Endometriosis after menopause. Womens Health (Lond) 2015; 11 (5): 711–5.
6. Izuishi K, Sano T, Shiota A et al. Small bowel obstruction caused by endometriosis in a postmenopausal woman. Asian J Endosc Surg 2015; 8 (2): 205–8.
7. Захаров И.С., Петрич Л.Н., Демьянова Т.Н. и др. Эндометриоз в постменопаузальном периоде (клинический случай). Гинекология. 2017; 19 (3): 81–3. / Zaharov I.S., Petrich L.N., Demyanova T.N. i dr. Endometrio v postmenopauzalnom periode (klinicheskij sluchaj). Ginekologiya. 2017; 19 (3): 81–3. [in Russian]

8. Francica G. Reliable clinical and sonographic findings in the diagnosis of abdominal wall endometriosis near cesarean section scar. *World J Radiol* 2012; 4 (4): 135–40.
9. Ozel L, Sagiroglu J, Unal A et al. Abdominal wall endometriosis in the cesarean section surgical scar: a potential diagnostic pitfall. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38 (3): 526–30.
10. Мишина А.Е., Гладун С.Е., Заставницкий Г.М., Мишин И.В. Эндометриоз послеоперационного рубца. *Новости хирургии*. 2013; 21 (3): 116–9. / Mishina A.E., Gladun S.E., Zastavnickij G.M., Mishin I.V. Endometriozi posleoperacionnogo rubca. *Novosti hirurgii*. 2013; 21 (3): 116–9. [in Russian]
11. Aytas HO, Aytas PC, Parlakgumus HA. Scar endometriosis is a gynecological complication that general surgeons have to deal with. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42 (3): 292–4.
12. Петухов А.А., Флоренсов В.В., Рудая В.В. Эндометриоз послеоперационного рубца. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН*. 2016; 108 (2): 20–4. / Petuhov A.A., Florensov V.V., Rudaya V.V. Endometriozi posleoperacionnogo rubca. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2016; 108 (2): 20–4. [in Russian]
13. Печеникова В.А., Костючек Д.Ф. Экстрагенитальный эндометриоз: клинико-морфологический и иммуногистохимический анализ 45 наблюдений различной органной локализации. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2010; LIX (2): 69–77. / Pechenikova V.A., Kostyuchek D.F. Ekstragenitalnyj endometriozi: kliniko-morfologicheskij i immunogistohimicheskij analiz 45 nablyudenij razlichnoj organnoj lokalizacii. *Zhurn. akusherstva i zhenskih boleznej*. 2010; LIX (2): 69–77. [in Russian]
14. Djaković I, Vuković A, Bolanča I et al. Abdominal Wall Endometriosis Eleven Years After Cesarean Section: Case Report. *Acta Clin Croat* 2017; 56 (1): 162–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Мозес Вадим Гельевич – д-р мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ

Елгина Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ

Рудаева Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ

Беглова Анжелика Юрьевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ

Демьянова Тамара Николаевна – зав. отд-ния гинекологии ГАУЗ «ОКБСМП им. М.А.Подгорбунского»

Додонова Гульнара Хайрулловна – врач отд-ния гинекологии ГАУЗ «ОКБСМП им. М.А.Подгорбунского»

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.60-65

Немедикаментозная регуляция менструального цикла у девушек-подростков

И.А.Аполихина^{✉1}, Н.В.Болотова², Ю.М.Райгородский³, С.В.Тимофеева², Т.А.Басова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112;

³ООО «ТРИМА». 410033, Россия, Саратов, ул. Панфилова, д. 1

✉apolikhina@inbox.ru

Цель исследования – обоснование применения сочетанной методики транскраниальной магнитотерапии (ТкМТ) и электростимуляции (ТЭС) для нормализации менструального цикла у девушек-подростков с первичной олигоменореей (ПОМ).

Материал и методы. Обследованы 129 девушек-подростков в возрасте 16–18 лет. Из них основную группу составили девушки с ПОМ. Контрольную группу составили девушки с регулярным менструальным циклом. Пациентки основной группы получали ТкМТ в сочетании с ТЭС-терапией. Оценка эффективности предлагаемой терапии проводилась через 6 и 12 мес после начала лечения.

Результаты. Использование транскраниальных методик (ТкМТ+ТЭС) и местной магнитотерапии по брюшно-крестцовой методике у ряда пациенток с выраженным нарушением маточной перфузии дало возможность приблизить в той или иной степени практически все анализируемые показатели к значениям контрольной группы (норма).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют эффективное и безопасное применение ТкМТ в сочетании с ТЭС у девушек-подростков с ПОМ.

Ключевые слова: девушки-подростки, менструальный цикл, транскраниальная физиотерапия.

Для цитирования: Аполихина И.А., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М. и др. Немедикаментозная регуляция менструального цикла у девушек-подростков. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 60–65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.60-65

Article

Non-pharmacological regulation of the menstrual cycle in adolescent girls

I.A.Apolikhina^{✉1}, N.V.Bolotova², Yu.M.Raygorodskiy³, S.V.Timofeeva², T.A.Basova²

¹V.I.Kulakov National Medical 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;

²V.I.Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112;

³TRIMA. 410033, Russian Federation, Saratov, ul. Panfilova, d. 1

✉apolikhina@inbox.ru

Abstract

Objective – to provide rationale for combined use of transcranial magnet therapy (TcMT) and electrical stimulation (TES) for menstrual cycle normalization in female adolescents with primary oligomenorrhea (POM).

Materials and methods. We examined 129 female adolescents aged 16–18 years. The study group included girls with POM, the control group – girls with regular menstrual cycle. Patients in study group underwent TcMT combined with TES therapy. Therapy effectiveness assessment was conducted 6 and 12 months after the treatment start.

Results. The use of transcranial methods (TcMT+TES) and local abdominal-sacral magnet therapy in patients with prominent dysfunction of uterine circulation allowed to bring most of the analyzed characteristics to a greater or lesser extent closer to those of control group (normal).

Conclusion. The obtained results demonstrate effectiveness and safety of TcMT combined with TES use in female adolescents with POM.

Key words: adolescent girls, menstrual cycle, transcranial physiotherapy.

For citation: Apolikhina I.A., Bolotova N.V., Raygorodskiy Yu.M. et al. Non-pharmacological regulation of the menstrual cycle in adolescent girls. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 60–65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.60-65

Нарушение менструального цикла в периоде полового созревания является внешним признаком начального звена патологического процесса, определяющего несостоятельность репродуктивной системы в детородном возрасте [1, 2].

Частота нарушений менструальной функции как основного клинического проявления патологических изменений пубертата у пациенток подросткового возраста неуклонно растет. Так, за период с 2010 по 2015 г. частота нарушений менструального цикла у девочек в возрасте 15–17 лет увеличилась в 1,4 раза [3].

Период становления менструальной функции связан с процессом созревания гипоталамических структур головного мозга и в норме завершается к 14–16 годам [4].

Неблагоприятные факторы внешней среды, нерациональное несбалансированное питание, стрессовые нагрузки (пубертатный период сам по себе стресс для подростка) приводят к дефициту важных для организма веществ, замедляют метаболизм в тканях, созревание и функционирование таких чувствительных в этом возрасте систем, как нейроэндокринная. Нарушается работа гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

В настоящее время основу лечения данных нарушений составляют гормональные методы и, в частности, комбинированные оральные контрацептивы [4]. Однако в период формирования менструальной функции под их влиянием могут развиваться гиперторможение гонадотропной

функции гипофиза, тромбозомболия [5, 6], возникать дефекты свертывающей системы крови [7].

Существует две полярные точки зрения относительно тактики ведения женщин с жалобами на нарушение ритма менструаций. Одна из них признает нерегулярный менструальный цикл вариантом нормы, если при обследовании не выявлено какого-то заболевания, и предпочитает выжидательную тактику. Другая – расценивает любые отклонения от нормы как повод для терапии. Истина, как обычно, находится между ними, и безопасный вариант лечения может заключаться в использовании немедикаментозной терапии. В качестве такой терапии привлекаемым является ряд физиотерапевтических методик, в частности транскраниальная магнитотерапия (ТкМТ) и электростимуляция (ТЭС) [8]. Они позволяют обеспечить патогенетический подход в лечении и рассчитывать на ускорение созревания нормальных взаимоотношений в цепи гипоталамус–гипофиз–яичники.

Обе эти методики доказали свою эффективность при лечении ряда нейроэндокринных заболеваний у детей [8, 9], а также адаптационных и вегетативных расстройств [10] за счет повышения защитных резервов организма и нормализации его гомеостаза.

Целью работы является обоснование применения сочетанной методики ТкМТ и ТЭС для нормализации менструального цикла у девушек-подростков с первичной олигоменореей (ПОМ).

Материал и методы

Обследованы 129 девушек-подростков в возрасте 16–18 лет. Из них основную группу ($n=84$, средний возраст $16,7\pm0,44$ года) составили девушки с ПОМ. Контрольную группу составили 45 девушек (средний возраст $16,5\pm0,38$ года) – практически здоровых (I группа здоровья – приказ Минздрава России №572 от 12.11.2012) с регулярным менструальным циклом.

Для включения в основную группу соблюдались следующие условия: временной промежуток после начала менархе – не менее 1 года для девушек с ПОМ, индекс массы тела (ИМТ) для всех девушек основной группы – $18\text{--}25\text{ кг/м}^2$, отсутствие половых контактов (virgo).

Критерии исключения: лечение гормональными препаратами не менее чем за 6 мес до начала исследования. Наличие органической патологии половых органов и гипоталамо-гипофизарной системы, наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы, врожденной дисфункции коры надпочечников, гипоталамо-гипофизарной и яичниковой недостаточности на фоне хромосомных и генных нарушений, а также тяжелых соматических и эндокринных заболеваний, конституциональной задержки полового развития. В исследование не включались девушки с выявленной инсулинорезистентностью.

В ходе обследования девушек проводили сбор и анализ анамнестических данных об особенностях течения беременности матерей. Общеклиническое и лабораторное обследование в группах сочетали с определением гормонального профиля – лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона методами иммуноферментного и радиоиммунного анализа. Для гормонального тестирования использовались наборы РИО-ТА-ПГ, ИБОХ (Беларусь), FSH IRMA, LH IRMA, PROLACTIN IRMA (Чехия). Оценивался уровень кортизола как антистрессового гормона.

Кроме того, всем пациенткам для оценки биоэлектrogenеза головного мозга проводили электроэнцефалографию (ЭЭГ). Выясняли характер α -ритма, его амплитудные и частотные параметры, соотношение θ - и β -волн в лобных, теменных, височных и затылочных отведениях (Энцефалон-131-01).

Состояние вегетативной нервной системы (ВНС) оценивали с помощью показателей ритмокардиографии (РКГ)

по Р.М.Баевскому [11]; исходный вегетативный тонус – по индексу напряжения (ИН) в горизонтальном положении, вегетативную реактивность (ВР) – по соотношению ИН в вертикальном положении к ИН в горизонтальном положении, устойчивость регуляции – по коэффициенту вариации, активность подкорковых нервных центров (АПНЦ) – по амплитуде дыхательных волн в горизонтальном положении. Оценивали общую мощность спектра и ее составляющих, низкочастотных (НЧ), очень низкочастотных (ОНЧ) и высокочастотных (ВЧ). Это позволяло судить об адаптационных резервах организма [12].

РКГ осуществляли на цифровом кардиографе VDS-201. Регистрировали 300 последовательных кардиоциклов в положении лежа и 100 – при ортостатической пробе.

Для оценки эффективности предлагаемой терапии, а также с учетом вазоактивного действия магнитотерапии как центрального, так и местного применения проводилась доплерометрия маточной перфузии в *arteria uterine* и *arteria radialis*. Одновременно проводили эхографическое исследование матки.

Пациентки основной группы получали ТкМТ в сочетании с ТЭС-терапией с учетом того, что сочетанное воздействие физическими факторами патогенетически однопольного действия эффективнее, чем раздельное [13].

Для проведения сочетанного транскраниального воздействия указанных факторов использовали отечественный аппарат АМО-АТОС-Э (рег. удостоверение Росздравнадзора Минздрава России №ФСР 2009/04781, ООО «ТРИМА», Саратов). Процедуры ТкМТ осуществляли по битемпоральной методике в бегущем режиме магнитного поля с частотой его сканирования от височных областей к затылочной области, варьируемой в диапазоне 1–12 Гц. Данный диапазон позволяет выбирать частоты, близкие к частотам функционирования основных систем организма (1–2 Гц – сердечно-сосудистая система, 8–12 Гц – частота нормального α -ритма ЭЭГ мозга). Одновременно проводилась ТЭС-терапия по лобно-сосцевидной методике с частотой следования пачек импульсов 60–77 Гц и амплитудой тока электростимуляции 5–15 мА. Особенностью аппарата АМО-АТОС-Э и методики является возможность не одновременной, а поочередной стимуляции полушарий головного мозга с частотой чередования 10 Гц, что дает дополнительные возможности для восстановления биоэлектrogenеза центральной нервной системы (ЦНС) при нейроэндокринных заболеваниях. Время экспозиции каждого воздействия постепенно увеличивалось от 10 до 25 мин к концу курса.

Курс состоял из 10 ежедневных процедур. Всего проводилось 3 курса с перерывами между курсами 1,5–2 мес.

При выявленных существенных нарушениях маточной перфузии часть пациенток основной группы получали местную магнитотерапию с помощью парного призматического излучателя из комплекта поставки того же аппарата по брюшно-крестцовой методике при тех же параметрах воздействия, что и ТкМТ. Местная магнитотерапия проводилась спустя 15 мин после транскраниальной.

Оценка эффективности предлагаемой терапии проводилась через 6 и 12 мес после начала лечения.

Статистическая обработка проведена с применением программных пакетов версии Statistica 6.0. Количественные показатели представлены в виде $M\pm m$ (M – среднее, m – стандартная ошибка среднего). Достоверность различий двух независимых групп оценивалась тестом Вальда–Вольфовица. Уровень значимости различий между связанными выборками при условии нормального распределения и равенства дисперсий определялся с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты

У большинства девочек (54%) основной группы выявлены в анамнезе перинатальные патологические процессы:

Таблица 1. Возраст развития половых признаков у обследованных девушек-подростков

Показатель полового развития	Основная группа (ПОМ), возраст, лет (n=84)	Контроль, возраст, лет (n=45)
Телархе	11,1±0,1*	10,1±0,12
Пубархе	12,2±0,2*	11,9±0,08
Менархе	14,3±0,15	12,2±0,07

*Достоверность различий по сравнению с контрольной группой на уровне $p<0,05$ по критерию Стьюдента.

Таблица 2. Показатели гормонального статуса у девушек-подростков до и после лечения в сравнении с контролем

Показатель	Основная группа, ПОМ (n=84)	Контроль (n=45)
ЛГ, МЕ/л	$\frac{10,1\pm0,35^*}{5,9\pm0,52^*}$	6,1±0,17
ФСГ, МЕ/л	$\frac{7,8\pm0,13^*}{5,8\pm0,21}$	5,5±0,19
Прогестерон, нмоль/л	$\frac{1,4\pm0,16^*}{2,4\pm0,32^*}$	3,4±0,15
Эстрадиол, пг/мл	$\frac{5,9\pm2,18}{8,1\pm0,8^*}$	11,1±3,51
Тестостерон, нмоль/л	$\frac{4,8\pm0,16^*}{3,2\pm0,19}$	2,4±0,08
Пролактин, мМЕ/л	$\frac{156,8\pm2,18^*}{218\pm1,42^*}$	239,6±8,56
Кортизол, нмоль/л	$\frac{368,2\pm14,5^*}{302\pm8,6}$	241,3±9,06

Примечание. В числителе – значения показателя до лечения, в знаменателе – после лечения; *здесь и далее в рисунке, табл. 3, 4 – достоверность различий на уровне $p<0,05$ по сравнению с группой контроля.

асфиксия в родах – у 13 (15,4%), родовая травма – у 10 (12,0%), недоношенность – у 31 (36,9%).

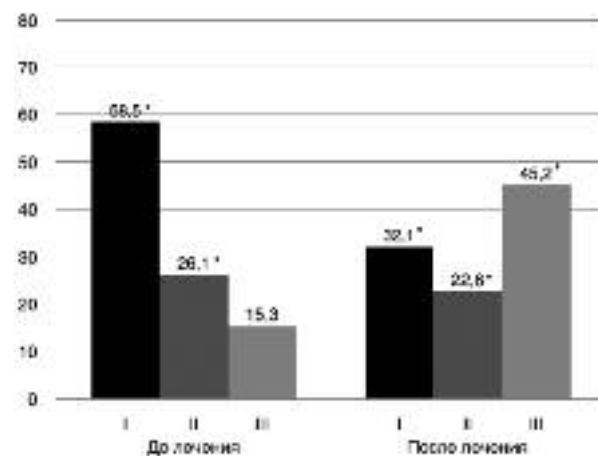
В контрольной группе этот показатель составил в сумме 13,3%. Экстрагенитальная патология в виде хронического тонзиллита, гастродуоденита, сколиоза и других составила в основной группе 45,2%, в контрольной – 17,7%.

Все девушки-подростки с ПОМ жаловались на скудные менструации, нерегулярный менструальный цикл, задержку менструаций от 36 дней до 6 мес, короткую продолжительность менструаций (2,2±0,2 дня), что статистически значимо по сравнению с данными в контрольной группе (4,6±0,4 дня). Объем менструаций у девушек с ПОМ составил 9,4±0,4 балла и был статистически значимо ниже ($p<0,05$), чем у девушек контрольной группы (15,8±0,6 балла). У 55 (65,4%) девушек основной группы отмечалось недоразвитие молочных желез. Угревая сыпь наблюдалась чаще – у 31 (36,9%), а в контрольной группе – у 8 (17,7%); $p<0,05$. При этом угревая сыпь у девушек контрольной группы зависела от динамики цикла менструаций, которая отсутствовала в основной группе.

В процессе оценки периода появления вторичных половых признаков и сроков менархе (у девушек с ПОМ) выявлены существенно более позднее менархе в основной группе ($p<0,05$) и статистически значимое запоздалое телархе и пубархе по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Анализ гормонального статуса у девушек до лечения (табл. 2) выявил статистически значимое повышение уровней ЛГ, ФСГ, повышение коэффициента ЛГ/ФСГ, тестостерона при сниженных показателях пролактина и эстрадиола. Существенно был снижен уровень прогестерона, определяемый на 22–24-й день от начала менструаций, у девушек с ПОМ (1,4±0,16 нмоль/л) против контроля (3,4±0,15 нмоль/л).

В результате лечения концентрация большинства из исследованных гормонов приблизилась к значениям контрольной группы. Так, расхождение с контролем по ЛГ в

Распределение девочек-подростков основной группы по типам вегетативного статуса до и после лечения.

Примечание. I – симпатикотония, II – ваготония, III – нормотония.

группе ПОМ составило 3,2%, расхождение с контролем по ФСГ – 5,4%. Наряду с динамикой ЛГ и ФСГ представляет интерес количественная динамика и пролактина, так как все три гормона секретируются гипофизом, на который и направлено воздействие прежде всего магнитного поля. Пролактин существенно изменился к концу лечения и в основной группе (ПОМ) отличался от контроля на 8,8%.

При анализе ВНС изменения ВР были зафиксированы у 68 (80,9%) девушек. При этом у 36 (42,8%) определялась гиперсимпатикотоническая ВР, что свидетельствует о напоре адаптационных механизмов, у 32 (38,1%) – асимпатикотоническая ВР, что объясняется истощением компенсаторных механизмов. Лишь у 16 (19,0%) девушек основной группы ВР была в норме.

Таблица 3. Динамика частоты выявления различных вариантов ЭЭГ у девушек-подростков в основной группе и сравнение с контролем

Показатель ЭЭГ	Основная группа, ПОМ (n=84)	Контроль (n=45)
	абс. (%)	абс. (%)
<i>Частота α-ритма</i>		
Замедленный ритм (<8 Гц)	$\frac{14 (35)}{3 (7,5)^*}$	4 (8,8)
Нормальный ритм (9–12 Гц)	$\frac{13 (32,5)}{34 (85)^*}$	39 (86,6)
Ускоренный ритм (>13 Гц)	$\frac{13 (32,5)}{3 (7,5)^*}$	2 (4,4)
<i>Амплитуда α-ритма</i>		
Плоская ЭЭГ (<25 мкВ)	$\frac{6 (15)}{2 (0,5)^*}$	2 (4,4)
Низкоамплитудная ЭЭГ (26–50 мкВ)	$\frac{28 (70)}{6 (15)^*}$	3 (6,6)
ЭЭГ с нормальной амплитудой (51–100 мкВ)	$\frac{6 (15)}{32 (80)^*}$	40 (88,8)
Соотношение θ - и β_1 -ритма	$\frac{4,73 \pm 1,34}{2,26 \pm 0,58^*}$	2,1 $\pm$ 0,58
Примечание. В числителе – число больных до лечения, в знаменателе – после лечения.		

Таблица 4. Параметры гемодинамики в артериях малого таза девушек-подростков до и после лечения

Показатель	Основная группа, ПОМ (n=84)	Контроль (n=45)	
A. uterina	Средняя скорость, см/с	$\frac{26,3 \pm 0,25}{18,5 \pm 0,28^{*\wedge}}$	17,02 $\pm$ 0,29
	Pi	$\frac{1,65 \pm 0,04}{1,59 \pm 0,11^{*\wedge}}$	1,54 $\pm$ 0,27
	Ri	$\frac{0,84 \pm 0,01}{0,66 \pm 0,02}$	0,77 $\pm$ 0,02
A. radialis	Средняя скорость, см/с	$\frac{12,58 \pm 0,11}{8,5 \pm 0,2^{*\wedge}}$	6,6 $\pm$ 0,15
	Pi	$\frac{1,4 \pm 0,08}{1,3 \pm 0,1^{*\wedge}}$	1,22 $\pm$ 0,03
	Ri	$\frac{0,75 \pm 0,02}{0,55 \pm 0,02^{*\wedge}}$	0,64 $\pm$ 0,02
Примечание. В числителе – значения до лечения, в знаменателе – после; $^{\wedge}p < 0,05$ по сравнению со значениями до лечения.			

Исходно в вегетативном статусе девочек основной группы по результатам РКГ преобладала симпатикотония. Она выявлена у 52 (61,9%). Ваготония наблюдалась у 21 (25%), нормотония (эйтония) – у 11 (13,09%). В контрольной группе эйтония имела преобладающий характер и выявлена у 38 (84,4%) девочек, ваготония – у 4 (8,8%) и симпатикотония – у 3 (6,6%).

После лечения у большинства пациенток основной группы отмечена положительная динамика в изменении вегетативного статуса (см. рисунок).

Перераспределение процента выявления после лечения в сторону нормотонии (45,2% против 15,3% до лечения) произошло в основном за счет симпатикотонии. Это согласуется с анализом АПНЦ. Так, из 48 (57,1%) девушек с исходно усиленной АПНЦ нормализация этого параметра достигнута у 26 (54%), что свидетельствует о повышении адаптационных резервов.

У девочек с улучшением АПНЦ зафиксированы изменения показателей, которые свидетельствуют о повышении адаптационных резервов организма. Так, доля ОНЧ-колебаний в спектре снизилась с $48,2 \pm 3,9$ до $28,31 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$), доля НЧ-колебаний увеличилась с $26,5 \pm 1,8$ до $32,3 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$).

При оценке функционального состояния ЦНС по показателям ЭЭГ (табл. 3) было установлено, что применение разработанной методики привело к увеличению числа пациентов с нормальным α -ритмом в 2,6–3,0 раза, а соотно-

шение θ - и β_1 -ритма в лобных областях достоверно снизилось в 1,9 раза ($p < 0,05$).

В целом по окончании лечения число девушек с ПОМ, имеющих нормальные параметры α -ритма, достигло 80–85% (исходно 15–32,5%) по амплитуде и частоте.

Повышение стрессоустойчивости под влиянием ТЭС [14] следует из нормализации уровня кортизола, улучшения биоэлектrogenеза головного мозга и показателей ВНС. Большинство пациенток основной группы отметили улучшение сна, повышение работоспособности, активности, настроения. Это согласуется с более ранними нашими исследованиями по применению ТкМТ и ТЭС при нейроэндокринной патологии у детей [8, 9, 13].

При проведении эхографии у девушек с ПОМ выявлены особенности геометрических размеров матки и яичников. Так, по данным ультразвукового исследования наблюдалось замедление развития толщины эндометрия, длины и ширины тела матки, ее переднезаднего размера. Толщина эндометрия контролировалась на 22–24-й дни менструального цикла и составила $4,8 \pm 1,7$ мм (в контроле – $9,4 \pm 1,3$ мм). Длина и ширина тела матки в основной группе составила $3,81 \pm 0,32$ см (в контроле – $4,32 \pm 0,16$ см), ширина – $3,13 \pm 0,16$ см (в контроле – $3,58 \pm 0,31$ см), переднезадний размер – $2,18 \pm 0,25$ см (в контроле – $2,85 \pm 0,19$ см).

Данные доплерометрического исследования в маточных и радиальных артериях (табл. 4) свидетельствуют об исходно повышенной средней скорости кровотока и уве-

личении индекса резистентности (Ri), а также пульсового индекса (Pi) в основной группе по сравнению с контролем. Усредненно по всем трем параметрам кровотока отклонение от контрольной группы в а. uterina составило 21,6%, а в а. radialis – 26,7%.

После лечения усредненные отклонения по трем изучаемым параметрам кровотока для а. uterina и а. radialis отличались от контроля на 8,4 и 7,7% соответственно.

Существенное улучшение параметров кровотока в результате лечения, особенно в а. uterina, можно объяснить местным использованием бегущего магнитного поля по брюшно-крестцовой методике у девушек с наиболее выраженными нарушениями кровотока исходно. Таких девушек в группе ПОМ оказалось 8 (20%). Обладая сосудорасширяющим и спазмолитическим действием, магнитное поле увеличивает просвет сосуда, который исходно сужен в результате напряжения мышц из-за гиперсимпатикотонии.

Подводя итог результатам исследования основной группы, следует отметить явную корреляцию между исходно повышенным уровнем гипоталамических гормонов, а также снижением эстрадиола и пролактина, повышенным уровнем тестостерона и кортизола, с одной стороны, и отклонениями в состоянии ВНС, ЦНС и недостаточности маточной перфузии – с другой.

Использование транскраниальных методик (ТкМТ+ТЭС) и местной магнитотерапии по брюшно-крестцовой методике у ряда пациенток с выраженным нарушением маточной перфузии дало возможность приблизить в той или иной степени практически все анализируемые показатели к значениям контрольной группы (норма). Это позволило добиться установления регулярного менструального цикла через 12 мес от начала лечения в среднем у 82% девушек основной группы.

Обсуждение

В понятие современных методов физиотерапии входят системотропные методы, которые воздействуют на системы регуляции основных функций организма (нервную, эндокринную, иммунную). Одновременно известно, что нейроэндокринные заболевания сопровождаются превалированием в фоновом паттерне ЭЭГ медленноволновых и низкоамплитудных колебаний α -ритма с выраженной дезорганизацией и смещением от нормальных частот (8–12 Гц) [15]. α -Ритм определяет наиболее оптимальный баланс корково-подкорковых взаимодействий, а его разрушение свидетельствует о неустойчивости регуляторных механизмов в ЦНС и дезадаптационном синдроме [16].

В нашем случае проникающее действие бегущего магнитного поля, обладающего наибольшим числом биотропных параметров, а следовательно, наиболее биологически активное, позволило вызвать ответную реакцию гипоталамуса на гипоталамуса на мягкое раздражение. Обильная васкуляризация этой области также могла отреагировать на действие магнитного поля, усилив ее питание.

Частота сканирования поля в области нормальных значений α -ритма (10 Гц) способна навязывать извне и оказывать тренирующее воздействие на функциональное состояние ЦНС. А дополнительное воздействие ТЭС с чередованием стимуляции правого и левого полушария также с частотой 10 Гц дополняет корректирующее действие магнитного поля.

Кроме того, ТЭС-терапия оказывает влияние на синтез гонадотропин-рилизинг-гормонов гипоталамуса и способна нормализовать фазово-циклические выделения ЛГ и ФСГ. β -Эндорфин, индуцируемый ТЭС, снижает уровень андрогенов, способствуя нормализации как гормонального фона, так и функционального состояния ВНС.

На наш взгляд, все это способствовало высокой эффективности проведенного лечения.

С учетом иерархического принципа организации репро-

дуктивной системы и механизма обратной связи можно объяснить восстановление работы всей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и регуляцию уровня стероидных гормонов путем транскраниального воздействия. Улучшение маточной перфузии обусловлено как транскраниальным воздействием, которое снизило активность симпатического звена ВНС, уменьшив тем самым напряжение мышц малого таза и сосудистой стенки, так и местным воздействием магнитным полем.

Заключение

Суммируя полученные результаты, можно заключить:

- Исходно повышенные уровни гипоталамических гормонов – ЛГ, ФСГ снизились, составив расхождения с контролем 3,2–5,1%.
- Число девушек с симпатикотонией в вегетативном статусе снизилось с 58,5 до 32,1%.
- Число пациенток с восстановленными амплитудно-частотными параметрами α -ритма ЭЭГ увеличилось в 2,6–3,0 раза по критерию «норма». Гемодинамика в артериях малого таза улучшилась в 1,4 раза. Все это позволило спустя 12 мес от начала лечения добиться становления менструального цикла в среднем у 82% девушек с ПОМ.

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют эффективное и безопасное применение ТкМТ в сочетании с ТЭС у девушек-подростков с ПОМ.

Лечение проводилось тремя курсами по 10 процедур в каждом с перерывом 1,5–2 мес с использованием в ряде случаев местного воздействия бегущим магнитным полем по брюшно-крестцовой методике без применения каких-либо медикаментозных средств и без побочных эффектов. Положительными сопутствующими эффектами были улучшение сна, настроения, повышение работоспособности, внимания и стрессоустойчивости.

Литература/References

1. Кулаков В.И., Долженко И.С. Основные тенденции изменения репродуктивного здоровья девочек в современных условиях. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 1: 45–8. / Kulakov V.I., Dolzhenko I.S. Osnovnye tendencii izmeneniya reproduktivnogo zdorovya devochek v sovremennykh usloviyakh. Reproductivnoe zdorove detej i podrostkov. 2005; 1: 45–8. [in Russian]
2. Уварова Е.В. Олигоменорея. Симптом или болезнь? Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012; 5: 86–90. / Uvarova E.V. Oligomenoreya. Simptom ili bolezn? Reproductivnoe zdorove detej i podrostkov. 2012; 5: 86–90. [in Russian]
3. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2017. / Ginekologiya. Nacionalnoe rukovodstvo. Pod red. G.M.Savelevoj, G.T.Suhij, V.N.Serova i dr. M.: GOETAR-Media, 2017. [in Russian]
4. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. Изд. 6-е. М.: МЕДпресс-информ, 2017. / Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.V. Ginekologicheskaya endokrinologiya. Izd. 6-e. M.: MEDpress-inform, 2017. [in Russian]
5. Chi C, Pollard D, Tuddenham EG et al. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010; 23: 215.
6. Sidonio RF, Smith KJ, Ragni MV et al. Cost-Utility Analysis of von Willebrand Disease Screening in Adolescents with Menorrhagia. J Pediatr 2010; 6: 168–75.
7. Wilkinson JP, Kadir RA. Management of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010; 23 (Issue 6, Suppl.): 22–30.
8. Салов И.А., Болотова Н.В., Лазебникова С.В. и др. Транскраниальные физические методы в коррекции нарушений репродуктивной системы у девочек-подростков с ожирением. Акуш. и гинекол. 2010; 5: 111–5. / Salov I.A., Bolotova N.V., Lazebnikova S.V. i dr. Transkraniyalnye fizicheskie metody v korrekcii narushenij reproduktivnoj sistemy u devochek-podrostkov s ozhireniem. Akush. i ginekol. 2010; 5: 111–5. [in Russian]
9. Аполихина И.А., Зиганшин А.М., Болотова Н.В. и др. Комплексная терапия энуреза у девочек-подростков. Акуш. и гинекол. 2017; 9: 121–6. / Apolihina I.A., Ziganshin A.M., Bolotova N.V. i dr. Kompleksnaya terapiya enureza u devochek-podrostkov. Akush. i ginekol. 2017; 9: 121–6. [in Russian]
10. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Манукян В.Ю. Транскраниальная магнитотерапия как метод коррекции вегетативных нарушений у детей с сахарным диабетом 1 ти-

- на. Педиатрия. 2017; 86 (3): 65–9. / Bolotova N.V., Averyanov A.P., Manukyan V.Yu. Transkraniálnaya magnitoterapiya kak metod korrektsii vegetativnykh narushenij u detej s saharnym diabetom 1 tipa. Pediatriya. 2017; 86 (3): 65–9. [in Russian]
11. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. / Baevskij R.M., Berseneva A.P. Ocenka adaptacionnykh vozmozhnostej organizma i risk razvitiya zabolevanij. M.: Meditsina, 1997. [in Russian]
 12. Варибельность сердечного ритма (стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования). Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. Вестн. аритмологии. 1999; 11: 53–78. / Variabelnost serdech-nogo ritma (standarty izmereniya, fiziologicheskoy interpretacii i klinicheskogo ispolzovaniya). Rabochaya gruppya Evropejskogo kardiologicheskogo obshestva i Severo-Amerikanskogo obshestva stimulyatsii i elektrofiziologii. Vestn. aritmologii. 1999; 11: 53–78. [in Russian]
 13. Пономаренко Г.Н., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М. Транскраниальная магнитотерапия. СПб.: Человек, 2016. / Ponomarenko G.N., Bolotova N.V., Rajgorodskij Yu.M. Transkraniálnaya magnitoterapiya. SPb.: Chelovek, 2016. [in Russian]
 14. Гогя М.С. Транскраниальная электростимуляция в профилактике невынашивания беременности. Автореф дис ... канд. мед. наук. СПб., 2009. / Gogua M.S. Transkraniálnaya elektrostimulyaciya v profilaktike nevnashivaniya beremennosti. Avtoref dis ... kand. med. nauk. SPb., 2009. [in Russian]
 15. Неймарк А.И., Клыжина Е.А., Неймарк Б.А., Мельник М.А. Влияние транскраниальной магнитотерапии на электроэнцефалографические показатели у женщин с гиперактивным мочевым пузырем. Урология. 2007; 5: 40–4. / Nejmark A.I., Klyzhina E.A., Nejmark B.A., Melnik M.A. Vliyanie transkraniálnoy magnitoterapii na elektroencefalograficheskie pokazateli u zhenshin s giperaktivnym mochevym puzyrem. Urologiya. 2007; 5: 40–4. [in Russian]
 16. Святогор И.А., Моховикова И.А., Бекшаев С.С., Ноздрачев А.Д. Оценка нейрофизиологических механизмов дезадаптационных расстройств по паттернам ЭЭГ. Высшая нервная деятельность. 2005; 55 (2): 166–74. / Svyatogor I.A., Mohovikova I.A., Bekshaev S.S., Nozdrachev A.D. Ocenka nejrofiziologicheskikh mehanizmov dezadaptacionnykh rasstrojstv po patternam EEG. Vysshaya nervnaya deyatel'nost. 2005; 55 (2): 166–74. [in Russian]
 17. Chi C, Had Y, Kadir R et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: Long term follow-up. Contraception 2010.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аполихина Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием эстетической гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: apolikhina@inbox.ru

Болотова Нина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Пазумовского». E-mail: kafedranv@mail.ru

Райгородский Юрий Михайлович – канд. физ-мат. наук, ген. дир. ООО «ТРИМА». E-mail: trima@trima.ru

Тимофеева Светлана Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Пазумовского». E-mail: svetlana-lazebnikova@yandex.ru

Басова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Пазумовского». E-mail: kotabas@yandex.ru

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.66-69

Расстройства мочеиспускания после родов: методы коррекции

И.Ю.Ильина[✉], Ю.Э.Доброхотова, А.А.Чикишева, В.О.Маликова, И.Ю.Гончаров

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[✉]ilyina@mail.ru

Различные виды нарушений мочеиспускания у женщин, включающие недержание мочи, являются серьезной социально-экономической проблемой. Большинство исследователей связывают развитие нарушений мочеиспускания у женщин репродуктивного возраста с беременностью и родами. По данным ряда авторов, в этот физиологический период жизни женщины стрессовое недержание мочи составляет от 30 до 85%, поллакиурия, никтурия и urgency – от 22 до 96%, urgency недержание мочи – от 4 до 13% случаев.

Цель. На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» было проведено исследование, целью которого явилось определение частоты развития различных видов нарушения мочеиспускания в зависимости от количества родов и вида родоразрешения, а также определение эффективности применения М-холинолитического препарата (троспия хлорид) у женщин после родов.

Материалы и методы. В исследование были включены 42 пациентки с симптомами стрессового недержания мочи, гиперактивного мочевого пузыря и смешанным типом нарушения мочеиспускания. Пациентки были после оперативного родоразрешения и после родов через естественные родовые пути. Некоторые пациентки получали лечение препаратом троспия хлорид, за другими осуществлялось динамическое наблюдение. Вторично у пациенток оценивали симптомы, связанные с нарушениями мочеиспускания, через 2 и 4 мес.

Заключение. На фоне лечения троспия хлоридом (при отсутствии противопоказаний для его приема) частота встречаемости нарушений мочеиспускания уменьшается через 2 мес в 2 раза, а через 4 – в 3,3 раза за счет купирования симптомов гиперактивного мочевого пузыря.

Обсуждение. Троспия хлорид может быть рекомендован пациенткам после родов, которые отказались от грудного вскармливания по тем или иным причинам, с симптомами гиперактивного мочевого пузыря и смешанным типом нарушения мочеиспускания. Применение данного препарата значительно повышает качество жизни пациенток послеродового периода.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь, смешанный тип мочеиспускания, оперативное родоразрешение, роды через естественные родовые пути, М-холинолитики.

Для цитирования: Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Чикишева А.А. и др. Расстройства мочеиспускания после родов: методы коррекции. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 66–69. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.66-69

Article

Urination disorders after childbirth: treatment methods

I.Yu.Ilyina[✉], Yu.E.Dobrohotova, A.A.Chikisheva, V.O.Malikova, I.Yu.Goncharov

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

[✉]ilyina@mail.ru

Abstract

Various types of urination disorders in women, including urinary incontinence, represent a major social and economic problem. Most researchers connect urination disorders development in women of reproductive age with pregnancy and childbirth. According to a number of authors during this physiological period of woman's life stress urinary incontinence comprises from 30 to 85%, pollakiuria, nycturia and urgency – from 22 to 96%, and urge urinary incontinence – from 4 to 13% cases.

Objective. Our study was conducted on the basis of obstetrics and gynecology department of N.I.Pirogov RNRMU medical faculty. The aim of the study was to determine the frequency of various urination disturbances development depending on the number of childbirth and delivery method and to evaluate effectiveness of M-cholinolytic (trospium chloride) use in postpartum women.

Materials and methods. The study included 42 patients with symptoms of stress urinary incontinence, overactive bladder and mixed incontinence. The patients had either operative or vaginal delivery. Some of the patients received treatment with trospium chloride, in others follow-up was performed. Urination disorders symptoms were reassessed after 2 and 4 months of treatment.

Conclusion. After treatment with trospium chloride (if there were no contraindications for its use) a 2-fold decrease of urination disorders incidence was observed after 2 months and a 3.3-fold decrease – after 4 months of treatment due to overactive bladder symptoms reduction.

Discussion. Trospium chloride can be recommended for use in postpartum patients who do not breastfeed because of whatever reason and have symptoms of overactive bladder and mixed incontinence. This medication use allows to significantly increase quality of life in postpartum patients.

Key words: stress urinary incontinence, overactive bladder, mixed urination type, operative delivery, vaginal delivery, M-cholinolytics.

For citation: Ilyina I.Yu., Dobrohotova Yu.E., Chikisheva A.A. et al. Urination disorders after childbirth: treatment methods. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 66–69. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.66-69

Различные виды нарушений мочеиспускания у женщин, включающие недержание мочи, являются серьезной социально-экономической проблемой и требуют пристального внимания со стороны медицинских сообществ. Согласно эпидемиологическим исследованиям, частота недержания мочи у женщин с годами увеличивается и достигает в репродуктивном возрасте 30% случаев [1, 2].

Большинство исследователей связывают развитие нарушений мочеиспускания у женщин репродуктивного возраста с беременностью и родами. Наиболее высокая частота симптомов отмечается во время беременности. По данным ряда авторов, в этот физиологический период жизни женщины стрессовое недержание мочи (СНМ) составляет от 30 до 85%, поллакиурия, никтурия и urgency – от 22

до 96%, ургентное недержание мочи – от 4 до 13% случаев в разные сроки беременности [2, 3].

Доказано, что основную роль играет не количество родов, а их качество, т.е. наличие разрывов мышц тазового дна, применение в родах акушерских щипцов и других родоразрешающих операций, приводящих к замещению мышечной ткани соединительнотканной рубцами [2, 4, 5]. По современным данным, дисфункция тазового дна у женщин после родов встречается достаточно часто. По мнению L.Gardozo и соавт., она достигает 50% случаев [6]. Данные изменения повышают риск развития нарушений мочеиспускания не только во время беременности, но и в последующей жизни женщины [2].

Многие авторы указывают на неблагоприятное воздействие родов через естественные родовые пути (особенно при большой массе тела новорожденного) на нижние отделы мочеполового тракта. Согласно биомеханической модели родов [7, 8] при прохождении головки плода через родовой канал происходят выраженные изменения мягких родовых путей.

Причиной развития различных нарушений мочеиспускания могут быть и оперативные роды. В работах P.Wilson и соавт. показана частота недержания мочи у женщин после двух операций кесарева сечения в 23,3% случаев. В группе женщин, имеющих двойное физиологических родов, этот показатель составил 39% случаев. Однако после третьего оперативного родоразрешения и третьих родов через естественные родовые пути частота недержания мочи в обеих группах стала почти одинаковой: 38,9 и 37,7% случаев соответственно. Авторы показали, что наиболее значительная разница в частоте недержания мочи у первородящих женщин: 24,5% случаев после родов через естественные родовые пути и 5,2% – после операции кесарева сечения [9, 10].

По данным литературы, СНМ чаще встречается у повторнородящих женщин, частота развития никтурии, императивных позывов и учащенного мочеиспускания одинакова у перво- и повторнородящих. СНМ чаще встречается у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути, в то время как частота развития никтурии, императивных позывов и учащенного мочеиспускания не зависит от метода родоразрешения [11].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что основным методом лечения СНМ у женщин является оперативное вмешательство [12–14]. Однако в литературе имеются данные о положительном влиянии немедикаментозных методов лечения на симптомы СНМ [15].

Консервативная терапия гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) включает сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Фармакотерапия – один из первых и самых распространенных методов лечения ГМП и обусловленного им ургентного недержания мочи. Медикаментозную терапию применяют в качестве первичного метода для всех пациентов с ГМП и ургентным недержанием мочи. Основными группами лекарственных препаратов являются М-холинолитики, лекарственные средства комбинированного холинолитического и миотропного действия, β -адреномиметики [2]. Эффективность М-холинолитиков (толтеродин, солифенацин, оксибутинин, тропсия хлорид, фезотеродин, дарифенацин) в терапии симптомов ГМП подтверждена большим количеством рандомизированных исследований, с позиций доказательной медицины уровень А (1) [16, 17].

Цель исследования

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» было проведено исследование, целью которого явилось определение эффективности применения М-холинолитического препарата (тропия хлорид) у женщин после родов.

Для исследования был выбран тропия хлорид – парасимпатолитик с периферическим, атропиноподобным, а также ганглионарным миотропным действием. Тропия хлорид, являясь четвертичным амином, имеет благоприятный профиль безопасности и в отличие от третичных аминов не проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем у данного препарата нет побочных эффектов со стороны центральной нервной системы. Также у тропия хлорида нет нагрузки на печень, так как он в ней не метаболизируется. Дозировку данного препарата возможно титровать в диапазоне 30–90 мг/сут для достижения эффекта при благоприятном уровне безопасности [14, 18].

Критерии включения в исследование: симптомы ГМП и СНМ; отсутствие противопоказаний к применению М-холинолитического препарата (тропия хлорида); согласие пациентки на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: наличие воспалительного процесса мочевых путей, органической патологии мочевого пузыря, неврологической патологии, пролапса гениталий 2–4-й степени выраженности. С учетом того, что активное вещество таблеток может выделяться с грудным молоком и попадать в организм ребенка, данный препарат рекомендовали пациенткам в послеродовом периоде, которые по тем

Встречаемость различных видов мочеиспускания у обследуемых пациенток в зависимости от количества родов и вида родоразрешения									
	СНМ			ГМП			Смешанный тип		
Количество родов	3	2	1	3	2	1	3	2	1
Кесарево сечение, %	50	28,6	–	–	28,6	–	–	–	–
Роды через естественные родовые пути, %	–	30,8	13,3	50	15,4	–	50	23,1	–

или иным причинам отказались от грудного вскармливания.

Материалы и методы

Мы провели исследование, включающее 42 пациентки после родов с симптомами СНМ, ГМП и смешанным типом нарушения мочеиспускания. Средний возраст пациенток составил $30 \pm 2,9$ года (от 25 до 37 лет). Обследуемые пациентки были сопоставимы по анамнезу, наследственности, особенностям менструальной функции, наличию сопутствующей патологии. У 12 (28,6%) пациенток были оперативные роды, у 30 (71,4%) – роды через естественные родовые пути. У 2 (16,7%) из 12 пациенток после оперативного родоразрешения в анамнезе было 3 родов, у 7 (58,3%) – 2 и у 3 (25%) – 1 роды (рис. 1). У 2 (6,7%) из 30 пациенток после родов через естественные родовые пути в анамнезе были 3 родов, у 13 (43,3%) – 2, у 15 (50%) – 1 роды (см. рис. 1).

Для определения типа недержания мочи и оценки степени выраженности нарушений со стороны мочеиспускания пациентки заполняли дневник мочеиспускания. Также при гинекологическом осмотре проводили кашлевую пробу с полным мочевым пузырем (150–200 мл) в положении на гинекологическом кресле. При проведении данного исследования пациентке предлагают покашлять, повторив три кашлевых толчка 3–4 раза, в промежутках между сериями кашлевых толчков необходим полный вдох. Проба положительна при подтекании мочи при кашле.

В обязательном порядке всем пациенткам проводили бактериоскопическое исследование мазков из влагалища, цервикального канала и уретры, цитологические исследования соскобов с поверхности шейки матки и цервикального канала, бактериоскопическое исследование осадка мочи. Только при отсутствии патологии пациентки продолжали дальнейшее участие в исследовании.

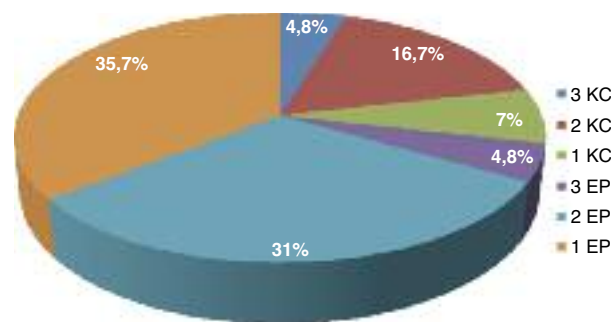
Всего нарушения мочеиспускания были выявлены у 18 (42,9%) пациенток, причем после операции кесарева сечения у 5 (41,7%) женщин из 12 прооперированных, а после родов через естественные родовые пути – у 13 (43,3%) из 30.

Надо отметить, что после оперативного родоразрешения СНМ наблюдалось у 1 пациентки после 3 родов (50%), у 2 – после 2 родов (28,6%), и ни у одной пациентки не были выявлены симптомы СНМ после 1 оперативных родов. Симптомы ГМП после оперативных родов наблюдались у 2 пациенток, причем у обеих в анамнезе было 2 родов (28,6%); см. таблицу.

У пациенток, у которых роды были через естественные родовые пути, нарушения мочеиспускания были следующими. СНМ наблюдалось всего у 6 пациенток: у 4 – после 2 родов (30,8%), у 2 – после 1 родов (13,3%). Симптомы ГМП были выявлены всего у 3 пациенток: у 1 – после 3 родов (50%), у 2 – после 2 родов (15,4%). Смешанный тип нарушения мочеиспускания, включающий в себя симптомы СНМ и симптомы ГМП, был выявлен всего у 4 пациенток: у 1 – после 3 родов (50%), у 3 – после 2 родов (23,1%); см. таблицу.

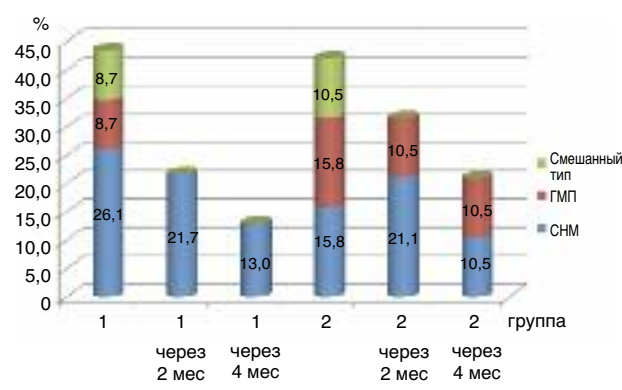
При анализе данных, представленных в табл. 1, обращает на себя внимание тот факт, что чаще всего нарушение мочеиспускания наблюдается у пациенток после 3 родов в анамнезе, причем СНМ до 50% встречается у пациенток после оперативного родоразрешения. Симптомы ГМП, так же как и СНМ, наблюдаются у 50% пациенток после родов через естественные родовые пути.

Рис. 1. Графическое изображение анализа количества родов в анамнезе и вида родоразрешения у обследуемых пациенток.



Примечание. Процентное соотношение указано относительно всех обследуемых пациенток. 3, 2, 1 КС – количество родов после оперативного родоразрешения; 3, 2, 1 ЕП – количество родов через естественные родовые пути.

Рис. 2. Частота встречаемости различных видов мочеиспускания у пациенток 1 и 2-й групп через 2 и 4 мес наблюдений.



СНМ у пациенток после 2 родов встречается одинаково часто и после оперативных родов (28,6%), чем после родов через естественные родовые пути (30,6%). Симптомы ГМП после 2 родов наблюдаются чаще после оперативного родоразрешения (28,6%), нежели после родов через естественные родовые пути (15,4%). Смешанный тип нарушения мочеиспускания, включающий и симптомы СНМ, и симптомы ГМП, наблюдался только у пациенток после 2 родов в анамнезе через естественные родовые пути (23,1%).

Пациентки случайным образом были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 23 пациентки, средний возраст которых составил $30,3 \pm 2,8$ года (от 26 до 36 лет). В данной группе женщины с симптомами ГМП и смешанным типом нарушения мочеиспускания с целью купирования данных симптомов принимали тропия хлорид 15 мг 3 раза в день на протяжении 4 мес с учетом противопоказаний к приему препарата и при отсутствии грудного вскармливания. Вторую группу составили 19 пациенток, средний возраст – $29,8 \pm 3,1$ года (от 25 до 37 лет). Пациентки не получали лечения в связи с грудным вскармливанием, за ними осуществлялось динамическое наблюдение.

В 1-й группе нарушения мочеиспускания наблюдались у 10 (43,5%) пациенток, причем у 6 (60%) из них отмечались симптомы СНМ, у 2 (20%) – симптомы ГМП, у 2 (20%) – смешанный тип недержания мочи (рис. 2).

Во 2-й группе нарушения мочеиспускания были у 8 (42,1%) пациенток. Из них СНМ наблюдалось у 3 (37,5%) пациенток, симптомы ГМП – у 3 (37,5%) и смешанный тип недержания мочи – у 2 (25%); см. рис. 2.

Повторную оценку жалоб и обследование пациенток мы проводили через 2 и 4 мес. Полученные результаты отображены на рис. 2.

В 1-й группе пациенток, получавших в качестве лечения троспия хлорид, СНМ наблюдалось у 5 (21,7%), симптомы ГМП и смешанный тип недержания мочи не был обнаружен ни у одной пациентки. Среди пациенток 2-й группы через 2 мес динамического наблюдения нарушения мочеиспускания были у 6 (31,6%), причем СНМ – у 4 и у 2 – симптомы ГМП.

Через 4 мес исследования у пациенток 1-й группы, которые продолжали принимать троспия хлорид, у 3 (13%) – наблюдалось СНМ. Других нарушений со стороны мочеиспускания обнаружено не было. У пациенток 2-й группы в ходе динамического исследования нарушения мочеиспускания были обнаружены у 4 (21,1%), из них у 2 – СНМ и также у 2 – симптомы ГМП (см. рис. 2).

При анализе данных, представленных на рис. 2, обращает на себя внимание исчезновение симптомов ГМП на фоне лечения троспия хлоридом у всех пациенток 1-й группы уже через 2 мес. Также смешанный тип недержания мочи не наблюдается на фоне лечения за счет купирования симптомов ГМП. В отношении СНМ известно, что данные симптомы могут уменьшаться в течение 6 мес после родов за счет постепенного восстановления тонуса стенок влагалища, это и подтвердилось в нашем исследовании.

Во 2-й группе при динамическом наблюдении было выявлено, что симптомы ГМП уменьшились через 2 мес после родов, но сохранялись и через 4 мес наблюдений. Смешанный тип нарушения мочеиспускания также не наблюдался через 2 мес наблюдений. СНМ через 2 мес встречалось чуть чаще, чем в начале исследования. Данное увеличение можно объяснить за счет исчезновения смешанного типа недержания мочи, т.е. симптомы ГМП купировались и данные пациентки были отнесены в группу женщин с СНМ. А через 4 мес встречаемость СНМ уменьшилась.

Заключение

Таким образом, после родов достаточно часто наблюдаются различные нарушения со стороны мочеиспускания (до 42,8%). Без лечения при динамическом наблюдении частота встречаемости нарушений мочеиспускания уменьшается практически в 2 раза за счет восстановления тонуса стенок влагалища, и спустя 4 мес после родов могут сохраняться симптомы ГМП и стрессовое недержание мочи. На фоне лечения троспия хлоридом (при отсутствии противопоказаний для его приема) частота встречаемости нарушений мочеиспускания уменьшается через 2 мес в 2 раза, а через 4 – в 3,3 раза за счет купирования симптомов ГМП.

Обсуждение

Следовательно, троспия хлорид может быть рекомендован пациенткам после родов, которые отказались от грудного вскармливания по тем или иным причинам, с симп-

томами ГМП и смешанным типом нарушения мочеиспускания, что значительно повышает качество жизни пациенток послеродового периода.

Литература/References

- Gormley EA, Deborah JL, Kathryn LB et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline, 2014.
- Ковалева Л.А. Нарушения мочеиспускания у женщин различных возрастных групп: взгляд гинеколога. Мед. алфавит. 2016; 3 (27): 10–3. / Kovaleva L.A. Narusheniya mocheispuskaniya u zhenshchin razlichnykh vozrastnykh grupp: vzglyad ginekologa. Med. alfavit. 2016; 3 (27): 10–3. [in Russian]
- Nancy N et al. Reproductive history and progression of lower urinary tract symptoms in women: results from a population-based cohort study. Urology 2014; 83 (4): 788–94.
- Persoon J, Wolner-Hanssen P, Rydstroem H. Obstetrics risk factors for stress urinary incontinence: a population-based study. Obstet Gynecol 2000; 96: 440–5.
- Туркин В.Н., Аристов А.А. Лечение и профилактика нарушений мочеиспускания у женщин после родов. Курортное дело. 2008; 2 (3): 31–4. / Turkin V.N., Aristov A.A. Lechenie i profilaktika narusheniy mocheispuskaniya u zhenshchin posle rodov. Kurortnoe delo. 2008; 2 (3): 31–4. [in Russian]
- Cardozo L, Staskin D. Pregnancy and childbirth. Textbook of female Urology and Urogynaecology, UK. 2002; p. 977–94.
- Nygaard I, Cruikshank DP. Should all women be offered elective cesarean delivery? Obstet Gynecol 2003; 102 (2): 217–9.
- Балан В.Е., Ковалева Л.А. Нарушение мочеиспускания у женщин во время беременности: факторы риска. Эффективная фармакотерапия. 2014; 23: 32–6. / Balan V.E., Kovaleva L.A. Narushenie mocheispuskaniya u zhenshchin vo vremya beremennosti: faktory riska. Effektivnaya farmakoterapiya. 2014; 23: 32–6. [in Russian]
- Willson PD, Herbison RM, Herbison GP. Obstetric practice and the prevalence of urinary incontinence three months after delivery. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103 (2): 154–61.
- Ящук А.Г., Мусин И.И., Нафтулович Р.А., Камалова К.А. Современный подход к реабилитации женщин после родов через естественные родовые пути. Практическая мед. 2017; 7 (108): 31–4. / Yashchuk A.G., Musin I.I., Naftulovich R.A., Kamalova K.A. Sovremennyy podhod k rehabilitatsii zhenshchin posle rodov cherez estestvennyye rodovyye puti. Prakticheskaya med. 2017; 7 (108): 31–4. [in Russian]
- Осипова Н.А., Ниаури Д.А., Зиятдинова Г.М. Нарушение мочеиспускания при беременности и после родов. Журн. акушерства и гинекологии. 2017; 66 (5): 59–60. / Osipova N.A., Niauri D.A., Ziyatdinova G.M. Narushenie mocheispuskaniya pri beremennosti i posle rodov. Zhurn. akusherstva i ginekologii. 2017; 66 (5): 59–60. [in Russian]
- Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. и др. Регулируемый субуретральный слинг в лечении анатомического типа стрессового недержания мочи у женщин. Вестн. РГМУ. 2012; 1: 66–70. / Darenkov S.P., Krivoborodov G.G., Efremov N.S. i dr. Reguliruemyy suburetral'nyy sling v lechenii anatomicheskogo tipa stressovogo nederzhaniya mochi u zhenshchin. Vestn. RGMU. 2012; 1: 66–70. [in Russian]
- Serati M, Salvatore S, Uccella S et al. Surgical treatment for female stress urinary incontinence: what is the gold-standard procedure? Int Urogynecol J 2009; 20: 619–21.
- Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече, 2003. / Mazo E.B., Krivoborodov G.G. Giperaktivnyy mochevoj puzyr'. M.: Vechе, 2003. [in Russian]
- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р. и др. Недержание мочи: методы лечения. Гинекология. 2018; 20 (1): 92–5. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.92-95 / Ilyina I.Yu., Dobrohotova Yu.E., Narimanova M.R. et al. Urinary incontinence. Methods of treatment. Gynecology. 2018; 20 (1): 92–5. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.92-95 [in Russian]
- Thuroff JW, Abrams P, Andersson KE et al. EAU guidelines on urinary incontinence. Eur Urol 2011; 59: 387–400.
- Lucas M, Bedretidina D, Berghmans LC et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence. Available online: <http://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence>. 2015.
- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Маликова В.О., Чикишева А.А. Особенности мочеиспускания у гинекологических больных. Гинекология. 2013; 15 (5): 48–50. / Ilyina I.Yu., Dobrohotova Yu.E., Malikova V.O., Chikisheva A.A. Osobennosti mocheispuskaniya u ginekologicheskikh bol'nykh. Gynecology. 2013; 15 (5): 48–50. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ильина Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ilyina@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Чикишева Айше Ахметовна – ассистент, каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Маликова Виктория Олеговна – ассистент, каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Гончаров Иван Юрьевич – ассистент, каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Современный взгляд на пролонгированный режим использования комбинированных оральных контрацептивов (обзор литературы)

Т.Ю.Пестрикова^{✉1}, Е.А.Юрасова¹, И.В.Юрасов¹, Т.Д.Ковалева¹, О.Г.Щербакова²

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35;

²КГБУЗ «Родильный дом №1» Минздрава Хабаровского края. 680030, Россия, Хабаровск, ул. Запарина, д. 8

✉typ50@rambler.ru

В обзорной статье представлены данные о преимуществе использования пролонгированного режима микродозированного комбинированного орального левоноргестрелсодержащего контрацептива (91 сут) по сравнению с традиционными схемами приема оральной контрацепции (21+7). Показана эффективность приема комбинированного орального контрацептива в пролонгированном режиме у пациенток, имеющих головные боли, возникающие во время перерыва в приеме контрацептивов по стандартной схеме (21+7). Кроме этого, пролонгированный режим приема контрацептива обоснован при обильных менструациях, эпилепсии, сахарном диабете, эндометриозе, миоме матки, синдроме поликистозных яичников, анемии, дисменорее. В данной статье сделан акцент на необходимости консультирования пациенток с целью объяснения преимуществ стандартного и пролонгированного режимов. Обязательной задачей консультирования является необходимость предоставления пациентке свободы выбора. В случае лечебных показаний к пролонгированному приему гормональной контрацепции режим выбирает врач, но этот выбор должен быть аргументирован перед пациенткой, за которой сохраняется право отказа от предложенного метода и предпочтения обычной схемы.

Ключевые слова: микродозированный комбинированный оральный левоноргестрелсодержащий контрацептив, пролонгированный режим.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. и др. Современный взгляд на пролонгированный режим использования комбинированных оральных контрацептивов (обзор литературы). Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 70–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.70-74

Review

A modern view on the use of combined oral contraceptives in extended mode (literature review)

T.Yu.Pestrikova^{✉1}, E.A.Yurasova¹, I.V.Yurasov¹, T.D.Kovaleva¹, O.G.Shcherbakova²

¹Far Eastern Medical State University Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35;

²Maternity Hospital №1 of the Ministry of Health in the Khabarovsk's Region. 680030, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Zaporina, d. 8

✉typ50@rambler.ru

Abstract

The review article presents data about the benefit of prolonged mode using micro-dosed combined oral levonorgestrel-containing contraceptive (91 days), as compared to traditional oral contraceptive mode (21+7). The performance of taking a combined oral contraceptive in a continuous duty in patients with headaches that occur during a break in taking contraceptives according to the standard pattern (21+7) has been demonstrated. In addition, the prolonged regimen of contraceptive use is justified in case of heavy menstruation, epilepsy, diabetes, endometriosis, uterine myoma, polycystic ovary syndrome, anemia, dysmenorrhea. This article focuses on the need to consult patients, in order to explain to her the advantages of standard and prolonged mode. The obligatory task of consulting is the need to provide the patient with freedom of choice. In the case of medical indications for prolonged administration of hormonal contraception, the regime is chosen by the doctor, but this choice should be reasoned ahead of every patient, for which the right to refuse the proposed method and the preference of usual scheme is preserved.

Key words: micro-dose combined oral levonorgestrel-containing contraceptive, extended mode.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. et al. A modern view on the use of combined oral contraceptives in extended mode (literature review). Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 70–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.70-74

Несмотря на то, что гормональная контрацепция используется не одно десятилетие, у практикующих гинекологов неизменно возникает целый ряд вопросов чисто прикладного значения. Наибольшее количество таких вопросов относится к теме использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в пролонгированном режиме. Пролонгированный режим приема КОК – это использование КОК в непрерывном режиме, без обычного 7-дневного интервала с целью отсрочки очередной менструации. Изначально этот метод называли «летней контрацепцией», т.е. позволяющей избежать очередной менструации в период отпуска [1–3].

О том, что женщины, принимающие КОК, могут легко перенести свою менструацию на более благоприятное время, многие осведомлены. По крайней мере 70% женщин, использующих гормональную контрацепцию, знают о возможности отложить наступление месячных, а 30% уже ис-

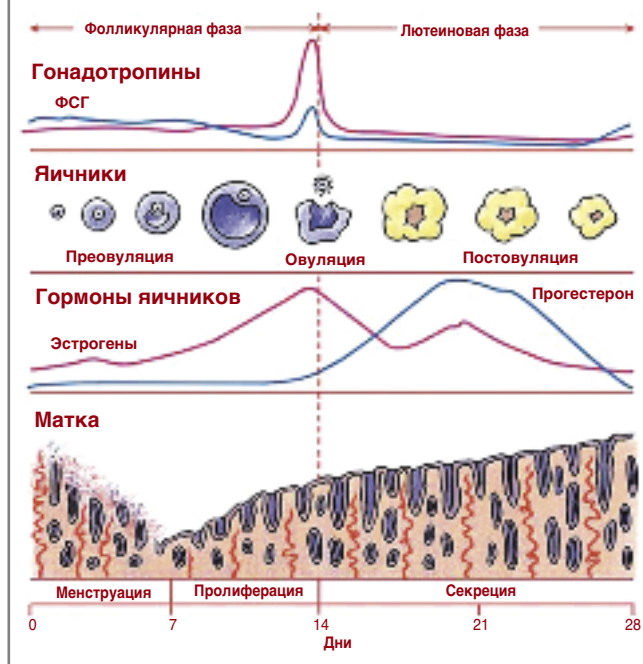
пользовали эту схему. Долгожданный отпуск или романтическое свидание совсем не хочется омрачать кровавыми выделениями. Поводом для отсрочки также могут стать командировка, спортивные соревнования, предстоящий экзамен или какое-то важное событие [2–4].

Менструальный цикл (МЦ) называется циклом потому, что в организме здоровой женщины происходят ежемесячные изменения, повторяющиеся циклически с интервалом от 24 до 38 дней. Чаще всего встречается нормопонический МЦ продолжительностью 28 дней. Основная цель этих циклических изменений (яичник: овуляция; эндометрий: пролиферация, секреция) заключается в подготовке организма женщины к беременности (рис. 1) [5, 6].

Менструация является маркером того, что МЦ прошел успешно, т.е. беременность не наступила.

Почти 40 лет классический режим применения КОК «21+7» был единственно возможным, однако исследовате-

Рис. 1. МЦ: циклические изменения в яичниках (овуляция), эндометрии (пролиферация, секреция).



ли и практикующие специалисты накопили целый ряд претензий к данной схеме использования КОК. Оказалось, что у каждой 4-й пациентки, принимающей КОК, в 7-дневном безгормональном интервале может «проснуться» гипоталамо-гипофизарная система и начать «командовать», запуская рост фолликулов и созревание яйцеклеток. У части пациенток возобновляются симптомы предменструального синдрома, тазовые боли или ухудшение самочувствия. Второй серьезной проблемой стало несвоевременное начало новой упаковки. Почти 40% пациенток признаются, что 7-дневный интервал иногда превращается в 8-дневный и даже в 10-дневный из-за пропуска таблетки. Такие «опоздания» уже чреваты овуляцией и нежелательной беременностью. Эту проблему удалось решить, предложив новый режим приема «24+4». Укороченный до 4 дней безгормональный интервал демонстрирует лучшую переносимость и контрацептивную эффективность.

Пролонгированный режим «120+4» – реальная жизнь без менструаций. Это позволяет женщине иметь 4 менструации в год – зимой, весной, летом и осенью [3–5, 7]. Исследователи тщательно изучили безопасность длительного непрерывного приема КОК. Частота и выраженность побочных эффектов для классического и пролонгированного режимов оказались одинаковыми, а вот контрацептивная эффективность оказалась выше у поклонниц жизни без менструаций, поскольку действие КОК при пролонгированном режиме позволяет снизить риск возникновения овуляции (рис. 2) [1–4]. Максимальная продолжительность непрерывного приема КОК в настоящее время составляет 120 дней, после этого стоит остановиться на 4 дня и дать возможность организму отторгнуть функциональный слой эндометрия. Главной проблемой женщин, принимающих КОК в пролонгированном режиме, являются прорывные кровотечения. Чаще всего они встречаются у женщин, принимающих препарат первые 3–4 мес, затем их вероятность снижается. Скудные мажущие выделения не являются прорывными кровотечениями и не требуют никакой активности. Прорывные кровотечения характеризуются обычно более обильными кровянистыми выделениями, но не сопровождаются болезненными ощущениями. При осмотре и обследовании врачу не удается найти никаких явных причин кровотечения. Несмотря на регулярный прием

таблеток, в подобных случаях следует исключить беременность. Если кровянистые выделения появляются на фоне приема таблеток с 25-го по 120-й день, значит, организм «подсказывает», что хорошо бы сделать паузу. В этом случае следует сделать 4-дневный интервал и продолжить прием препарата. Именно такой гибкий пролонгированный режим дозирования официально зарегистрирован в Российской Федерации в 2015 г. Возможность отодвигать свою менструацию эксперты назвали «второй революцией» после возможности планирования сроков рождения своих детей. А напутствие врачам-гинекологам от специалистов, тщательно изучивших проблему, звучит так: «Нет никакой медицинской или физиологической причины вынуждать получающих КОК пациенток иметь ежемесячное кровотечение отмены. Каждая женщина, которая получает контрацептивные таблетки, должна иметь выбор – сократить число менструаций или полностью устранить их. Не стоит полагать, что у нее нет проблем, связанных с менструациями, просто потому, что она не сказала вам о них» [1–3, 8].

С целью использования схем длительного дозирования в 2003 г. Комитет по контролю за качеством пищевых и лекарственных продуктов США (FDA) зарегистрировал и рекомендовал к применению новый комбинированный пероральный контрацептивный препарат, рассчитанный на применение в течение 91 дня: в течение 84 дней в непрерывном режиме осуществляется прием таблеток, содержащих активные вещества (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела), а в последующие 7 дней – таблеток плацебо [это был первый препарат Seasonale («Тева»), зарегистрированный FDA в 2003 г., далее в 2003 г. – Serasonique и в 2008 г. – LoSeasonique (Модэлль Либера)] [27]. При использовании такой схемы количество менструальноподобных кровотечений составляет 4 вместо 13 стандартных в течение года [6, 9].

В 2002 г. Ассоциацией специалистов по репродукции США (Association of Reproductive Health Professionals – ARHP) и Национальной ассоциацией акушеров и гинекологов сестер был проведен опрос среди участников ежегодных встреч, который показал, что 77% из них рекомендовали пролонгированный режим приема КОК в следующих случаях:

- эндометриоз (83%);
- просьба пациенток (79%);
- образ жизни пациенток (78%);
- меноррагия (73%);
- дисменорея (73%) [5, 6].

ARHP провела опрос женщин, которые используют КОК. Из них 44% отмечали, что они предпочитают отсутствие менструаций. В возрасте 40–49 лет процент таких женщин составил 59%. Чтобы отсрочить менструацию, 15% опрошенных женщин уже использовали КОК [6, 10].

В настоящее время существуют данные о том, что применение КОК в пролонгированном режиме целесообразно: при головных болях, возникающих во время перерыва приема КОК, обильных менструациях (при отсутствии органической причины) и мигренях, эпилепсии, сахарном диабете, эндометриозе, миоме матки, синдроме поликистозных яичников, анемии [11, 12].

Пролонгированный режим приема КОК стоит рекомендовать, если проводится лечение препаратами, снижающими эффективность КОК (антиретровирусные препараты, фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой) [2–4].

Почему пролонгированный режим приема КОК для контрацепции у пациенток с эндометриозом является предпочтительным? Эндометриоз является гормонозависимым заболеванием, поскольку в его патогенезе задействована гиперэстрогения. Более значительное снижение секреции эстрадиола яичниками предполагает использо-

Рис. 2. Действие КОК при пролонгированном режиме снижает риск возникновения овуляции при незапланируемой беременности.



вание КОК в пролонгированном режиме. Кроме того, симптомы эндометриоза, особенно боль, часто характеризуются ярко выраженной зависимостью от МЦ. Подавление гормональных флуктуаций, таким образом, помогает в большей степени нивелировать симптомы эндометриоза. Полагают, что прогрессирование эндометриоза на фоне приема КОК подавляется, но после прекращения лечения его клинические проявления могут рецидивировать. Поэтому непрерывные схемы с продленным циклом приема КОК у женщин с эндометриозом представляются более предпочтительными, чем стандартные [1, 6, 13].

Рядом исследователей показано, что во время приема КОК риск прогрессирования роста миомы матки снижается. Эти данные были подтверждены результатами ультразвукового исследования и гистерэктомии. При миоме матки применение КОК с целью контрацепции не оказывало статистически значимого влияния на размер или объем полости матки, но снижало продолжительность менструальных кровотечений и способствовало повышению показателей гематокрита [6, 14].

При синдроме поликистозных яичников непрерывное лечение КОК вызывает более значительное подавление выработки андрогенов в яичниках, чем стандартные схемы лечения, и благодаря этому может оказывать более значительный терапевтический эффект [6, 15]. Вместе с тем во время приема КОК по обычным схемам синтез андрогенов во время интервалов отмены может вновь повышаться.

Недостаток железа выявляется почти у 10% молодых женщин, а железодефицитная анемия – 12,2%, причем число женщин с недостатком железа коррелирует с выраженностью и продолжительностью менструаций [5, 6, 14]. Известно, что при недостатке железа и железодефицитной анемии использование пролонгированного режима приема КОК способствует повышению количества железа в сыворотке крови за счет уменьшения объема менструальной кровопотери. У женщин с аномальными маточными кровотечениями после исключения их органических причин целесообразно с целью контрацепции применение пролонгированных схем КОК [6, 16].

Почти 30% фертильных женщин предъявляют жалобы на боли внизу живота и в молочных железах, отеки, депрессивное состояние, повышенную раздражительность, появляющиеся во II фазу МЦ и исчезающие после менструации [5, 16, 17]. В ряде исследований показано, что при пролонгированной схеме контрацепции более значительно уменьшаются проявления дисменореи и симптомов предменструального синдрома, чем при использовании стандартных режимов [17].

В большом количестве исследований было показано, что применение КОК снижает частоту развития гиперплазии и рака эндометрия на 50–60%, что защитное влияние коррелирует с продолжительностью лечения [1, 5, 6, 14]. Длительный прием КОК, вызывающий значительное подавление секреции эстрогенов яичниками, усиливает ингибирующее действие прогестагенного компонента КОК на эндометрий.

Таким образом, продленный режим приема КОК более значительно подавляет функцию яичников, что позволяет увеличить эффективность контрацепции, снижая вероятность наступления нежеланной беременности при случайном пропуске таблеток. Существующие данные свидетельствуют о том, что многие женщины предпочитают схемы с продленным циклом, поскольку снижение частоты менструаций и клинических проявлений предменструального синдрома позволяет повысить качество жизни. «Месячные циклы должны быть выбором женщины, а не бедствием» [6, 19].

В этой связи следует отметить значение КОК Модэлль® Либера, используемого в пролонгированном режиме. В каждой из 84 таблеток Модэлль® Либера содержится левоноргестрел (0,10 мг) и этинилэстрадиол (0,02 мг), а в последних 7 таблетках – этинилэстрадиол (0,01 мг). Модэлль® Либера – комбинированный пероральный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат для постоянного длительного применения в течение 91 дня. Таблетки следует принимать каждый день с небольшим количеством жидкости. Одну оранжевую таблетку, содержащую левоноргестрел и этинилэстрадиол, принимают ежедневно в течение 84 дней, затем принимают по одной белой таблетке, содержащей этинилэстрадиол, в течение 7 дней, во время которых происходит менструальноподобное кровотечение отмены.

Контрацептивный эффект препарата осуществляется за счет взаимодополняющих механизмов действующих веществ, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции, повышение вязкости секрета шейки матки, что затрудняет проникновение сперматозоидов в полость матки, и изменения в эндометрии, препятствующие имплантации оплодотворенной яйцеклетки. При применении препарата Модэлль® Либера количество менструальноподобных кровотечений уменьшается до 4 в год. В последние 7 дней длительного приема препарата (в дни 85–91) на фоне применения 10 мкг этинилэстрадиола вместо плацебо происходит усиление подавления фолликулярного аппарата яичников и снижение риска пропуска овуляции. Менструальноподобное кровотечение, связанное с отменой препарата, происходит из-за того, что прогестинное влияние на эндометрий отсутствует, но у женщин наблюдается остаточное подавление гипоталамо-гипофизарной системы из-за приема небольшой дозы этинилэстрадиола для контроля функциональной активности яичников. По данным клинических исследований, индекс Перля при применении препарата Модэлль® Либера составил 2,74. Данный индекс Перля был посчитан с учетом беременностей, возникших в результате нарушений режима приема препарата [7, 20, 21].

В ходе клинических исследований препарата Модэлль® Либера запланированное менструальноподобное кровотечение (кровотечение отмены) и/или появление мажущих кровянистых выделений оставалось относительно постоянным, длилось в среднем 3 дня в течение каждого цикла длительностью 91 день. Частота незапланированных кровотечений отмены и незапланированных мажущих кровянистых выделений снижалась в течение цикла длительностью 91 день. Женщину следует предупредить, что в случае появления мажущих кровянистых выделений или появления незапланированного кровотечения следует по-прежнему придерживаться того же режима приема препарата Модэлль® Либера. Если кровотечение

постоянное или длится слишком долго, женщине следует обратиться к врачу [22, 23].

Вопрос правильного консультирования пациенток по поводу контрацепции является «краеугольным камнем» эффективности данного метода. При обращении пациентки по поводу контрацепции следует объяснить ей преимущества стандартного и пролонгированного режима и предоставить свободу выбора. В случае обоснованных доводов к пролонгированному приему КОК режим выбирает врач, но этот выбор должен быть аргументирован перед пациенткой, за которой сохраняется право отказа от предложенного метода и предпочтения обычной схемы. При согласии женщины использовать пролонгированный режим для контрацепции выбирается оптимальный вариант режима по длительности цикла и безгормональному интервалу. Некоторым пациенткам, особенно тем, кто уже имел опыт пользования КОК, можно сразу предложить индивидуальный подбор схемы. В любом случае оптимизация режима будет проводиться при последующих визитах пациентки [7, 24].

Контроль МЦ обязательно следует обсудить при назначении пролонгированного режима. Суть кровотечений прорыва должна быть объяснена с особым акцентом на закономерность их появления. Для уточнения индивидуальной реакции на непрерывное введение гормонов пациентка должна вести менструальный календарь в течение всего времени приема КОК (хотя это пожелание распространяется абсолютно на всех женщин репродуктивного возраста, в том числе и не принимающих никакие лекарственные средства). Кровотечение и мажущие кровянистые выделения (кровомазанье) обозначаются в менструальном календаре разной штриховкой. Через 3 мес на повторном визите проводится оценка менструального календаря и оптимизируется схема приема [7, 8, 25].

Естественно, что при обращении пациентки до истечения 3 мес все возникшие у нее вопросы, в том числе и по контролю МЦ, решаются исходя из конкретной клинической ситуации. По аспектам переносимости, безопасности, лечебным эффектам наблюдение женщин, получающих КОК в стандартном и пролонгированном режимах, не отличается [8, 26].

Клинический опыт применения схем пролонгированного использования КОК дает возможность гинекологам использовать контрацептивные препараты не только исключительно с целью контрацепции, но и для лечения и профилактики ряда гинекологических заболеваний, а также уделять большее внимание субъективным ощущениям женщин в отношении их здоровья и улучшения качества жизни.

Литература/References

1. Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. 4-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ, 2017. / Rukovodstvo po kontratseptsii. Pod red. V.N.Prilepskoi. 4-e izd., dop. M.: MEDpress-inform, 2017. [in Russian]
2. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Артикова Н.Л., Добрецова Т.А. Управление менструальным циклом: новые возможности. Инновации в контрацепции – гибкий пролонгированный режим и цифровые технологии дозирования: информационный бюллетень. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: StatusPraesens, 2016. / Khamoshina M.B., Lebedeva M.G., Artikova N.L., Dobretsova T.A. Upravlenie menstrual'nym tsiklom: novye vozmozhnosti. Innovatsii v kontratseptsii – gibkii prolongirovannyi rezhim i tsifrovye tekhnologii dozirovaniia: informatsionnyi biulleten'. Pod red. V.E.Radzinskogo. M.: StatusPraesens, 2016. [in Russian]
3. Юренева С.В., Ильина Л.М. Гибкий режим приема: «вторая революция» в использовании комбинированных оральных контрацептивов. РМЖ. 2016; 6: 298–303. / Yureneva S.V., Ilyina L.M. Gibkiy regim priema: «vtoraya revolyuciya» v ispol'zovanii kombinirovannykh oralnykh kontratseptivov. RMZh. 2016; 6: 298–303. [in Russian]
4. Klipping C et al. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. J Fam Plann Reprod Health Care 2012; 38: 73–83.

5. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M.Savel'evoy, G.T.Sukhikh, V.N.Serova i dr. 2-e izd., pererab i dop. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]
6. Прилепская В.Н., Хлебкова Ю.С. Пролонгированная контрацепция. Современные возможности, эффективность, перспективы (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (1): 88–91. / Prilepskaya V.N., Khlebikova Yu.S. Prolonged contraception. Modern possibilities, efficiency and prospects (literature review). Gynecology. 2016; 18 (1): 88–91. [in Russian]
7. Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ et al. Evaluation of pituitary – ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. Contraception 2008; 77 (3): 162–70.
8. Shrader SP, Dickerson LM. Extended- and Continuous-Cycle Oral Contraceptives. Pharmacotherapy 2008; 28 (8): 1033–40.
9. ARHP/NPWH. Obstacles to using extended contraceptive regimens. Clin Proc 2003; April: 1–2.
10. Association of Reproductive Health Professionals. Choosing when to menstruate: the role of extended contraception. 2004. <http://arhph.org/healthcareproviders/visitingfaculty-programs/extended-national-survey.htm>.
11. Munro MG, Critchley HO, Broder MS et al. FIGO classification system (PALM COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet 2011; 113: 3–13.
12. Krishnan S, Kiley J. The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 mg/levonorgestrel 100 mg + ethinyl estradiol 10 mg. Int J Women's Health 2010; 2: 235–9.
13. Wiegatz L, Hummel HH, Zimmermann T et al. Attitudes of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives. Contraception 2004; 69: 37–42.
14. Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б.Карра, Р.Блеквелла, Р.Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. / Rukovodstvo po reproduktivnoi meditsine. Pod red. B.Karra, R.Blekuel, R.Aziza. Per. s angl. M.: Praktika, 2015. [in Russian]
15. Anderson FD, Feldman R, Reape KZ. Endometrial effects of a 91-day extended regimen oral contraceptive with low-dose estrogen in place of placebo. Contraception 2008; 77: 91–6.
16. Пестрикова Т.Ю., Сухонослова Е.Л., Юрасова Е.А. Эффективность использования контрацептива эстрадиола валерита в комбинации с диеногестом у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Проблемы репродукции. 2016; 3: 115–23. / Pestrikova T.Yu., Sukhonosova E.L., Iurasova E.A. Effektivnost' ispol'zovaniia kontratseptiva estradiola valerita v kombinatsii s dienogestom u patsientok s sindromom polikistoznykh iachnikov. Problemy reproduksii. 2016; 3: 115–23. [in Russian]
17. Маммология: национальное руководство. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Mammologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. A.D.Kaprina, N.I.Rozhkovoi. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
18. Sulak P, Scow RD, Preece C et al. Hormone with drawal symptoms in oral contraceptives users. Obstet Gynecol 2000; 95: 261–6.
19. Blanchard K. Life without menstruation. Obstet Gynecol 2003; 5: 34–7.
20. <http://www.isgeotar.ru/modell-libera-16284.html>
21. FDA Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. Final summary minutes. January 23–24, 2007. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/transcripts/2007-427411-part1.pdf>
22. Kroll R, Reape KZ, Margolis M. The efficacy and safety of a low-dose, 91-day, extended-regimen oral contraceptive with continuous ethinyl estradiol. Contraception 2010; 81: 41–8.
23. Bonnemai RA, Spencer AL. The New Extended-Cycle Levonorgestrel-Ethinyl Estradiol Oral Contraceptives. Clin Med Insights Reprod Health 2011; 5: 49–54.
24. Thomas SL, Ellertson C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? Lancet 2000; 355: 922–4.
25. Карахалис Л.Ю. Пролонгированный режим: контрацептивные и неконтрацептивные преимущества. Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 54–6. / Karakhalis L.Yu. The prolonged regime: contraceptive and non-contraceptive benefits. Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 54–6. [in Russian]
26. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011; 342: d2151.
27. Benson LS, Micks EA. Why Stop Now? Extended and Continuous Regimens of Combined Hormonal Contraceptive Methods. Obstet Gynecol Clin North Am 2015; 42 (4): 669–81.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

Ковалева Тамара Даниловна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: kov-express@mail.ru

Щербакова Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог КГБУЗ РД №1. E-mail: kramnikova_olga@mail.ru

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.75-80

Персонализированный подход к лечению пациентов с аногенитальными бородавками

А.А.Хрянин^{1,2}, О.В.Решетников³¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России». 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52;²РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». 630004, Россия, Новосибирск, ул. Ленина, д. 55;³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики» СО РАН. 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

✉ khryanin@mail.ru

Изложены современные представления о вирусе папилломы человека. Обсуждаются актуальные вопросы эпидемиологии папилломавирусной инфекции, а также подходы к диагностике и лечению больных с аногенитальными бородавками. Использование инозина пранобекса (Изопринозин) в качестве иммуномодулятора способствует эрадикации вируса папилломы человека, минимизирует частоту рецидивов аногенитальных бородавок и препятствует персистенции вируса с последующей вероятностью эпителиальных трансформаций у мужчин и женщин.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, эпидемиология, пути передачи, аногенитальные бородавки, лечение, инозин пранобекс, Изопринозин.

Для цитирования: Хрянин А.А., Решетников О.В. Персонализированный подход к лечению пациентов с аногенитальными бородавками. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 75–80. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.75-80

Review

Personalized approach to patients with anogenital warts treatment

А.А.Khryanin^{1,2}, O.V.Reshetnikov³¹Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr-t, d. 52;²Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists. 630004, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Lenina, d. 55;³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine. 630089, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Borisa Bogatkova, d. 175/1

✉ khryanin@mail.ru

Abstract

Modern ideas are presented concerning the human papillomavirus. The topical issues of the epidemiology of papillomavirus infection are discussed, as well as approaches to the diagnosis and treatment of patients with anogenital warts. Using of inosine pranobex (Isoprinosine) as an immunomodulator that contributes to the eradication of the human papillomavirus, minimizes the frequency of recurrence of anogenital warts, and prevents the persistence of the virus with the subsequent non-probability of epithelial transformation in men and women.

Key words: human papilloma virus, epidemiology, transmission route, anogenital warts, treatment, inosine pranobex, Isoprinosine.

For citation: Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Personalized approach to patients with anogenital warts treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 75–80. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.75-80

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) – инфекционное заболевание человека, вызываемое вирусами папилломы человека (ВПЧ) – большой и гетерогенной группой вирусов, обладающих онкогенными свойствами и вызывающих доброкачественные или злокачественные опухоли. Доказана этиологическая роль определенных типов папилломавируса в развитии рака шейки матки (РШМ). Папилломавирусы имеют видоспецифические и некоторые типоспецифические антигены, не культивируются в клеточных системах. В настоящее время известно более 300 различных типов вируса, около 40 из которых поражают слизистую оболочку аногенитальной области – генитальные типы ВПЧ. Инкубационный период ПВИ составляет от 3–4 нед до 8 мес, в среднем 3 мес. Распространенность ВПЧ-инфекции в Российской Федерации составляет от 29,1 до 44,8%. В результате многочисленных эпидемиологических, клинических и молекулярно-биологических исследований установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин ВПЧ [1–3]. Некоторые исследования, проведенные в различных популяциях, убедительно доказывают, что среди пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) и РШМ чаще встречаются женщины с определенными вариантами генов HLA I и II класса. Распознавание ВПЧ-антигенов продуктами генов основного комплекса гистосовместимости HLA I и II класса необходимо для элиминации вирусинфицированных клеток. Поскольку гены HLA I и II класса отличаются генетическим полимор-

физмом, предполагают, что иммунологическая чувствительность к инфекции ВПЧ генетически предопределена и может быть важна для прогрессии CIN и РШМ [1–8].

Различные типы ВПЧ были выявлены в 99,7% биоптатов РШМ как при плоскоэпителиальных карциномах, так и при аденокарциномах [4]. По данным последних эпидемиологических и вирусологических исследований ВПЧ является причиной РШМ в 100% случаев, рака прямой кишки – 90%, рака вульвы и влагалища – 40%, рака ротоглотки – примерно 12%, рака ротовой полости – 3% [2].

Доказательства прямого пути передачи ВПЧ при половом контакте следующие: возникновение аногенитальных бородавок (АБ) у партнера; заражение обоих партнеров одним типом вируса; крайне редкая заболеваемость у женщин, никогда не практиковавших вагинальные контакты; воспроизведенная во многих исследованиях ассоциация между числом половых партнеров в течение жизни и у мужчин, и у женщин в равной степени; высокий риск заражения с новым половым партнером. Существуют и другие пути передачи, кроме полового, например орально-генитальный; при рукопожатии, так как в отдельных случаях ВПЧ обнаруживается на подушечках и под ногтями пальцев рук, но они не имеют существенного значения. Определялась возможность заражения генитальной инфекцией ВПЧ через пол и сидения в помещениях для купания общего пользования, однако это встречается крайне редко, как и перинатальный путь передачи от инфицированной матери ребенку [5]. Инфицирование ВПЧ может

произойти при соприкосновении кожи при генитальном контакте [6, 7], даже если имел место непроникающий половой контакт [7, 8].

В настоящее время известно, что использование презервативов не гарантирует 100% защиты, а только снижает риск передачи ВПЧ [5–8]. Особенно это относится к презервативам 1-й генерации, которые имеются в России (в Европе доступны презервативы 3-й генерации), поэтому становится очевидным, что столь популярный индивидуальный метод профилактики инфекций, передаваемых половым путем, не обеспечивает выраженной защиты в отношении вирусных инфекций (вирус простого герпеса, ВПЧ) даже при правильном и постоянном их использовании.

Среди факторов риска заражения ВПЧ на первом месте стоит ранний сексуальный дебют. Однако эта ассоциация кажется не столь однозначной, поскольку раннее начало половой жизни может быть маркером рискованного сексуального поведения, такого как большее число половых партнеров в течение жизни или конкурентное партнерство. Кроме того, не исключена роль биологических механизмов: незрелость шейки матки, неадекватная продукция протективной цервикальной слизи и шеечная эктопия могут predisposing подростков к инфицированию [9, 10].

В организме человека ВПЧ инфицирует базальный слой эпителия, причем наиболее поражаемым участком является зона трансформации многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий. В инфицированной клетке вирус существует в двух формах – episomальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой, и интегрированной (встроенной в геном клетки), которую определяют как злокачественную форму паразитирования ВПЧ. По способности трансформировать эпителий слизистой шейки матки вирусы условно разделяют на низкокканцерогенные, высококканцерогенные и вирусы неустоенного канцерогенного риска. К 1-й группе традиционно относят 6, 11, 42, 43, 44-й типы, которые чаще оказывают продуктивное воздействие, результатом чего являются АБ. Инфекция, вызванная ВПЧ низкого онкогенного риска, обычно протекает доброкачественно. Ко 2-й группе относят 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-й типы ВПЧ, способные оказывать трансформирующее воздействие на эпителий слизистой оболочки шейки матки, вызывая CIN, которые могут прогрессировать в плоскоклеточную карциному и аденокарциному. Типы 30, 34, 40, 53, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 72, 73, 80, 82 и другие, недавно открытые, считаются вирусами невыясненного и канцерогенного риска [9, 10].

Выделяют следующие 4 стадии ПВИ высокого онкогенного риска:

- I. Персистенция ВПЧ в организме (или латентное течение) – вирус существует в episomальной форме, не вызывая патологических изменений в клетках; клинических проявлений нет; определить наличие вируса возможно только с помощью молекулярно-биологических методов.
- II. Неоплазия (дисплазия) легкой степени – ВПЧ существует в episomальной форме, при этом происходят изменения в структуре клетки, получившие название «койлоцитарная атипия», которая возникает в поверхностных слоях эпителия, при этом клеточное ядро принимает неправильную форму и становится гиперхромным, в цитоплазме появляются вакуоли. Поражения локализуются чаще всего в зоне трансформации шейки матки и могут прогрессировать. Выявляются при помощи цитологического исследования, а также гистологического исследования биоптата.
- III. Неоплазия (дисплазия) тяжелой степени – ВПЧ существует в интегрированной форме, при этом появляются измененные «атипичные» клетки, характеризующиеся увеличенным ядром и уменьшенной цитоплазмой, свидетельствующие о злокачественности процесса: чем больше таких клеток в образце, тем выше степень дисплазии. Поражения локализуются чаще всего в пере-

ходной зоне трансформации шейки матки и могут прогрессировать в инвазивный рак (карциному). Выявляется при помощи цитологического исследования, а также гистологического исследования биоптата, полученного при проведении кольпоскопического анализа.

IV. Карцинома – ВПЧ существует в интегрированной форме, при этом измененные «атипичные» клетки свидетельствуют о злокачественности процесса (инвазивная опухоль) [9].

Мишенью для воздействия онкогенных типов ВПЧ является зона трансформации шейки матки, где и развиваются предраковые изменения. Прогрессия от клеточных изменений, связанных с ВПЧ-инфекцией (койлоцитарная атипия), до развития РШМ обычно занимает 10–40 лет, но в редких случаях может происходить за 1–2 года. Анализ исходов CIN, ассоциированных с ВПЧ, показал, что при CIN I регрессия наблюдается в 57%, персистенция – в 32%, прогрессия – в 11%, а развитие инвазивного рака – только в 1% наблюдений. В то же время при CIN III малигнизация происходит более чем в 12%, а регрессия – лишь в 32% наблюдений. Прогрессирование цервикальной неоплазии зависит от типа вируса. Наибольший удельный вес прогрессирования диспластических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, наблюдается при инфицировании вирусом 16, 18, 31, 33 и 45-го типов, наименьший – при инфицировании 51 и 56-м типами ВПЧ [9, 10].

Лабораторная диагностика ПВИ

Молекулярно-биологическое исследование направлено на выявление нуклеиновых кислот (ДНК/РНК) ВПЧ высокого онкогенного риска методами гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) и/или методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). МГНК основаны на выявлении ВПЧ в результате гибридизации ВПЧ-специфических РНК-ДНК-зондов непосредственно с генетическим материалом (ДНК или РНК) подготовленного клинического образца. МАНК помогают выявлять возбудителя посредством предварительной амплификации (многократного копирования) его специфического фрагмента (ДНК или РНК) с последующей детекцией амплифицированного фрагмента. В результате МАНК имеют большую чувствительность и позволяют обнаружить вирус в концентрациях много меньших, чем предел обнаружения ВПЧ другими лабораторными методами, включая МГНК. МАНК на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) обладают большей диагностической значимостью и позволяют не только выявлять и дифференцировать группы ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска, но также идентифицировать отдельные филогенетические группы и типы ВПЧ. Многочисленные исследования продемонстрировали, что тест на ВПЧ дает гораздо более высокую чувствительность для выявления CIN, чем цитологическое исследование. Однако использование этого метода как диагностического критерия для неопластических процессов шейки матки приводит к значительной гипердиагностике, так как примерно в 80% случаев инфицирование имеет кратковременный характер и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией ПВИ. Таким образом, положительный результат при лабораторном исследовании на ДНК ВПЧ не позволяет в большинстве случаев прогнозировать развитие цервикального рака. Однако метод обладает большей прогностической значимостью, особенно если на фоне ВПЧ-инфекции уже имеется картина дисплазии эпителия шейки матки [9].

Наиболее эффективным методом установления персистенции ПВИ является генотипирование вируса, позволяющее дифференцировать персистирующую инфекцию от реинфекции [9].

Высокая вирусная нагрузка также рассматривается как один из критериев клинически значимой инфекции, спо-

собной развиться в заболевание. Было продемонстрировано, что показатель спонтанной элиминации вируса ниже, а риск прогрессии выше в случаях ПВИ с более высокой вирусной нагрузкой. Определение вирусной нагрузки позволяет прогнозировать элиминацию ВПЧ либо прогрессирование инфекции до дисплазии. Так, вирусная нагрузка менее 3 логарифмов на 10^5 клеток является клинически мало значимым количеством вируса и характеризуется минимальным риском развития дисплазии и почти 100% спонтанной регрессией. Вирусная нагрузка более 5 логарифмов на 10^5 клеток обозначается как повышенное количество вируса и отражает наличие дисплазии или высокий риск ее развития, снижение вирусной нагрузки более чем на логарифм за 6 месяцев считается динамическим маркером транзитной инфекции [9].

Несмотря на то что высокая вирусная нагрузка как фактор риска неопластической прогрессии активно изучается, ее использование в клинической практике в настоящее время остается проблематичным по ряду причин. Во-первых, данный подход требует стандартного забора материала, при котором количество эпителиальных клеток должно быть достаточным. Во-вторых, необходимо использовать тесты, позволяющие определять истинную концентрацию вирусной ДНК и клеток в образце. Точную количественную оценку ДНК ВПЧ можно провести только с применением метода ПЦР в режиме реального времени [9].

Исследования клинического материала с помощью МАНК должны осуществляться с использованием коммерческих тест-систем (наборов реагентов), предназначенных для скрининга и диагностики ПВИ, апробированных в скрининговых исследованиях, прошедших процедуру государственных испытаний согласно действующему законодательству РФ и имеющих регистрационные удостоверения [9].

Клинические проявления и терапия ПВИ

Одним из самых частых и наиболее неприятных клинических проявлений, связанных с инфицированием ВПЧ, являются АБ (в 90% случаев вызываемые 6 и 11-м типами). Наибольшая заболеваемость, обусловленная ПВИ, наблюдается в возрасте от 18 до 28 лет. Возникновение таких заболеваний не зависит от пола.

АБ – это доброкачественные образования, вызываемые ВПЧ различных типов. Пациенты с видимыми АБ более чем в 90% случаев имеют генотипы 6 и 11, но могут быть также инфицированы и высокоонкогенными ВПЧ 16 и 18-го типа, которые чаще всего вызывают субклинические поражения, связанные с интраэпителиальной неоплазией и раком вульвы, влагалища или прямой кишки [10, 11].

За последнее десятилетие заболеваемость АБ резко увеличилась, так что на сегодняшний день около 2% сексуально активных людей имеют клинически выраженные АБ, а число инфицированных ВПЧ значительно больше при оценке с помощью ПЦР [12, 13].

Высокая частота распространения ВПЧ и большой риск рецидивирования ассоциированных заболеваний требуют поиска эффективных методов терапии. В настоящее время медицина находится на грани глобальных перемен, которые иллюстрируют переход от достаточно консервативной системы здравоохранения, ориентированной на лечение заболеваний, к системе, сосредоточенной на защите индивидуального здоровья путем управления собственным [14].

Персонализированная медицина подразумевает адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, чтобы выделить субпопуляции, отличающиеся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или их ответу на конкретную терапию. При этом предсказываемся на основе геномных данных вероятность возникновения того или иного заболевания с последующей разработкой профилактической индивидуальной схемы лечения [14].

Методы терапии АБ, характеризующиеся быстрым эффектом, такие как криотерапия, лазерная вапоризация, электрокоагуляция и хирургическое иссечение, болезненны, отличаются значительной стоимостью и при их эффективности сопровождаются большим процентом рецидивов. Более консервативные методы терапии включают применение подофиллина, дихлоруксусной и трихлоруксусной кислоты. Эти препараты необходимо наносить не один раз в условиях клиники, кроме того, при их применении часто возникают местные воспалительные реакции, такие как эритема, эрозии и даже язвенные дефекты. Ни один из этих методов не обеспечивает предсказуемое, длительное, комфортное удаление бородавок с низким процентом рецидивов [15, 16].

Представляется очевидным, что локальная деструкция очагов с клиническим и субклиническим проявлением ВПЧ позволяет воздействовать только на участок эпителия, где произошла клиническая манифестация инфекции, при этом в окружающих тканях остается резервуар ВПЧ в латентном состоянии или в недиагностированной субклинической форме, которые могут являться основой для дальнейшего развития инфекции [17].

Включение интерферона- α в терапию АБ позволило надеяться на появление метода, который устранил как АБ, так и сам вирус путем активации иммунитета или специфического противовирусного действия, а не путем неспецифического уничтожения. Тем не менее использование этого средства требует множественных инъекций и хотя приводит к устранению бородавок у 36–62% пациентов без разрушения нижележащих слоев кожи, но также сопровождается высоким процентом рецидива АБ [18, 19]. Кроме того, это дорогостоящая терапия с системными нежелательными эффектами и большим количеством визитов в клинику.

Некоторые трудности удалось бы преодолеть, если бы интерферон- α можно было наносить местно. Однако его молекула плохо всасывается. Использование интерферонов или подофиллина не рекомендуется вследствие их низкой эффективности и токсичности [15–19].

В последние десятилетия в России появилось целое поколение так называемых иммуномодуляторов, т.е. препаратов, способных оказывать регулирующее действие на иммунную систему. Некоторые из них показали высокую эффективность в лечении самой разной патологии.

Например, установлено, что у больных с урогенитальными инфекциями отмечен дисбаланс цитокинового профиля, что проявляется в повышении уровня цитокинов класса Th-2 (интерлейкин-6) и снижении содержания цитокинов класса Th-1 (интерферон- γ) [20]. При этом в компенсации этих нарушений одним из наиболее эффективных и безопасных оказался инозин пранобекс.

В многоцентровом проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 55 пациентов обоего пола с анамнезом рефрактерных АБ в течение года 4-недельный курс инозина пранобекса (Изопринозин) 3 г в день улучшил клинический ответ на традиционное лечение (в основном подофиллин или трихлоруксусная кислота). Значительное улучшение по сравнению с плацебо отмечено в 82% (число АБ и степень поражения), у 36% пациентов произошла полная элиминация поражений [21].

У 165 гетеросексуальных мужчин и женщин с АБ проводилась терапия инозином пранобексом, или обычное лечение (подофиллин + криотерапия), или и то и другое. Инозин пранобекс (1 г 3 раза в день в течение 4 нед) оказался более эффективным при длительных поражениях (средняя продолжительность 40 нед), тогда как традиционное лечение было эффективно при АБ более короткой продолжительности (12 нед). В целом дополнение обычной терапии инозином пранобексом увеличило показатель успеха с 41 до 94%. Иммунологические исследования у 134 пациентов с АБ показали увеличение числа В-лимфоцитов в 21%

образцов периферической крови. Отсутствие серьезных изменений среди циркулирующих лимфоцитов продемонстрировало, что у пациентов с АБ может иметь место локальная иммунная реакция [22].

В Греции проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для изучения эффективности и безопасности инозина пранобекса (50 мг/кг ежедневно в течение 12 нед) в лечении АБ, резистентной к традиционной терапии. Женщины (n=38) в возрасте 20–43 года были рандомизированы для получения либо препарата (50 мг/кг ежедневно в течение 12 нед), либо плацебо. Полное выздоровление отмечено у 24%, в то время как значительное улучшение – у 65%; терапевтическая разница между женщинами, принимающими активное вещество и плацебо, была статистически значимой ($\chi^2=6,69$, $p<0,01$). Ни одна из полностью излеченных женщин не испытала рецидива во время 12-месячного наблюдения. Побочные эффекты были умеренными и исчезли после завершения терапии [23].

В недавнем обзоре проанализировано 59 источников отечественной и зарубежной литературы, посвященной применению иммуномодулятора Изопринозин в лечении больных, инфицированных ВПЧ, а также приведены результаты собственного опыта. Показаны высокая распространенность ВПЧ, его роль в развитии РШМ, механизмы развития ВПЧ и защиты организма-хозяина от этой инфекции. Приводятся подходы к лечению ВПЧ-инфицированных: среди медикаментозных методов воздействия особое внимание уделяется Изопринозину. Препарат относится к иммуномодуляторам с противовирусной активностью – он подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. ВПЧ-инфекция, особенно на ранних стадиях, успешно излечивается вплоть до полной элиминации вируса консервативными методами, оптимальным среди которых можно признать препарат инозин пранобекс (Изопринозин) как обладающий двойным действием и имеющий наибольшую доказательную базу [24–26].

Проведена оценка эффективности комплексного лечения АБ у мужчин с использованием иммуномодулирующего препарата Изопринозин. Большинство обследованных больных были в возрасте 20–30 лет. Продемонстрирована эффективность комбинированной терапии в долгосрочной перспективе. Рецидив заболевания спустя 8 мес в группе пациентов, подвергшихся только деструктивным методам лечения, диагностировали в 32% наблюдений, в группе комбинированной терапии (деструкция + Изопринозин) – 7%. Спектр фармакологического действия препарата (иммуностимулирующее, противовирусное), эффективность сочетания с деструктивными методами лечения позволяют считать обоснованным включение инозина пранобекса (Изопринозин) в комплексную терапию остроконечных кондилом, в том числе с целью профилактики рецидивов данного заболевания [26].

Отдельно стоит уделить внимание аппаратным способам удаления АБ, которые являются методами симптоматической терапии, как правило, без непосредственного воздействия на ВПЧ. Комбинированное лечение (аппаратное удаление + Изопринозин) обеспечивает не только эффективное удаление АБ, но и воздействует на ВПЧ-инфекцию как причину заболевания, снижая риски развития рецидивов и возможных онкологических последствий при длительно персистирующей ПВИ.

Комбинированная терапия – деструкция + инозин пранобекс (Изопринозин) является международным стандартом лечения АБ. Согласно Европейскому курсу по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ, использование интерферонов, 5-фторурацила или подофилина не рекомендуется в кабинете врача общей практики вследствие их низкой эффективности и токсичности. Применение системных иммуномодулирующих средств может быть рекомендова-

но при рецидивирующем течении заболевания, в случаях локализации процесса в интравагинальной, цервикальной, интраанальной и интрауретральной областях при сочетании с ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18-й типы). При этом эффективность местных интерферонов сравнительно невысокая в связи с их низкой биодоступностью. Кроме того, ВПЧ нечувствительны к противовирусным препаратам, которые применяются при других вирусных инфекциях, так как ДНК ВПЧ кодируют небольшое количество ферментов и они не имеют полимераз, киназ или протеаз, которые могли бы служить мишенями для имеющихся противовирусных средств [26–30].

Сочетание применения Изопринозина с радиоволновыми методами лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, увеличивает эффективность терапии до 93,5%. Результаты клинического исследования, проведенного П.В.Будановым и соавт., продемонстрировали, что применение препарата Изопринозин способствует прекращению выделения ВПЧ из очага поражения и нормализации морфологической картины экзо- и эндоцервикса, повышает эффективность деструктивных методов лечения, а также снижает частоту рецидивов. Подобные характеристики дают возможность сделать заключение, что Изопринозин (инозин пранобекс) обладает высокой эффективностью в лечении ВПЧ-инфекции у молодых женщин репродуктивного возраста [31].

Таким образом, использование инозина пранобекса (Изопринозин) способствует полной эрадикации ПВИ, минимизирует частоту рецидивов, а также препятствует персистенции вируса с последующей вероятностью эпителиальных трансформаций, которые имеют тяжелые онкологические последствия для пациента.

В заключение необходимо напомнить об основных принципах современного здравоохранения, заключающихся:

- в переходе от традиционной клинической к персонализированной диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний с учетом индивидуальных показателей пациента, в том числе биомаркеров вирусной молекулярной природы;
- выборе тактики лечения с учетом индивидуальных показателей больных;
- применении фармакологических аспектов, включающих индивидуальный подбор лекарственных средств путем сочетания геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга.

Литература/References

1. Zur Hausen H. Human pathogenic papillomaviruses, topics in microbiology and immunology. Berlin, 1994. Vol. 186; p. 131–57.
2. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl. 3): 11–25.
3. IARC WHU Press Release 151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25–65 in reducing mortality, 2004.
4. Waggoner S. Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361: 2217–25.
5. Burchell AN, Winer RL, Sanjose S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24 (S3): 52–61.
6. Gravitt PE, Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 439–58.
7. McIntosh N. Human papillomavirus and cervical cancer. *JHPiEGO Strategy Paper*, 2000.
8. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 21–31.
9. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Нью-Диамед, 2011; с. 464. / *Protokoly vedeniya bol'nyh. Infekcii, peredavaemye polovym putem*. М.: N'yudamed, 2011; s. 464. [in Russian]
10. Хрянин А.А., Решетников О.В. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение. *Гинекология*. 2013; 15 (5): 4–8. / *Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Papillomavirusnaya infekciya: sovremennyy vzglyad na epidemiologiyu, profilaktiku i lechenie*. *Gynecology*. 2013; 15 (5): 4–8. [in Russian]
11. Krogh von G, Lacey CJN, Gross G et al. European course on HPV associated pathology. *Sex Transm Inf* 2000; 76: 162–8.

12. Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1331–9.
13. Koutsky L, Galloway D, Holmes K. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 122–63.
14. Hood LI, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8 (3): 184–7.
15. Stone KM. Human papillomavirus and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 91–7.
16. Heaton CL. Clinical manifestations and modern management of condylomata acuminata: a dermatologic perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1345–50.
17. Fleurence RL, Dixon JM, Milanova TF, Beusterien KM. Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (3): 206–12.
18. Eron SJ, Judson F, Tucker S et al. Interferon therapy for condyloma acuminata. *N Engl J Med* 1986; 315: 1059–64.
19. Friedman-Kein AE, Eron LJ, Conant M et al. Natural interferon alfa for treatment of condyloma acuminata. *JAMA* 1988; 259: 533–8.
20. Хрянин А.А., Сафронов И.Д., Ефремов А.В. Иммунологические нарушения при хроническом течении урогенитальной хламидийной инфекции. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 2009; 2: 71–5. / Khryanin A.A., Safronov I.D., Efremov A.V. Immunologicheskie narusheniya pri hronicheskom techenii urogenital'noj hlamidijnoj infekcii. *Ros. zhurn. kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2009; 2: 71–5. [in Russian]
21. Davidson-Parker J, Dinsmore W, Khan MH et al. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study. *Genitourin Med* 1988; 64 (6): 383–6.
22. Mohanty KC, Scott CS. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study. *Genitourin Med* 1986; 62 (5): 352–5.
23. Georgala S, Katoulis AC, Befon A et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG* 2006; 113 (9): 1088–91.
24. Бреусов А.А., Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Филимонов П.Н. Оптимальный подход к комбинированному лечению больных урогенитальным папилломатозом. *Урология*. 2015; 5: 118–23. / Breusov A.A., Kul'chavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Filimonov P.N. Optimal'nyj podhod k kombinirovannomu lecheniyu bol'nyh urogenital'nyh papillomatozom. *Urologiya*. 2015; 5: 118–23. [in Russian]
25. Хрянин А.А., Решетников О.В. Иммуномодулирующая терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Сиб. онкол. журн.* 2011; 3 (45): 5–10. / Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Immunomoduliruyushchaya terapiya VPCh-assotsiirovannyh zabolevanij s pozicij mediciny, osnovannoj na dokazatel'stvah. *Sib. onkol. zhurn.* 2011; 3 (45): 5–10. [in Russian]
26. Неймарк Б.А., Кондратьева Ю.С., Золотина В.С., Торбик Д.В. Эффективность комбинированного лечения папилломавирусной инфекции. *Урология*. 2015; 2: 39–42. / Nejmark B.A., Kondrat'eva Yu.S., Zolotina V.S., Torbik D.V. Effektivnost' kombinirovannogo lecheniya papillomavirusnoj infekcii. *Urologiya*. 2015; 2: 39–42. [in Russian]
27. European STD Guidelines. *Int J STD AIDS* 2001; 12 (Suppl. 3): 722–9.
28. CDC Recommendations and reports 2002; 51; RR-6: 53–7.
29. Клинические рекомендации РОДВК. Ведение больных ИППП и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой экспресс, 2013. / Klinicheskie rekomendacii RODVK. Vedenie bol'nyh IPPP i urogenital'nyimi infekcijami. M.: Delovoj ekspress, 2013. [in Russian]
30. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс-информ, 2014; с. 84–6. / Kacambas A.D., Lotti T.M. Evropejskoe rukovodstvo po lecheniyu dermatologicheskikh boleznej. M.: MEDpress-inform, 2014; s. 84–6. [in Russian]
31. Буданов П.В., Чурганова А.А., Бахтияров К.Р., Стрижаков А.Н. Папилломавирусная инфекция: эффективность лечения инозином пранобексом. *Гинекология*. 2015; 17 (6): 56–9. / Budanov P.V., Churganova A.A., Bakhtiarov K.R., Strizhakov A.N. Human papillomavirus infection: the efficacy of treatment with inosine pranobex. *Gynecology*. 2015; 17 (6): 56–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хрянин Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». E-mail: khryanin@mail.ru

Решетников Олег Вадимович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН

