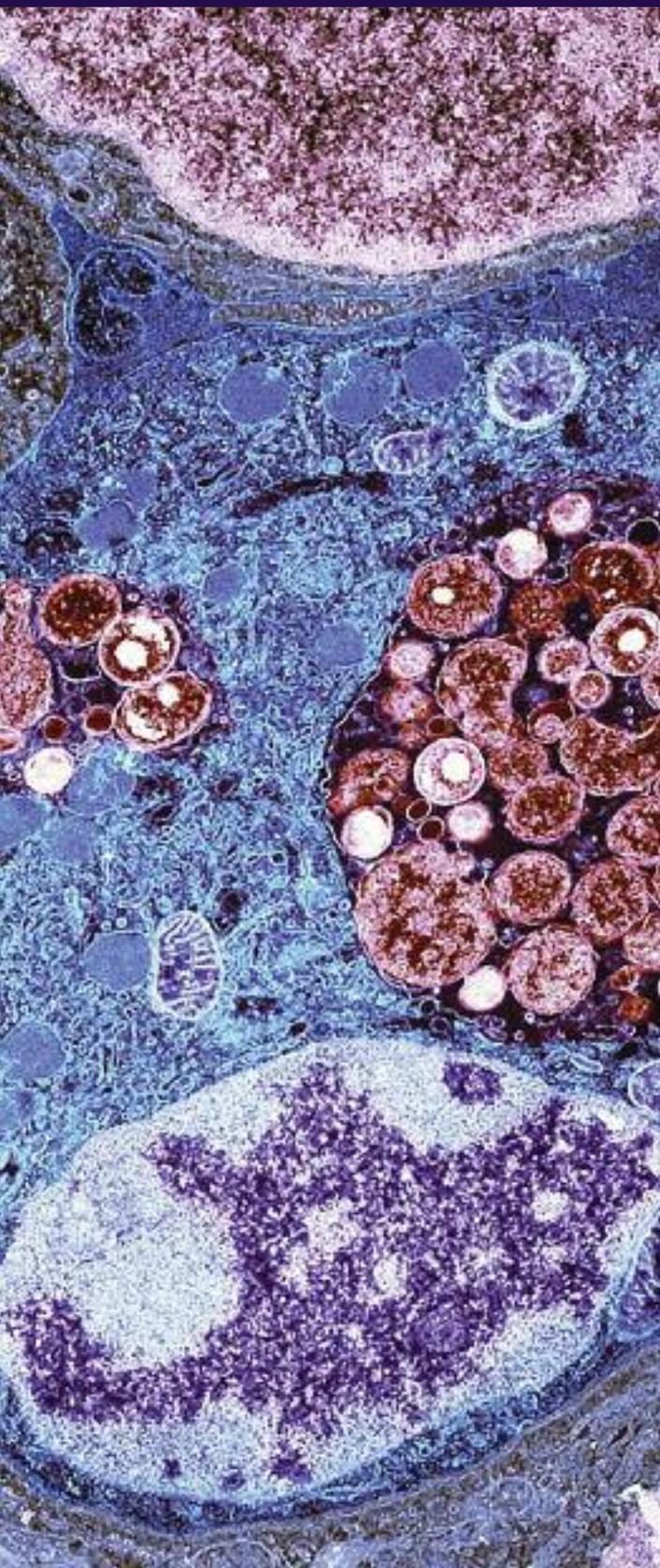


CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №6, 2019

VOL. 21, No. 6, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ WOMAN'S HEALTH

Йод и женское здоровье

Гиперпластические процессы эндометрия:
современная тактика ведения пациенток

Улипристала ацетат в лечении
миомы матки

Патологические выделения
из половых путей: международные
стандарты оказания медицинской помощи

Менопаузальная гормональная терапия
в профилактике нарушений липидного
обмена

Реализация права пациентов на посещение
их третьими лицами. Права, обязанности
и ответственность сторон

Первые результаты пилотного проекта
маммоскрининга по раннему выявлению
рака молочной железы в Калужской
области

Гистероскопический церкляж перед
переносом эмбриона для профилактики
преждевременных родов у пациентки
с синдромом поликистозных яичников

Комплексный подход к терапии
остеопороза в постменопаузальном
периоде в контексте международных
клинических рекомендаций

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор,

Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Подзолкова Наталия Михайловна,

д. м. н., профессор, Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования,

Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, CONSILIUM MEDICUM 2019, ТОМ 21, №6

Аполихина Инна Анатольевна,

д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр

акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова,

Москва, Россия

Кузнецова Ирина Всеволодовна,

д. м. н., профессор, Первый Московский государственный медицинский уни-

верситет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Макацария Александр Давидович,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Первый Московский государственный меди-

цинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет),

Москва, Россия

Прилепская Вера Николаевна,

д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр

акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова,

Москва, Россия

Серов Владимир Николаевич,

академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский

исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии

им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 12 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

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

Типография: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.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

Литературный редактор-корректор:

М.Э. Витвицкая

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сулова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)
ISSN 2542-2170 (Online)

con-med.ru

Vol. 21, No. 6, 2019

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Nataliya M. Podzolkova,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2019, VOLUME 21, No. 6

Inna A. Apolikhina,

M.D., Ph.D., Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Irina V. Kuznetsova,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexandr D. Makatsariya,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Vera N. Prilepskaya,

M.D., Ph.D., Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Vladimir N. Serov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: Konsilium Medikum

Publisher address: 3, 40 Novii Zikovskii tr., Moscow, Russia

Printing House: 21 Elektrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 55 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Medical Director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science editors:

Darya V. Volkova, Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev, Elena V. Naumova

Literary Editor-proofreader:

Marina E. Vitvitskaya

Design and layout:

Sergey L. Sirotin

MMA "MediaMedica"

Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address: P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development Adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account Manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services Director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:

Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

 объединённая
редакция

 **MEDIAMEDICA**

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хаитов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Сеницын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nataliya M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTIO and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabiroy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Первые результаты пилотного проекта маммоскрининга по раннему выявлению рака молочной железы в Калужской области

Г.П. Корженкова

9

ОБЗОР

Йод и женское здоровье

В.Г. Беспалов, И.А. Туманян

13

ЛЕКЦИЯ

Реализация права пациентов на посещение их третьими лицами. Права, обязанности и ответственность сторон

А.Н. Пищита

22

ЛЕКЦИЯ

Железодефицитная анемия у беременных – проблема прошлого и настоящего

Л.В. Сумятина, М.Ю. Скворцова, Т.В. Денисова

26

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Опыт ведения пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе

Т.Ю. Пестрикова, О.Г. Щербакова, Е.А. Юрасова, Т.П. Князева

30

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Гистероскопический церкляж перед переносом эмбриона для профилактики преждевременных родов у пациентки с синдромом поликистозных яичников

Ю.Г. Петриченко, Ю.А. Колода, В.В. Коренная, Н.М. Подзолкова

38

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Клинико-патогенетическое значение определения резерва фагоцитов крови и антиоксидантной системы при преэклампсии

С.Г. Цахилова, Н.Ю. Сакварелидзе, Ф.Б. Кокоева, Л.Е. Смирнова, А.С. Зыкова, А.А. Моргоева

42

ОБЗОР

Улипристала ацетат в лечении миомы матки. Как медикаментозное лечение меняет существующие парадигмы?

Н.М. Подзолкова, В.В. Коренная, Р.Э. Кузнецов, О.Ю. Игнатченко

47

ОБЗОР

Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток

Р.И. Габидуллина, Г.А. Смирнова, Ф.Р. Нухбала, Е.В. Валеева, Ю.И. Орлова, А.А. Шакиров

53

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Опыт применения препарата Димиа® в лечении аномальных маточных кровотечений пубертатного периода

Е.В. Сибирская, Г.М. Тургунова

59

ОБЗОР

Воспалительные заболевания органов малого таза: состояние проблемы

Р.Э. Кузнецов, Д.В. Скрипченко

63

ЛЕКЦИЯ

Патологические выделения из половых путей: международные стандарты оказания медицинской помощи

Е.И. Боровкова

68

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Местный противогрибковый препарат сертаконазол: антимикотик резерва или средство первой линии эмпирической терапии вульвовагинитов?

И.Е. Фадеев, Т.Н. Полётова, Е.Е. Масс

73

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Лечебные эффекты PRP-терапии в лечении атрофического вагинита и склероатрофического лишая вульвы

Е.В. Иванова, Л.Г. Созаева

77

ЛЕКЦИЯ

Менопаузальная гормональная терапия в профилактике нарушений липидного обмена

Н.М. Подзолкова, В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова

81

ЛЕКЦИЯ

Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций

И.С. Захаров, Г.И. Колпинский, Н.В. Шаламанова, И.Ю. Колесник, Т.В. Лебедева, О.В. Титаренко

86

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

Менопауза: вопросы и решения

90

Contents

ORIGINAL ARTICLE

- The first results of a pilot mammoscreening project for the early detection of breast cancer in the Kaluga region**
Galina P. Korzhenkova 9
-

REVIEW

- Iodine and women's health**
Vladimir G. Bespalov, Irina A. Tumanian 13
-

LECTURE

- Realization of the right of patients to be visited by third parties. Rights, duties and responsibilities of the parties**
Aleksandr N. Pishchita 22
-

LECTURE

- Iron deficiency anemia in pregnant women is a problem of the past and the present**
Liliana V. Sumyatina, Margarita Y. Skvortsova, Tatyana V. Denisova 26
-

ORIGINAL ARTICLE

- Experience of managing patients with reproductive losses in anamnesis**
Tatyana Yu. Pestrikova, Olga G. Scherbakova, Elena A. Yurasova, Tatyana P. Knyazeva 30
-

CLINICAL CASE

- Hysteroscopic cervical cerclage before embryo transfer for the prevention of preterm birth in polycystic ovary syndrome patient**
Yuliia G. Petrichenko, Yuliia A. Koloda, Vera V. Korennaya, Nataliya M. Podzolkova 38
-

ORIGINAL ARTICLE

- Clinical and pathogenetic significance of determining the reserve of blood phagocytes and antioxidant system in preeclampsia**
Svetlana G. Tsakhilova, Nikolai Iu. Sakvarelidze, Fatima B. Kokoeva, Liudmila E. Smirnova, Anna S. Zykova, Alana A. Morgoeva 42
-

REVIEW

- Ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids. How drug treatment changes current paradigms?**
Nataliya M. Podzolkova, Vera V. Korennaya, Roman E. Kuznetsov, O. Yu. Ignatchenko 47
-

REVIEW

- Hyperplastic processes of the endometrium: modern tactics of patient management**
Rushanya I. Gabidullina, Gulnaz A. Smirnova, Fikret R. Nuhbala, Elena V. Valeeva, Yulia I. Orlova, Arseniy A. Shakirov 53
-

ORIGINAL ARTICLE

- Experience of using the drug Dimia® for a treatment of abnormal uterine bleeding of puberty**
Elena V. Sibirskaya, Gulnoza M. Turgunova 59
-

REVIEW

- A modern overview on the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory diseases**
Roman E. Kuznetsov, Dariia V. Skripchenko 63
-

LECTURE

- Pathological vaginal discharge: international healthcare standards**
Ekaterina I. Borovkova 68
-

BEST PRACTICE

- Local antifungal drug sertaconazole: a reserve antimycotic or a first-line medication of empirical therapy for vulvovaginitis?**
Igor E. Fadeev, Tatiana N. Poletova, Elizaveta E. Mass 73
-

BEST PRACTICE

- Therapeutic benefit of PRP-therapy in treatment of atrophic vaginitis and vulva lichen sclerosus**
Elena V. Ivanova, Larisa G. Sozaeva 77
-

LECTURE

- Menopausal hormone therapy in the prevention of lipid metabolism disorders**
Nataliya M. Podzolkova, Valerii I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova 81
-

LECTURE

- A comprehensive approach to the treatment of osteoporosis in the postmenopausal period in the context of international clinical guidelines**
Igor S. Zakharov, Gleb I. Kolpinskiy, Nataliia V. Shalamanova, Irina Yu. Kolesnik, Tatiana V. Lebedeva, Olesia V. Titarenko 86
-

CONFERENCE PROCEEDINGS

- Menopause: issues and solutions** 90
-

Первые результаты пилотного проекта маммоскрининга по раннему выявлению рака молочной железы в Калужской области

Г.П. Корженкова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
 gkorzhenkova@mail.ru**Аннотация****Цель.** Повышение эффективности ранней диагностики рака молочной железы (РМЖ) в условиях массового маммографического обследования женского населения.**Материалы и методы.** Для выполнения исследования было выделено несколько этапов: создание и внедрение в практику мобильного маммографического комплекса; обучение врачей и среднего медицинского персонала методике проведения стандартного маммографического обследования; контроль качества маммографического исследования; разработка «облачного» хранения и компьютерной базы данных для учета архива пациенток; информационная поддержка в СМИ массового маммографического обследования женского населения; проведение массового маммографического обследования женского контингента старше 40 лет.**Результаты.** Всего за 8 мес 2018 г. на мобильных маммографических комплексах обследованы 17 557 женщин. Анализ рентгенологических проявлений в случае верифицированного РМЖ показал, что врач-рентгенолог в своей повседневной практике может столкнуться с разнообразными рентгенологическими критериями, указывающими на злокачественные изменения в ткани молочной железы. Узловые образования – наиболее часто встречаемый рентгенологический признак у обследованных пациенток – 54 (69,2%) случая. Вторым по частоте признаком РМЖ являются злокачественные микрокальцинаты, которые были обнаружены в 13 (16,7%) случаях. Реже встречались другие признаки (звездчатое нарушение архитектоники ткани молочной железы и участок асимметрии плотности) РМЖ 11 (14,1%) случаев. Узловые образования размером менее 1 см выявлены в 33 (42,3%) случаях.**Выводы.** Для успешного решения проблемы скрининга РМЖ необходима разработка единого государственного стандарта проведения скрининга и ранней диагностики, обеспечивающего в последующем адекватное щадящее, органосохраняющее лечение, высокое качество оказания медицинской помощи и увеличение продолжительности жизни.**Ключевые слова:** скрининг рака молочной железы, система BI-RADS, контроль качества маммографического исследования.**Для цитирования:** Корженкова Г.П. Первые результаты пилотного проекта маммоскрининга по раннему выявлению рака молочной железы в Калужской области. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 9–12. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190528

Original Article

The first results of a pilot mammoscreening project for the early detection of breast cancer in the Kaluga region

Galina P. Korzhenkova Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
 gkorzhenkova@mail.ru**Abstract****Aim.** To increase an effectiveness of early diagnosis of breast cancer under mass mammography examination of the female population.**Materials and methods.** The study included several stages: creation and practical application of a mobile mammography complex; training of doctors and nurses in a standard mammography examination technique; quality control of mammography examination; elaboration of cloud storage and a computer database for recording patients' archive; informational media support of a mass mammography examination of the female population; conducting a mass mammography examination of a female population aged over 40.**Results.** During 8 months of 2018, 17 557 women were examined at mobile mammography complexes. An analysis of X-ray findings in cases of verified breast cancer showed that in his daily practice the radiologist may encounter a variety of radiological criteria indicating malignant changes in the breast tissue. Nodular formations were the most common radiological findings in the examined patients – 54 (69.2%) cases. The second most frequent sign of breast cancer was malignant microcalcifications, which were found in 13 (16.7%) cases. Other signs (stellate disorders of breast tissue architectonics and a focus of density asymmetry) breast cancer were less common – 11 (14.1%) cases. Nodular formations less than 1 cm in size were detected in 33 (42.3%) cases.**Conclusions.** In order to effectively solve the problem of breast cancer screening, it is necessary to develop a unified state standard for screening and early diagnosis, which will subsequently provide adequate organ-preserving treatment, high quality medical care and an increase in life expectancy.**Key words:** screening breast cancer a mammography, BI-RADS, quality control mammography.**For citation:** Korzhenkova G.P. The first results of a pilot mammoscreening project for the early detection of breast cancer in the Kaluga region. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 9–12. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190528**Введение**

Ежегодно в мире выявляют около 1,4 млн случаев рака молочной железы (РМЖ). РМЖ – наиболее частая причина смертности женщин по сравнению с другими формами злокачественных новообразований. По данным Всемирной организации здравоохранения, РМЖ является ведущим онкологическим заболеванием у женщин во всем мире. Ранняя диагностика и адекватное лечение РМЖ с учетом биологических особенностей опухоли обеспечивают полноценную социальную реабилитацию больных [1].

В практику здравоохранения развитых стран прочно вошло понятие «скрининг», под которым подразумевается массовое периодическое обследование здорового населения с целью выявления скрыто протекающего онкологического

заболевания, например РМЖ. Скрининг является основным методом доклинической диагностики РМЖ и вторичной профилактики РМЖ. Цель скрининга РМЖ – сократить смертность за счет обнаружения опухоли до клинического проявления [2].

В последние годы в Российской Федерации профилактика РМЖ становится приоритетным направлением в связи с «майскими указами» Президента России о необходимости снижения смертности от онкологических заболеваний. С 2006 г. осуществляются попытки внедрения государственной программы по скринингу РМЖ. До 2006 г. в России программа по скринингу РМЖ практически не осуществлялась в клинической практике, так как долгое время основное внимание уделялось лечению выявленного

Таблица 1. Категории BI-RADS Table 1. BI-RADS categories	
Категории BI-RADS	Оценка категории
0	Исследование низкого качества. Повторный вызов пациентки
1	Отсутствие узловых образований и кальцинатов
2	Доброкачественные изменения (узловые образования, доброкачественные кальцинаты), нет признаков злокачественного процесса
3	Использовалась только после полного обследования в онкологическом учреждении при предварительной категории BI-RADS 4 и BI-RADS 5 (если гистологическое заключение не подтверждает РМЖ)
4	Подозрение на злокачественные изменения. Направление в онкологическое учреждение
5	Злокачественные изменения. Направление в онкологическое учреждение
6	Гистологически верифицированный РМЖ

заболевания. Затраты в России на лечение составляли 94%, а на профилактику – 6%, в Европе – 50 и 50% соответственно. В настоящее время изменились приоритеты и несколько регионов в РФ апробируют проекты по проведению скрининговых исследований по выявлению РМЖ, но не в достаточной мере точно и эффективно, согласно опыту иностранных исследований в данной области.

Важным условием эффективного скрининга являются активность и добровольное участие самих женщин. В странах с хорошо организованными скрининговыми программами этому вопросу уделяется большое внимание со стороны государственных, медицинских и общественных структур. Следует отметить существенные различия в психологии обследуемых в странах Западной Европы и Северной Америки сравнительно с «установками» пациенток в России, в частности в Москве и Калуге. В отличие от прагматичного отношения к своему здоровью на Западе наш контингент обследуемых женщин не уделяет должного внимания состоянию здоровья, не осознает значимости своевременной диагностики и лечения. Важнейшая мотивация активного и добровольного участия в профилактических обследованиях – сохранение собственной жизни и здоровья – не укрепляется в сознании граждан средствами массовой информации (СМИ) [3].

Цель исследования – повышение эффективности ранней диагностики РМЖ в условиях массового маммографического обследования женского населения.

Материалы и методы

Для выполнения исследования было выделено несколько этапов: создание и внедрение в практику мобильного маммографического комплекса; обучение врачей и среднего медицинского персонала методике проведения стандартного маммографического обследования; контроль качества маммографического исследования; разработка «облачного» хранения и компьютерной базы данных для учета архива пациенток; информационная поддержка в СМИ массового маммографического обследования женского населения; проведение массового маммографического обследования женского контингента старше 40 лет.

Для проведения массовых маммографических обследований женщин совместно с ЗАО «Рентгенпром» в 2015 г. был модернизирован первый в РФ мобильный маммографический комплекс на базе автомобиля «КаМАЗ-5321», оснащенный полноформатным цифровым маммографом «Маммо-РПц».

Для того чтобы обеспечить высокое качество исследования, было проведено специальное обучение и тестирование медицинских работников перед их включением в данный процесс. Программа подготовки содержала академический и клинический компоненты. Теоретический курс состоял из лекций, обучающих программ, демонстраций и практических занятий, что позволило участникам полу-

чить необходимые знания и понять все аспекты раннего выявления РМЖ.

При массовых маммографических исследованиях используются две стандартные проекции: прямая краниокаудальная и косая медиолатеральная (наклонная). Использование двух проекций обеспечивает более высокую чувствительность и специфичность исследования, поскольку вторая проекция позволяет получить дополнительную информацию и обнаружить патологию, не определяемую в одной наклонной проекции. Для стандартизации выявленных изменений и оптимизации статистической обработки параметров чувствительности и специфичности метода использовалась международная система описания и обработки данных маммографического исследования – Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS).

В Калужской области использовались 3 мобильных маммографических комплекса. Комплексы перемещались по заранее составленному маршруту и находились на территории медицинских учреждений от 1 до 2 нед. Пациентки населенных пунктов имели возможность бесплатно пройти маммографическое обследование по предварительной записи с 9.00 до 21.00. На каждом комплексе работали 2 рентген-лаборанта. Работа осуществлялась в две смены по 5 ч при 6-дневной рабочей неделе (30 ч в неделю на каждого рентген-лаборанта). Рабочая нагрузка составляла 20–25 обследованных женщин в смену. На обследование каждой женщины затрачивалось 11–15 мин.

Ежедневно маммографические исследования переносились с комплексов в «облачное» хранилище. Использование цифровых технологий и доступа сертифицированных специалистов к изображениям позволяло в произвольном порядке по определенному отработанному алгоритму получать маммографические снимки обследуемых женщин на рабочую станцию в референс-центре. Доступ каждого специалиста осуществлялся с помощью специального индивидуального ключа и пароля. Изображения передавались на рабочую станцию врача в алгоритме непрерывного последовательного потока. Только полностью завершив оценку предыдущего результата, врач в автоматическом режиме получал следующие снимки для описания. Программный продукт обеспечивал отслеживание даты проведенного исследования и, соответственно, сроков получения заключений первым и вторым врачом. Каждое исследование анализировалось двумя независимыми врачами на удаленном доступе без возможности видеть результаты друг друга. В случае расхождения мнений двух врачей окончательную оценку производил врач-эксперт. После этого оценка считалась завершённой и готовой к передаче в Калужский онкологический диспансер.

Оценка всех маммографических снимков проводилась в соответствии с международным стандартом интерпретации изображений.

Таблица 2. Распределение пациенток по BI-RADS
Table 2. Patient distribution by BI-RADS

Категория BI-RADS	Всего (n=17 557)	
	абс.	%
0	100	0,57
1	5045	28,73
2	12051	68,64
4	279	1,59
5	82	0,47
	17 557	100,0

Таблица 3. Рентгенологические (маммографические) параметры верифицированного РМЖ
Table 3. X-ray (mammography) parameters of verified breast cancer

Параметры	Всего (n=78)	
	абс.	%
Узловые образования более 1 см ³	21	26,9
Узловые образования до 1 см ³	33	42,3
Микрокальцинаты злокачественные (без наличия узлового образования)	13	16,7
Нарушения архитектоники структуры	5	6,4
Звездчатые уплотнения	4	5,1
Асимметрия плотности ткани	2	2,6
Всего	78	100,0

Таблица 4. Стандартизированные показатели скрининга РМЖ в Калужской области за 8 мес 2018 г.
Table 4. Standardized indicators for breast cancer screening in the Kaluga region for 8 months of 2018

Показатель	Результаты	Минимальный стандарт	Рекомендуемый стандарт
Повторный вызов женщин при первичном обследовании по техническим причинам, %	0,57	<3	<1
Выявляемость РМЖ при первичном обследовании на 1 тыс. маммографий	5,70	3	>3
Инвазивный РМЖ менее 10 мм ³ , %	42,3	>20	>25
Соотношение доброкачественных и злокачественных образований по результатам биопсии	2,1:1	1:1	0,5:1
Отсутствие верификации диагноза (при BI-RADS 4 и BI-RADS 5), %	27	0	0

Согласно классификации BI-RADS Американской коллегии радиологии (ACR), все выявляемые образования предложено относить к 6 категориям от 0 до 5 (табл. 1). При заключениях BI-RADS категории 4 и 5 пациентки направлялись в онкологические учреждения для проведения дальнейших диагностических мероприятий и верификации диагноза. При последующей гистологической верификации категория BI-RADS может измениться: в случае доброкачественного образования – на категорию BI-RADS 2 или 3, а в случае злокачественного – на категорию BI-RADS 6.

При отсутствии верификации диагноза (если гистологическое заключение не подтверждало РМЖ или при наличии доброкачественного узлового образования) женщины переводились в категорию BI-RADS 3. Данная категория требует повторного обследования женщины в условиях онкологического учреждения через 6 мес.

Все окончательные заключения с BI-RADS 4 и BI-RADS 5 отправлялись в Калужский онкологический диспансер с последующим активным вызовом пациенток для дальнейшего обследования и проведения биопсии или оперативного вмешательства под разметкой со срочным гистологическим исследованием. При отсутствии верификации диагноза женщины переводились в категорию BI-RADS 3 для повторного обследования через 6 мес.

При заключении BI-RADS 1 пациентки оставались для проведения 2-го раунда скрининга РМЖ через 2 года.

При заключении BI-RADS 2 женщины с узловыми образованиями, нарушением архитектоники, асимметрии плотности направлялись на ультразвуковое исследование молочной железы по месту жительства. Данный контингент оставался под наблюдением акушера-гинеколога по месту жительства. При доброкачественных кальцинатах женщины отправлялись на 2-й раунд скрининга РМЖ через 2 года (однозначно доброкачественные кальцинаты не требуют гистологической верификации и дополнительных диагностических процедур). Знания дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных обызвествлений в молочной железе – наиболее важный критерий оценки подготовки специалистов в работе по доклинической диагностике РМЖ.

Результаты и обсуждение

Всего за 8 мес 2018 г. на мобильных маммографических комплексах обследованы 17 557 женщин (табл. 2). Распределение по возрасту: 40–49 лет – 8205 (46,7%) женщин; 50–59 лет – 6896 (39,3%); 60–69 лет – 2059 (11,7%); старше 70 лет – 397 (2,3%) женщин.

Пациентки с BI-RADS 0 были вызваны на повторное маммографическое обследование. Женщины с BI-RADS 1

и BI-RADS 2 отправлены на повторный раунд скрининга через 2 года. Результаты скрининга отправлены в лечебные учреждения по месту жительства, а также сообщены самим пациенткам.

В Калужский онкологический диспансер после активного вызова обратились все пациентки с BI-RADS 4 и BI-RADS 5 (n=361). Отказались от верификации диагноза и лечения 48 женщин по разным причинам. После дообследования 11 женщин переведены в BI-RADS 3 с рекомендацией проведения повторного обследования через 6 мес в диагностическом алгоритме.

У 78 (21,6%) верифицирован РМЖ и проведено соответствующее лечение. В 166 (46,0%) случаях верифицированы доброкачественные процессы. На стадии верификации диагноза находятся 73 (20,2%) женщины, их данные не учитываются в статье.

Анализ рентгенологических проявлений в случае верифицированного РМЖ показал, что врач-рентгенолог в своей повседневной практике может столкнуться с разнообразными рентгенологическими критериями, указывающими на злокачественные изменения в ткани молочной железы. Узловые образования – наиболее часто встречаемый рентгенологический признак у обследованных пациенток – 54 (69,2%) случая. Вторым по частоте признаком РМЖ являются злокачественные микрокальцинаты, которые были обнаружены в 13 (16,7%) случаях. Реже встречались другие признаки (звездчатое нарушение архитектуры ткани молочной железы и участок асимметрии плотности) РМЖ – 11 (14,1%) случаев (табл. 3).

В структуре узловых образований наиболее важное значение имеет выявление РМЖ на доклиническом этапе. Доклинические формы РМЖ – это весь РМЖ in situ и инвазивный РМЖ размером до 10 мм. Важность выявления подобных опухолей определяет реальный процент снижения смертности от РМЖ. Для программ скрининга РМЖ

одним из критериев оценки качества проводимой программы считается количество выявленных узловых образований размером менее 1 см. В нашем исследовании они выявлены в 33 (42,3%) случаях.

Стандартизированные показатели скрининга РМЖ в Калужской области за 8 мес 2018 г. представлены в табл. 4.

Выводы

Для успешного решения проблемы скрининга РМЖ необходима разработка единого государственного стандарта проведения скрининга и ранней диагностики, обеспечивающего в последующем адекватное щадящее, органосохраняющее лечение, высокое качество оказания медицинской помощи и увеличение продолжительности жизни.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2015 г. Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2015; 17 (3): 132. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2015 g. Vestn. RONTs im. N.N. Blokhina RAMN. 2015; 17 (3): 132 (in Russian).]
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. Практическая онкология. 2010; 11 (2): 60–5. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Skrininig raka molochnoi zhelezy. Prakticheskaja onkologiya. 2010; 11 (2): 60–5 (in Russian).]
3. Рассказова Е.А., Рожкова Н.И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2014; 1 (1): 45–51. [Rasskazova E.A., Rozhkova N.I. Skrininig dlja rannei diagnostiki raka molochnoi zhelezy. Issledovaniia i praktika v meditsine. 2014; 1 (1): 45–51 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Корженкова Галина Петровна – д-р мед. наук, ст. сотр. рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: gkorzhenkova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9485-2834>

Galina P. Korzhenkova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: gkorzhenkova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9485-2834>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Йод и женское здоровье

В.Г. Беспалов^{✉1}, И.А. Туманян²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», Санкт-Петербург, Россия

[✉]bepalov_nio@mail.ru

Аннотация

В обзорной статье рассматриваются физиологическая роль йода, суточная потребность в йоде, пищевые источники йода, обсуждается проблема дефицита йода в мире и России, описываются йододефицитные заболевания. Даются практические рекомендации по диагностике дефицита йода по йодурии, объему щитовидной железы, показателям тиреоидного статуса. Представлена важная роль йода при беременности и кормлении грудью, даются рекомендации по восполнению дефицита йода у беременных и кормящих женщин. Рассматривается влияние йода на гормональный баланс в организме женщины, роль дефицита йода в патологии молочных желез. Дефицит йода приводит к развитию мастопатии и повышает риск рака молочной железы. Даются практические рекомендации по использованию препаратов йода в лечении мастопатии и профилактике рака молочной железы. Обсуждаются преимущества органически связанного йода перед его неорганическими соединениями. Описывается применение лекарственного препарата Мамоклам[®], содержащего органически связанный йод, в лечении мастопатии.

Ключевые слова: йод, йододефицитные заболевания, беременность, кормление грудью, патология молочных желез, мастопатия.

Для цитирования: Беспалов В.Г., Туманян И.А. Йод и женское здоровье. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 13–21. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190568

Review

Iodine and women's health

Vladimir G. Bepalov^{✉1}, Irina A. Tumanian²

¹Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics, and Optics, Saint Petersburg, Russia

[✉]bepalov_nio@mail.ru

Abstract

The review article examines the physiological role of iodine, the daily need for iodine, food sources of iodine, discusses the problem of iodine deficiency in the world and Russia, and describes iodine deficiency diseases. Practical recommendations are given for diagnosing iodine deficiency by ioduria, thyroid volume, and thyroid status parameters. The important role of iodine during pregnancy and lactation is presented, recommendations are made for filling iodine deficiency in pregnant and lactating women. The effect of iodine on the hormonal balance in a woman's body, the role of iodine deficiency in the pathology of the mammary glands is considered. Iodine deficiency leads to the development of mastopathy and increases the risk of breast cancer. Practical recommendations are given on the use of iodine preparations in the treatment of benign breast disease and the prevention of breast cancer. The advantages of organically bound iodine over inorganic iodine compounds are discussed. The use of the drug Mamoclam[®], containing organically bound iodine, in the treatment of benign breast disease is described.

Key words: iodine, iodine deficiency diseases, pregnancy, breast-feeding, breast pathology, benign breast disease.

For citation: Bepalov V.G., Tumanian I.A. Iodine and women's health. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 13–21. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190568

Физиологическая роль и суточная потребность в йоде

Йод – эссенциальный микронутриент, организм человека не в состоянии продуцировать самостоятельно, а также накапливать йод в значимых количествах, поэтому его ежедневное поступление с пищей является обязательным для поддержания здоровья [1]. В теле взрослого человека содержится 15–20 мг йода, из которого 70–80% депонировано в щитовидной железе (ЩЖ) [2]. Главная роль йода в организме заключается в его участии в синтезе гормонов ЩЖ тироксина и трийодтиронина, которые регулируют многие физиологические функции, включая рост, развитие, метаболизм, репродукцию, работу центральной нервной системы [3]. Йод в организме участвует в регуляции скорости биохимических реакций; обмена энергии; потребления кислорода; температуры тела; белкового, жирового, водно-электролитного обмена; обмена витаминов; дифференцировки тканей, роста и развития, в том числе нервно-психического [3]. Соединения йода пищи превращаются в слизистой оболочке желудка в йодид анион, который затем всасывается энтероцитами тонкой кишки, проходит по воротной вене в печень и поступает в кровь. Определенные количества неорганического йодида забираются из крови ЩЖ и депонируются в просвете фолликулярных клеток. Активный транспорт йодида в тиреоцитах осуществляется с помощью натрий-йодного симпортера. Йодид транспортируется из внутриклеточного домена тиреоцитов на апикальную мембрану, где с помощью фермента йодтирозин дейодиназы происходит органификация йодида и формирование монойодтирозина и дийодтирозина – промежу-

точных продуктов для синтеза тиреоидных гормонов. В тиреоцитах синтезируются тироксин и трийодтиронин путем йодирования аминокислоты тирозина. Органификация йодида катализируется тиреоидной пероксидазой. Моно- и дийодтирозин инкорпорируются в тиреоглобулин, где синтезируются и накапливаются тиреоидные гормоны. На тканевом уровне активным гормоном является трийодтиронин и его производное – тиреоамин [3, 4].

В странах Евразийского экономического союза адекватный уровень потребления йода для взрослых рекомендуется в количестве 150 мкг/сут [5]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежедневная потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния, что показано в табл. 1 [4, 6].

Пищевые источники йода

Содержание йода в продуктах питания представлено в табл. 2 [7].

Как видно из табл. 2, лидером по содержанию йода являются морские водоросли, которые накапливают йод до 1% от сухой массы. При таком высоком содержании йода в морских водорослях легко получить его передозировку, и если содержащийся в водорослях органически связанный йод даже в высоких дозах не дает нежелательных явлений, то неорганические соединения йода быстро дают побочные эффекты. Поэтому употреблять морские водоросли (сырые или высушенные) без предварительной обработки с целью пищевого источника йода нежелательно, так как они содержат не только органически связанный йод, но и его минеральные соли: йодиды, йодаты, сульфаты [8].

Таблица 1. Суточная потребность в йоде в зависимости от возраста и физиологического состояния
Table 1. Daily iodine requirements depending on age and physiological state

Группа	Потребность в йоде, мкг/сут
Дети дошкольного возраста: с рождения до 6 лет	90
Дети школьного возраста: от 7 до 12 лет	120
Взрослые и подростки старше 12 лет	150
Женщины репродуктивного возраста (15–49 лет)	150
Беременные и кормящие женщины	250
Кормящие грудью женщины	250

Таблица 2. Содержание йода в продуктах питания
Table 2. Iodine content in food

Продукт	Йод на 100 г продукта, мкг
Сухая морская капуста	160 000–800 000
Морская рыба, креветки, кальмары, моллюски, осьминоги, крабы	100–500
Продукты неморского происхождения	1–16

Оптимальным источником йода являются только морская рыба и другие животные морепродукты. Потребление 100–200 г животных морепродуктов в день обеспечивает полную физиологическую потребность в йоде. Количество йода в продуктах неморского происхождения незначительное и не обеспечивает потребность в этом микроэлементе [7]. Поэтому при низком и нерегулярном потреблении морепродуктов практически с неизбежностью возникает пищевой дефицит йода. Особенности питания в России таковы, что население потребляет мало морепродуктов. Например, проведенный нами анализ питания 100 больных мастопатией показал, что 74% из них имели выраженный недостаток морской рыбы и других морепродуктов в рационе [9].

Дефицит йода в мире и России, йододефицитные заболевания

Дефицит йода остается серьезной проблемой во всем мире даже после десятилетий огромных усилий по решению данной проблемы. По оценке ВОЗ более 2 млрд жителей Земли имеют недостаток йода в питании, приводящий к развитию йододефицитных заболеваний, которые являются самой распространенной неинфекционной патологией в мире [10]. Регион считается без йодного дефицита, если средняя величина медианы концентрации йода в моче у детей до 2 лет, школьников и взрослого населения превышает 100 мкг/л, а у беременных женщин – 150 мкг/л [11]. США считаются страной с благополучным положением по обеспеченности йодом, однако с 1970-х годов потребление йода населением существенно снижается: не-

давние исследования показали, что среднее содержание йода в моче у беременных американок составляло от 97 до 127 мкг/л; среднее содержание йода в моче у небеременных американок репродуктивного возраста в целом было адекватным – 124 мкг/л, однако у 33% обследованных было меньше 100 мкг/л, а у 16% – меньше 50 мкг/л [12]. Дефицит йода широко распространен в Европе. В 2017 г. во многих европейских странах, включая Италию, Данию, Финляндию, Великобританию, Ирландию, потребление йода не достигло рекомендованной ВОЗ адекватной суточной дозы [13]. Из общей численности населения около 600 млн в Европе 350–400 млн человек в настоящее время не имеют доступа к йодированной соли или не используют ее, даже если она имеется [14].

В России проблема йодного дефицита стоит наиболее остро. По данным эпидемиологических исследований, начатых в конце 1990-х годов и продолжающихся по настоящее время, на всей территории страны определяется умеренный и легкий йодный дефицит, не менее 60% населения страны страдают от проживания в условиях с природным дефицитом йода [8, 15]. Регионов без дефицита йода в России меньшинство. Так в 2003–2010 гг. из 15 проанализированных регионов России в 11 медиана экскреции йода с мочой у населения была меньше 100 мкг/л [11]. Медиана йодурии для всех групп населения в целом в России составляет 78 мкг/л, а у беременных – 98 мкг/л [15]. Дефицит йода наблюдается и в регионах, не эндемичных по зубу. Например, в недавно проведенных исследованиях медиана йодурии у населения Москвы и Подмоскovie составила соответственно 67 и 52 мкг/л [16]; у жителей Санкт-Петербурга – 89 мкг/л у женщин и 91 мкг/л у мужчин, а у беременных – 112 мкг/л [17], хотя эти регионы считаются благополучными по обеспеченности йодом.

Хронический дефицит йода в питании приводит к развитию ряда патологических состояний и заболеваний. Спектр йододефицитной патологии, по данным ВОЗ, очень широк, что представлено в табл. 3 [11, 18].

Диагностика дефицита йода

Оценить потребление йода можно с помощью опроса о характере питания: низкое потребление морской рыбы и других морепродуктов говорит о дефиците йода. Важно знать, что 90% съеденного йода выделяется с мочой в течение 24–48 ч после его поступления в организм [18], поэтому именно ежедневное потребление морепродуктов говорит об адекватном обеспечении йодом. Для более объективного определения дефицита йода в питании наиболее широко используется определение йода в моче [19]. Оценка йодного статуса по рекомендациям ВОЗ у школьников и взрослых по медиане йодурии приведена в табл. 4 [11].

Однако йодурия отражает содержание йода, поступившего в организм накануне исследования мочи, поэтому данный метод не подходит для оценки долговременного потребления йода. Йод аккумулируется в волосах, определение его содержания в них позволяет оценить долговре-

Таблица 3. Спектр йододефицитной патологии
Table 3. The spectrum of iodine deficiency disorders

Период жизни	Потенциальные нарушения
Плод	Аборты, мертворождения, врожденные нарушения развития, повышенная перинатальная и детская смертность, эндемический неврологический кретинизм, умственная отсталость, глухонмота, спастическая дисплегия, косоглазие
Неонатальный период, раннее детство	Неонатальный зуб, явный или субклинический гипотиреоз
Дети и подростки	Эндемический зуб, ювенильный гипотиреоз, нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зуб и его осложнения, гипотиреоз, умственные нарушения, снижение плодовитости, йодиндуцированный гипертиреоз, риск рождения ребенка с эндемическим кретинизмом
Все возрасты	Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах, нарушения когнитивной функции, зуб, гипотиреоз

Таблица 4. Оценка йодной обеспеченности населения по содержанию йода в моче
Table 4. Assessment of iodine status of population by urinary iodine concentration

Медиана йодурии, мкг/л	Потребление йода	Эпидемиологическая ситуация в регионе
<20	Недостаточное	Тяжелый йодный дефицит
20–49	Недостаточное	Йодный дефицит средней тяжести
50–99	Недостаточное	Йодный дефицит легкой степени
100–199	Адекватное	Нормальная йодная обеспеченность
200–299	Выше адекватного	Риск индуцированного избытком йода тиреотоксикоза, гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита
>300	Избыточное	

менное потребление; содержание йода в волосах колеблется от 0,3 до 10,0 мкг/г сухих волос, уровень меньше 0,3 мкг/г свидетельствует о дефиците йода [20]. ВОЗ также предложила оценивать йодный дефицит по объему ЩЖ, показателям тиреоидного статуса в крови [6, 10]. Наиболее очевидным симптомом дефицита йода является эутиреоидный зоб – диффузное увеличение ЩЖ без нарушения ее функции. Эутиреоидный зоб является компенсаторной реакцией, обеспечивающей синтез достаточного количества тиреоидных гормонов в условиях недостатка строительного материала – йода. Согласно международным нормативам у взрослых зоб диагностируют при УЗИ, если объем ЩЖ у женщин больше 18 мл, у мужчин – больше 25 мл [21]. Основные показатели тиреоидного статуса в крови приведены в табл. 5 [22].

При дефиците йода, как правило, наблюдаются более высокие уровни тиреотропного гормона (ТТГ), может развиваться субклинический гипотиреоз, а в последующем – клинический гипотиреоз. Количество тиреоглобулина в крови зависит от массы клеток ЩЖ и уровня ТТГ; содержание тиреоглобулина в крови повышается в результате хронической стимуляции ТТГ и гиперплазии ЩЖ, поэтому повышенный уровень тиреоглобулина является хорошим маркером хронического дефицита йода [19].

Йод при беременности и кормлении грудью

Беременные и кормящие женщины подвергаются особому риску дефицита йода. Потребность в йоде во время беременности и кормления значительно возрастает. Это связано с повышенным синтезом тиреоидных гормонов и усилением выведения йода выделительной системой во время беременности, а также переносом йода в плод и необходимостью поддержания оптимальной концентрации йода в грудном молоке в период кормления младенца [23, 24]. Женщины с достаточным потреблением йода до и во время беременности, как правило, имеют адекватные запасы йода в ЩЖ и могут адаптироваться к повышенному спросу на тиреоидные гормоны на протяжении беременности, но в условиях даже легкой йодной недостаточности общие запасы йода в организме во время беременности быстро снижаются [19].

Оптимальным методом оценки потребления йода беременными и кормящими женщинами является определение содержания йода в моче [2]. Уровни ТТГ и тиреоглобулина в крови беременных повышаются при продолжительности дефицита йода от нескольких недель до месяцев [25]. Оценка потребления йода у беременных, кормящих женщин и младенцев по критериям ВОЗ на основе медианы йодурии приведена в табл. 6 [2].

Дефицит йода у беременных и кормящих грудью женщин широко распространен не только в странах с низким и средним экономическим доходом [26], но и, как упоминалось, в экономически развитых странах [12, 13], а также в России [15, 17]. Болезни ЩЖ являются наиболее частой патологией эндокринной системы женщин, причем частота патологии ЩЖ у беременных растет. Исследования, проведенные в последние годы в России, показывают, что

Таблица 5. Референсные значения показателей тиреоидного статуса в сыворотке или плазме крови у взрослых
Table 5. Reference ranges for thyroid status in serum or plasma in adults

Показатель	Значение
Тиреотропный гормон	0,4–4,0 мМЕ/л
Общий тироксин	77–142 нмоль/л
Свободный тироксин	100–120 нмоль/л
Общий трийодтиронин	1,4–2,8 нмоль/л
Свободный трийодтиронин	1,0–1,7 нмоль/л
Тиреоглобулин	1,4–78 нг/мл
Антитела к тиреоглобулину	<100 МЕд/л
Антитела к тиреоидной пероксидазе	<100 МЕд/л

среди беременных гипотиреоз выявляют у 2%; узловой эутиреоидный зоб – у 4%, причем примерно у 15% женщин узлы впервые появляются во время беременности; диффузный токсический зоб – у 0,05–3%; послеродовый тиреоидит развивается у 2–17% женщин, а среди носительниц аутоантител к ЩЖ – примерно у 50% [27].

Дефицит йода имеет более тяжелые последствия у женщин, поскольку он влияет на будущие поколения [12]. На ранней стадии беременности во время развития нервной системы плод зависит от материнских гормонов ЩЖ, поскольку ЩЖ плода не в состоянии концентрировать йод до 10–12-й недели внутриутробного развития и не контролируется ТТГ до полного формирования гипоплазированной портальной сосудистой системы на 20-й неделе внутриутробного развития [19, 25]. По сравнению с другими возрастными группами младенцы более чувствительны к йодной недостаточности, поскольку у них самые высокие требования к йоду по отношению к массе тела и имеются небольшие запасы йода в организме. Рекомендуется добиваться содержания йода в грудном молоке на уровне 150 мкг/л, особенно в первые 6 мес грудного вскармливания [28]. Дефицит йода у беременной и кормящей матери вызывает ряд патологий у плода и младенца, перечисленных в табл. 3, из которых самыми частыми и тяжелыми являются последствия повреждения головного мозга. Дефицит йода во время беременности оказывает влияние на размножение нейробластов, приводит к уменьшению массы мозга и количества его клеток. ТТГ необходим для нормальной миграции нейронов и миелинизации мозга в период внутриутробной и ранней постнатальной жизни [2]. Дефицит йода приводит к повреждению мозга плода, к середине беременности процесс является необратимым, что ведет к нарушению когнитивной функции у детей, а в тяжелых случаях – к кретинизму [29]. На уровне популяции дефицит йода приводит к потере 10–15 пунктов коэффициента интеллекта IQ; более чем 200 млн детей в возрасте до 5 лет в развивающихся странах не достигают своего потенциала развития из-за дефицита йода [30]. В некоторых исследованиях установлено, что когнитивные функции у ребенка нарушает не только гипотиреоз во время беремен-

ности, но и так называемая гипотироксинемия, когда уровень свободного тироксина находится на нижней границе референсных значений [31].

Решающий вклад в поступление йода в организм плода вносит плацента, а после рождения – грудное молоко [32]. В Китае у 343 кормящих грудью женщин из различных регионов оценили содержание йода в моче и грудном молоке, а также содержание йода в моче у младенцев. У кормящих женщин и их младенцев из йододефицитных регионов медиана йодурии, а также содержание йода в грудном молоке были значительно меньше, чем у женщин и младенцев из регионов с достаточным потреблением йода. Причем избыток йода также оказался вреден для кормящих женщин. У женщин с повышенным потреблением йода в регионах с высоким содержанием йода в питьевой воде чаще выявляли субклинический гипотиреоз, повышенные уровни в крови тиреоглобулина и антитела к тиреоидной пероксидазе, чем у женщин с нормальным потреблением йода [33]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании определена важная роль грудного молока в получении йода младенцем: в регионах с йодной недостаточностью кормящие женщины, которые ежедневно получали 400 мкг йода в виде йодированного масла, смогли обеспечить адекватное потребление йода своим младенцам через грудное молоко за 6 мес, младенцы достигали эутиреоза, чего не наблюдалось при получении 100 мкг йода в день [34]. Использование добавок в виде йодированного масла в районах с тяжелым дефицитом йода связано со значительным снижением распространенности эндемического кретинизма и с более высокими показателями психомоторного развития у потомства матерей, получавших йод [2].

ВОЗ рекомендует беременным или кормящим грудью женщинам принимать ежедневную пероральную йодную добавку, чтобы с учетом питания суммарное потребление йода составляло 250 мкг. Американская тиреоидная ассоциация рекомендует всем женщинам, которые планируют беременность, или беременные, или кормят грудью, потреблять 250 мкг йода в день, для этого дополнять свой рацион питания ежедневной пероральной добавкой, содержащей 150 мкг йода. Европейская тиреоидная ассоциация рекомендует беременным, кормящим грудью или планирующим беременность женщинам, ежедневно принимать пероральные добавки, содержащие 150 мкг йода. Международное эндокринологическое общество рекомендует во время беременности и грудного вскармливания увеличить ежедневное потребление йода до 250 мкг, но не более 500 мкг в день. Стратегии добавок йода должны варьироваться в зависимости от местной политики йодирования, пренатальные витаминно-минеральные комплексы для ежедневного приема должны содержать 150–200 мкг йода [24]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что удвоение приема йода с пищей увеличивает содержание йода в моче у детей и подростков на 14%, у взрослых и пожилых – на 57%, у беременных – на 81%; у беременных это также снижает уровни ТТГ и тиреоглобулина в крови соответственно на 12 и 31% [35]. Таким образом, беременные женщины лучше реагируют на увеличение потребления йода, чем другие популяции. В нескольких регионах России проведена оценка эффективности приема препарата йода беременными и кормящими грудью. В 1-й группе женщины получали 200 мкг, а во 2-й – 300 мкг йодида калия в день. Установлено, что в 1-й группе медиана йодурии не достигала нормальных значений, тогда как во 2-й – повышалась до нормального уровня. Сделан вывод, что у российских женщин уровень йодурии в течение беременности и кормления напрямую зависит от индивидуальной йодной профилактики и является оптимальным при уровне потребления йода минимально в дозе 300 мкг в день [36].

Таблица 6. Эпидемиологические критерии ВОЗ оценки йодной обеспеченности у беременных, кормящих женщин и младенцев по медиане йодурии
Table 6. WHO epidemiological criteria for assessing iodine status in pregnant women, nursing women and infants by the median of iodineuria

Медиана йодурии, мкг/л	Потребление йода
<i>Беременные женщины</i>	
<150	Недостаточное
150–249	Адекватное
250–499	Более чем адекватное
≥500	Избыточное
<i>Кормящие женщины</i>	
<100	Недостаточное
≥100	Адекватное
<i>Дети младше 2 лет</i>	
<100	Недостаточное
≥100	Адекватное

Проведен метаанализ 9 рандомизированных контролируемых и 8 описательных исследований по влиянию терапии йодом на функцию ЩЖ новорожденных и их матерей, неврологическое развитие младенцев и когнитивную функцию детей школьного возраста, в котором выявлено, что терапия йодом во время беременности ассоциируется с меньшим объемом ЩЖ и уровнем тиреоглобулина в крови, а также предупреждает повышение уровня ТТГ у матерей; при этом у детей школьного возраста в результате йодопрофилактики отмечены улучшение способности рассуждать и повышение общего когнитивного индекса [37]. Период от зачатия до возраста 2 лет, называемый «первые 1000 дней», имеет решающее значение для развития головного мозга и интеллекта ребенка; дефицит йода в этот период потом невосполним. Поэтому адекватное потребление йода женщиной в период до зачатия, во время беременности и кормления грудью, а также младенцем позволяет ребенку в дальнейшей жизни лучше реализовать свои познавательные и эмоциональные способности, адаптироваться в обществе [31]. В России отсутствует эффективная популяционная йодная профилактика, поэтому к основным группам риска развития йододефицитных заболеваний относятся беременные и кормящие женщины, дети первых лет жизни, у которых следует обязательно использовать препараты йода. Доказано, что восполнение дефицита йода в этих категориях населения способствует поддержанию умственного и физического развития детей, улучшению когнитивных функций и повышению IQ [37].

Йод и гормональный баланс в организме женщины

Длительный дефицит йода или его значительный избыток может приводить к гипотиреозу, который входит в число самых частых заболеваний эндокринной системы; встречается у 4–21% населения в разных популяциях, причем наиболее часто выявляется субклинический гипотиреоз – патология, при которой определяется нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ, чаще всего в пределах 5,1–10,0 мЕд/л; причем уже субклинический гипотиреоз может сопровождаться рядом изменений, свойственных более выраженному гипотиреозу [38]. Недостаток гормонов ЩЖ снижает чувствительность яичников к гонадотропинам. В ряде исследований наблюдали более низкий уровень эстрадиола в крови и нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома у пациенток с гипотиреозом, а также с высоконормальным уровнем ТТГ [39]. В регионах с

дефицитом йода у 0,5–4% населения наблюдается гипотиреоз или гипертиреоз, причем у женщин патология ЩЖ развивается в 5–10 раз чаще, чем у мужчин [40].

Как при гипотиреозе, так и при гипертиреозе, баланс женских половых гормонов нарушается. При тиреотоксикозе в крови растет концентрация глобулина, связывающего половые гормоны, за счет этого уровень общего эстрадиола крови увеличивается в 2–3 раза в течение обеих фаз менструального цикла по сравнению с уровнем общего эстрадиола у здоровых женщин. Также увеличивается продукция тестостерона и андростендиона, конверсия андростендиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол, увеличивается уровень лютеинизирующего гормона, уровни прогестерона остаются при этом достаточно низкими. При тиреотоксикозе значительно чаще, чем у женщин с эутиреозом, наблюдаются нарушения менструального цикла: гипоменорея, полименорея, олигоменорея, гиперменорея [41]. Для тиреотоксикоза характерны снижение овариального резерва, повышение уровня фолликулостимулирующего гормона, снижение уровня ингибина В, антимюллерова гормона и объема яичников [42].

У молодых девушек одной из причин нарушений менструальной функции может быть недостаточное содержание йода в рационе. Профилактический прием препаратов йода улучшает функционирование репродуктивной системы. Так в российском исследовании установлено, что у 34 молодых девушек-студенток с нарушениями менструального цикла (альгодисменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, аменорея) по показателю йодурии дефицит йода в питании наблюдался у 85%, тогда как у 30 молодых девушек-студенток с физиологичным менструальным циклом – лишь у 13%. После 5–6 мес приема препаратов йода количество нормальных показателей экскреции йода с мочой у девушек с нарушениями менструального цикла увеличилось и составило 71%, при этом наблюдали улучшение функционирования репродуктивной системы: статистически значимо уменьшились проявления болевого синдрома в дни менструации, пациентки с дисфункциональными маточными кровотечениями отметили уменьшение количества эпизодов кровотечений и снижение объема потери крови [43].

Хронический дефицит йода в питании приводит к развитию эндемического зоба, субклинического и клинического гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита, повышается в крови уровни ТТГ и тиреоглобулина. Патология ЩЖ может быть причиной преждевременного полового созревания, аменореи, галактореи, бесплодия. Тиреотропин-рилизинг-гормон гипоталамуса стимулирует выработку не только ТТГ, но и пролактина гипофиза. Недостаток тиреоидных гормонов снижает чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза, нарушает процесс превращения эстрадиола в эстрон, вызывает недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла [44].

Йод и патология молочных желез

Йод содержится в различных тканях, прежде всего в ткани молочных желез (МЖ), так как во время эмбриогенеза ЩЖ и МЖ происходят из одного эктодермального ростка. Йод концентрируется в МЖ в большей степени, чем в ЩЖ, а в грудном молоке обнаружена его концентрация в 4 раза выше, чем в ткани ЩЖ [45]. Так же, как и в тиреоцитах, активный транспорт йодида в МЖ осуществляется с помощью натрий-йодного симпортера [4]. У кормящих женщин МЖ получает йодид главным образом из натрий-йодного симпортера и лактопероксидазы, ион йода окисляется и привязывается к молочному белку казеину, который вместе со свободным йодом секретируется в грудное молоко [46]. Ткани МЖ также производят два отдельных фермента дейодиназы – дейодиназу 1 и 2-го типа, которые могут конвертировать гормон тироксин в трийодтиронин. Дейоди-

назы контролируют количество свободного йода, присутствующего в ткани МЖ, – более высокие уровни во время полового созревания, беременности и лактации и более низкие уровни вне периода беременности [45].

Названные нарушения гормонального баланса, возникающие у женщин при дефиците йода и патологии ЩЖ, приводят к развитию мастопатии. В эпидемиологических исследованиях выявлено, что у больных мастопатией чаще, чем в общей популяции, встречаются болезни ЩЖ – от 9 до 50% и более. Гипофункция ЩЖ повышает риск возникновения мастопатии по сравнению с риском у здоровых женщин в 4 раза [44]. В клиническом исследовании обнаружено, что женщины с гиперпролиферативными формами мастопатии имеют значительно более высокую способность в поглощении радиоактивного йода, чем женщины с нормальной тканью груди. Предполагается, что это связано с недостаточным уровнем йода в ткани МЖ [45].

В экспериментальных исследованиях на животных доказано, что дефицит йода вызывает мастопатию, а препараты йода оказывают лечебное действие на данную патологию. У крыс-самок при дефиците йода в ткани МЖ развивались патологические изменения, напоминающие фиброзно-кистозную болезнь у женщин: гиперпролиферация эпителия, кисты, атипия эпителия, склерозирующий аденоз, интралобулярный фиброз, кальцинаты [47]. В другом исследовании у крыс-самок показано, что дефицит йода вызывает гиперплазию и атипические изменения клеток МЖ, а восполнение дефицита с помощью препаратов йода подавляет гиперпластические и атипические изменения клеток МЖ [48].

В ряде клинических исследований доказана лечебная активность препаратов йода у пациенток с мастопатией. Проведено неконтролируемое клиническое исследование лечебной активности различных препаратов йода у больных мастопатией. Оценка эффективности проводилась по клинической картине и данным маммографии до и по окончании лечения: у 233 пациенток, принимавших йодид натрия в течение 2 лет, лечебное действие выявлено у 70%; у 588 пациенток, принимавших белково-связанный йод (казеинат йода) в течение 5 лет, лечебное действие выявлено у 40%; у 145 пациенток, принимавших молекулярный йод в дозе 0,08 мг/кг массы тела в течение нескольких месяцев, лечебное действие выявлено у 74%. Однако у многих больных, особенно принимавших йодид натрия, зарегистрированы нежелательные явления, такие как угревая сыпь, ринит, слабость, неприятный запах при дыхании [49]. В проспективном контролируемом перекрестном исследовании у 1365 больных мастопатией сравнивали лечебную эффективность йодида натрия, белково-связанного йодида и молекулярного йода. Наиболее эффективным оказался молекулярный йод в дозах 3–6 мг в день, в результате лечения которым клиническое улучшение наблюдалось у 74% пациенток [3]. В клиническом исследовании 56 больных мастопатией были рандомизированы на 2 группы: лечение молекулярным йодом и прием плацебо в течение 6 мес. Состояние пациенток оценивалось врачом каждые 2 мес и сопровождалось маммографией в начале и конце исследования. Через 6 мес у 65% женщин, принимавших йод, наблюдали значительное улучшение, в то время как лишь у 33% женщин из группы плацебо наблюдали улучшение, а у 3% – отмечено ухудшение [3]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 111 больных мастопатией молекулярный йод в дозах 1,5, 3 и 6 мг в день при приеме в течение 6 мес приводил к регрессии масталгии в дозозависимой манере. Лечебные эффекты молекулярного йода в дозе 6 мг наблюдались у 56% пациенток, тогда как при приеме плацебо – лишь у 8% [50]. В исследовании у 167 больных мастопатией йодид калия, принимаемый ежедневно в течение 18 или 36 мес, приводил к регрессии масталгии и фиброзных изменений в ткани МЖ [50].

В эпидемиологических исследованиях доказано, что дефицит йода в питании повышает риск возникновения рака МЖ [51]. У больных раком МЖ чаще встречается гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит [45]. Уровень йода в ткани МЖ у больных раком МЖ значительно ниже, чем у женщин без онкологической патологии или с фибroadеномой МЖ [45]. В проспективном исследовании при 30-летнем наблюдении за когортой из 75 076 женщин выявлено, что при гипертиреозе повышается риск смертности от рака МЖ [40]. В эпидемиологическом исследовании по методу случай-контроль установлено, что у больных раком МЖ объем ЩЖ статистически значимо больше, чем у контрольных здоровых женщин [52]. Рак ЩЖ и рак МЖ часто развиваются синхронно или метастазно как первично-множественные опухоли [53]. Проведен обзор исследований о связи рака МЖ с тиреоидной патологией; сделан вывод, что дефицит йода и болезни ЩЖ, такие как нетоксический зоб, гипотиреоз, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит, повышают риск рака МЖ [54].

В экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных еще несколько десятилетий назад, установлено, что йод необходим для поддержания нормальной гистологической структуры МЖ. В тканях МЖ у грызунов и женщин с дефицитом йода наблюдаются патологические изменения в соотношении РНК/ДНК, белках рецепторов эстрогенов, уровнях йода в цитозолях, что приводит к развитию предраковых изменений в виде атипии и дисплазии и раку МЖ. Радиоактивный йод захватывается тканью МЖ в большем количестве при наличии предраковых изменений и рака. В экспериментах на животных при дефиците йода ткань МЖ более чувствительна к действию канцерогенов, развитие опухолей МЖ происходит раньше и с большей частотой [55]. Препараты йода, такие как раствор Люголя, молекулярный йод, тормозили развитие карцином МЖ, индуцированных у крыс канцерогенами 7,12-диметилбензантаценом или N-нитрозо-N-метилмочевинной, при этом в опухолях наблюдали накопление йода [46]. Неорганический йод также подавлял рост карцином МЖ, индуцированных 7,12-диметилбензантаценом у крыс [56]. Повидон-йод и раствор Люголя подавляли в культуре пролиферацию клеток рака МЖ человека MCF-7 [57].

Лечебное действие йода на фиброзно-кистозные изменения и гиперпролиферацию клеток при мастопатии, а также антиканцерогенное и противоопухолевое действие в отношении рака МЖ связаны с различными механизмами. Йод, накапливаясь в ткани МЖ, сам по себе оказывает антипролиферативное, проапоптотическое и дифференцирующее действие, а также превращается в 6-йодолактон, который активирует PPAR- γ -рецептор, что также включает пути дифференцировки клеток и апоптоза [58, 59]. Йодид может выступать в качестве донора электронов в присутствии пероксидазы и полиненасыщенных жирных кислот, уменьшая повреждение тканей МЖ свободными радикалами кислорода [45].

Мастопатию вызывают десятки этиологических факторов различной природы: генетические, репродуктивные, гормональные, гинекологические болезни, экстрагенитальная патология, внешней среды и стиля жизни, медицинские вмешательства. Этиологические факторы мастопатии в большинстве своем совпадают с факторами риска рака МЖ. В основе патогенеза мастопатии лежат гормональные нарушения: гиперэстрогения, недостаток прогестерона, гиперпролактинемия, нарушения баланса тиреоидных гормонов и другие, что в конечном итоге приводит к гиперпролиферации протокового и долькового эпителия МЖ. Патогенез пролиферативных и пролиферативных с атипией форм мастопатии и рака МЖ имеет общие черты. При пролиферативных и предраковых формах мастопатии риск рака МЖ значительно повышается. Длительное патогенетическое лечение мастопатии не только

улучшает качество жизни больных, но и снижает риск рака МЖ [60]. В приведенных эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследованиях доказано, что йод оказывает лечебное действие при мастопатии, предупреждает развитие рака МЖ, проявляет противоопухолевое действие на рак МЖ.

Лекарственный препарат Мамоклам® в лечении мастопатии

Хронический дефицит йода, нарушение баланса тиреоидных гормонов – один из распространенных патогенетических путей развития мастопатии. В ряде описанных нами клинических исследований показано лечебное действие различных неорганических соединений йода у больных мастопатией. В связи с тем, что йод более интенсивно накапливается в ткани МЖ при приеме в супрафизиологических дозах, во всех этих исследованиях йод назначался в дозах, превышающих суточную потребность; при этом у многих пациентов развивались нежелательные явления [3, 49, 50]. В приказе Минздрава России от 01.11.2012 №572н для лечения мастопатии рекомендуется йодид калия. Однако в утвержденной инструкции на данный лекарственный препарат нет показания «лечение мастопатии», кроме того, это неорганическое соединение йода, которое небезопасно применять в супрафизиологических дозах.

Более физиологичным и безопасным является использование в лечении мастопатии органического йода из морских водорослей. Органический йод водорослей находится в связанном состоянии, в химические реакции в организме не вступает; всасывается из кишечника в виде йод-аминокислот (в основном моно- и дийодтирозина), поступает через воротную вену в гепатоциты, где под действием ферментов дейодиназ отщепляется от аминокислоты, затем поступает в кровь и ЩЖ, а также в МЖ. Расщепление органического йода идет строго индивидуально – организм получает йода ровно столько, сколько ему нужно; излишняя часть йодированных аминокислот без метаболических изменений выводится из организма с мочой и через кишечник, поэтому при потреблении органического йода морских водорослей даже в очень высоких дозах не развиваются какие-либо негативные последствия [61].

Лекарственный препарат Мамоклам® производят по специальной технологии из слоевищ бурой морской водоросли ламинарии. Действующее вещество Мамоклама – йод в органически связанной форме (моно- и дийодтирозин), в 1 таблетке содержится не менее 100 мкг йода. Мамоклам® – эффективное и безопасное средство для патогенетического лечения мастопатии. Показания для применения Мамоклама – лечение мастопатии как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии. Суточная доза Мамоклама составляет 3–6 таблеток, при этом в организм поступает 200–400% от адекватного суточного потребления йода, чем обеспечивается главное требование лечения мастопатии йодсодержащими препаратами – назначение йода в супрафизиологических дозах. Продолжительность курса лечения – от 1 до 3 мес. Курсы лечения рекомендуется регулярно повторять после перерыва от 2 нед до 3 мес [60]. С целью снижения риска рака МЖ Мамоклам® следует применять длительное время.

Эффективность и безопасность Мамоклама доказана в ряде клинических исследований. В многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Клинике женского здоровья – диагностическом центре г. Москвы Мамоклам® изучен у 95 больных диффузной мастопатией позднего репродуктивного возраста. Мамоклам® назначали по 2 таблетки 3 раза в день до еды в течение 3 мес. Мамоклам® уменьшал проявления масталгии и предменструального

синдрома соответственно у 88 и 92% пациенток, оказывал лечебное действие на проявления дисменореи – у 67%, в том числе ослаблял проявления альгоменореи – у 88%, вызывал регрессию уплотнений и болезненности при пальпации МЖ – соответственно у 77 и 72%, по данным УЗИ вызывал регрессию кист в ткани МЖ – у 66% [62]. В открытом рандомизированном контролируемом проспективном исследовании, проведенном в ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», участвовали 104 больные диффузной мастопатией позднего репродуктивного возраста: 49 больных получали Мамоклам® по 1 таблетке 3 раза в день в течение 6 мес; 51 – не получала лечения (контрольная группа). Мамоклам® вызывал регрессию масталгии и предменструального напряжения у 94% больных, выделений из сосков – у 80%, альгоменореи – у 94%, полименореи – у 89%, уплотнений в МЖ при пальпации – у 92%, болезненности в МЖ при пальпации – у 90%; по данным УЗИ уменьшал толщину железистой ткани в МЖ – у 65%, вызывал регрессию расширенных протоков – у 65%, регрессию кист – у 75%. По данным маммографии препарат снижал маммографическую плотность у 31% больных, вызывал регрессию узловых уплотнений и кистовидных образований в МЖ – у 55%. Все лечебные эффекты Мамоклама статистически значимы по сравнению со спонтанной динамикой названных патологических симптомов у больных контрольной группы [9]. Во всех клиниках при изучении Мамоклама не зарегистрировано клинически значимых побочных и токсических эффектов.

Клиническое изучение, а также практический опыт применения Мамоклама позволяют заключить, что это специальное лекарственное средство для патогенетического лечения распространенной женской патологии – мастопатии, клиническая эффективность в лечении – до 90%. Это негормональное лекарственное средство растительного происхождения имеет благоприятный профиль безопасности, не только улучшает качество жизни больных мастопатией, но и снижает риск рака МЖ, может применяться в течение длительного времени, что важно для профилактики рака МЖ. В инструкции к препарату Мамоклам® также указывается, что данный препарат могут принимать беременные и кормящие грудью женщины в суточной дозе не более 250 мкг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Bouga M, Lean MEJ, Combet E. Contemporary challenges to iodine status and nutrition: the role of foods, dietary recommendations, fortification and supplementation. *Proc Nutr Soc* 2018; 77 (3): 302–13. DOI: 10.1017/S0029665118000137
2. Zimmermann MB. The importance of adequate iodine during pregnancy and infancy. *World Rev Nutr Diet* 2016; 115: 118–24. DOI: 10.1159/000442078
3. Iodine. Monograph. *Altern Med Rev* 2010; 15 (3): 273–8.
4. Doggui R, El Atia J. Iodine deficiency: Physiological, clinical and epidemiological features, and pre-analytical considerations. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76 (1): 59–66. DOI: 10.1016/j.ando.2014.12.002
5. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утверждены Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 года №299. [Edinye sanitarno-epidemiologicheskie i gigienicheskie trebovaniia k produktii (tovaram), podlezhashchei sanitarno-epidemiologicheskomu nadzoru (kontroliu). Utverzhdeny Resheniem Komissii tamozhennogo soiuza ot 28 maia 2010 goda №299 (in Russian).]
6. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization. 2007.
7. Беспалов В.Г. Лечебно-профилактические препараты из морских водорослей. СПб.: Изд-во Политех. ун-та, 2005.

- [Bespalov V.G. Therapeutic and prophylactic preparations from seaweed. Saint Petersburg: Publishing house of Polytechnical Institute, 2005 (in Russian).]
8. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б., Скальный А.В. Йод-Элам – продукт из ламинарии: применение в борьбе с йоддефицитными заболеваниями: пособие для врачей. СПб.: Нордмедиздат, 2010.
[Bespalov V.G., Nekrasova V.B., Skalny A.V. Iodine-Elam – product from kelp: application in the fight against iodine deficiency diseases: a guide for doctors. Saint Petersburg: Nordmedizdat, 2010 (in Russian).]
 9. Гончарова О.Н., Роман Л.Д., Федченко А.В. и др. Изучение факторов риска и лекарственное лечение больных фиброзно-кистозной болезнью молочных желез. Медлайн экспресс. 2009; 1: 15–28.
[Goncharova O.N., Roman L.D., Fedchenko A.V. et al. Izuchenie faktorov riska i lekarstvennoe lechenie bolnykh fibrozno-kistoznoi bolezniiu molochnykh zhelez. Medlain ekspress. 2009; 1: 15–28 (in Russian).]
 10. Karwowska P, Breda J. The Role of the World Health Organization in eliminating iodine deficiency worldwide. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2017; 10 (2): 138–42. DOI: 10.2174/1872214811666170119100715
 11. Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы. *Клин. и Экспер. Тиреологическая*. 2015; 11 (1): 12–21. DOI: 10.14341/ket2015112-21
[Platonova N.M. Iodny deficit: sovremennoe sostoianie problemy. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2015; 11 (1): 12–21. DOI: 10.14341/ket2015112-21 (in Russian).]
 12. Panth P, Guerin G, DiMarco NM. A Review of iodine status of women of reproductive age in the USA. *Biol Trace Elem Res* 2019; 188 (1): 208–20. DOI: 10.1007/s12011-018-1606-5
 13. Magri F, Zerbini F, Gaiti M. Poverty and immigration as a barrier to iodine intake and maternal adherence to iodine supplementation. *J Endocrinol Invest* 2019; 42 (4): 435–42. DOI: 10.1007/s40618-018-0938-5
 14. Kroopnick JM, Kim CS. Overview of hypothyroidism in pregnancy. *Semin Reprod Med* 2016; 34 (6): 323–30. DOI: 10.1055/s-0036-1593488
 15. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных микроэлементами пищевых продуктов и йодирования соли. *Микроэлементы в медицине*. 2015; 16 (4): 3–20. DOI: 10.19112/2413-6174-2015-16-4-3-20 [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaia O.A., Risnik D.V. Analiz otechestvennogo i mezhdunarodnogo opyta ispol'zovaniia obogashchennykh mikroelementami pishchevyykh produktov i iodirovaniia soli. *Mikroelementy v meditsine*. 2015; 16 (4): 3–20. DOI: 10.19112/2413-6174-2015-16-4-3-20 (in Russian).]
 16. Кекина Е.Г., Голубкина Н.А., Тульчинская О.В. Значение рыбы для обеспеченности йодом и селеном жителей Москвы и Московской области. *Вопросы питания*. 2014; 83 (5): 51–7.
[Kekina E.G., Golubkina N.A., Tul'chinskaya O.V. Znachenie ryby dlia obespechennosti iodom i selenom zhitelei Moskvy i Moskovskoi oblasti. *Voprosy pitaniia*. 2014; 83 (5): 51–7 (in Russian).]
 17. Соболева Д.Е., Дора С.В., Каронова Т.Л. и др. Обеспеченность йодом взрослого населения Санкт-Петербурга. *Клин. и Экспер. Тиреологическая*. 2017; 13 (4): 23–9. DOI: 10.14341/ket19478 [Soboleva D.E., Dora S.V., Karonova T.L. et al. Obespechennost' iodom vzroslogo naseleniia Sankt-Peterburga. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2017; 13 (4): 23–9. DOI: 10.14341/ket19478 (in Russian).]
 18. Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 (4): 286–95. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6
 19. Niwattisaiwong S, Burman KD, Li-Ng M. Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleve Clin J Med* 2017; 84 (3): 236–44. DOI: 10.3949/ccjm.84a.15053
 20. Горбачев А.Л., Скальный А.В. Содержание йода в волосах как показатель йодного статуса на индивидуальном и популяционном уровнях. *Микроэлементы в медицине*. 2015; 16 (4): 41–44. DOI: 10.19112/2413-6174-2015-16-4-41-44
[Gorbachev A.L., Skalny A.V. Soderzhanie ioda v volosakh kak pokazatel' iodnogo statusa na individual'nom i populiatsionnom urovniakh. *Mikroelementy v meditsine*. 2015; 16 (4): 41–44. DOI: 10.19112/2413-6174-2015-16-4-41-44 (in Russian).]
 21. Бутова Е.А., Головин А.А., Кочергина Е.А. Перинатальные аспекты йоддефицитных состояний. *Акушерство и гинекология*. 2004; 3: 9–12.
[Butova E.A., Golovin A.A., Kochergina E.A. Perinatalnye aspekty ioddefitsitnykh sostoianii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2004; 3: 9–12 (in Russian).]
 22. Гинекология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, И.Б.Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019: с. 32–6.
[Gynecology. National leadership: brief edition. Ed. by G.M.Savelieva, G.T.Sukhin, I.B.Manukhina. Moscow: GEOTAR-Media, 2019: p. 32–6 (in Russian).]
 23. Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. Current concepts of maternal nutrition. *Obstet Gynecol Surv* 2016; 71 (7): 413–26. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000329
 24. Taylor PN, Vaidya B. Iodine supplementation in pregnancy – is it time? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85 (1): 10–4. DOI: 10.1111/cen.13065
 25. Pearce EN. Monitoring and effects of iodine deficiency in pregnancy: still an unsolved problem? *Eur J Clin Nutr* 2013; 67 (5): 481–4. DOI: 10.1038/ejcn.2012.215
 26. Keats EC, Neufeld LM, Garrett GS et al. Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2019; 109 (6): 1696–708. DOI: 10.1093/ajcn/nqz023
 27. Романенко Т.Г., Чайка О.И. Особенности функционирования щитовидной железы у беременных на фоне йододефицита. *Международ. эндокринологический журнал*. 2014; 4: 89–94.
[Romanenko T.G., Chaika O.I. Osobennosti funktsionirovaniia shchitovidnoi zhelezy u beremennykh na fone iododefitsita. *Mezhdunar. endokrinologicheskii zhurn*. 2014; 4: 89–94 (in Russian).]
 28. Dror DK, Allen LH. Iodine in human milk: a systematic review. *Adv Nutr* 2018; 9 (Suppl. 1): 347S–357S. DOI: 10.1093/advances/nmy020
 29. Yakoob MY, Lo CW. Nutrition (micronutrients) in child growth and development: A systematic review on current evidence, recommendations and opportunities for further research. *J Dev Behav Pediatr* 2017; 38 (8): 665–79. DOI: 10.1097/DBP.0000000000000482
 30. Engle PL, Black MM, Behrman JR et al. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 million children in the developing world. *Lancet* 2007; 369 (9557): 229–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)0112-3
 31. Mattei D, Pietrobello A. Micronutrients and brain development. *Curr Nutr Rep* 2019; 8 (2): 99–107. DOI: 10.1007/s13668-019-0268-z
 32. Biban BG, Lichiardopol C. Iodine deficiency, still a global problem? *Curr Health Sci J* 2017; 43 (2): 103–11. DOI: 10.12865/CHSJ.43.02.01
 33. Liu L, Wang D, Liu P. The relationship between iodine nutrition and thyroid disease in lactating women with different iodine intakes. *Br J Nutr* 2015; 114 (9): 1487–95. DOI: 10.1017/S0007114515003128
 34. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr* 2016; 104 (Suppl. 3): 918S–923S. DOI: 10.3945/ajcn.115.110429
 35. Ristic-Medic D, Dullemeijer C, Tepsic J et al. Systematic review using meta-analyses to estimate dose-response relationships between iodine intake and biomarkers of iodine status in different population groups. *Nutr Rev* 2014; 72 (3): 143–61. DOI: 10.1111/nure.12092
 36. Трошина Е.А., Секинаева А.В., Абдулхабирова Ф.М. Современные нормативы потребления йода беременными и кормящими женщинами (на примере региональных исследований). *Клин. и Экспер. Тиреологическая*. 2010; 6 (1): 32–8.
[Troshina E.A., Sekinaeva A.V., Abdulkhabirova F.M. Sovremennyye normativy potrebleniia ioda beremennymi i kormiaschimi zhenshchinami (na primere regionalnykh issledovaniy). *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2010; 6 (1): 32–8 (in Russian).]
 37. Свиридонова М.А. Дефицит йода, формирование и развитие организма. *Клин. и Экспер. Тиреологическая*. 2014; 10 (1): 9–20.
[Sviridonova M.A. Defitsit ioda, formirovanie i razvitie organizma. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2014; 10 (1): 9–20 (in Russian).]
 38. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконоормальный уровень ТТГ. *Клин. и Экспер. Тиреологическая*. 2009; 5 (2): 4–16.
[Podzolkov A.V., Fadeev V.V. Gipotireoz, subklinicheskiy hipotireoz, vysokonormal'nyi uroven' TTG. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2009; 5 (2): 4–16 (in Russian).]
 39. Константинова О.Д., Коц Я.И., Шукшина Л.М., Вагачова Л.Ш. Оценка тиреоидного статуса у девушек с нарушением менструального цикла, проживающих в йоддефицитном регионе. *Клин. и Экспер. Тиреологическая*. 2010; 6 (2): 57–61.
[Konstantinova O.D., Kots Ia.I., Shukshina L.M., Vagapova L.Sh. Otsenka tireoidnogo statusa u devushek s narusheniem menstrual'nogo tsikla, prozhivaiushchikh v ioddefitsitnom regione. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2010; 6 (2): 57–61 (in Russian).]
 40. Journy NMY, Bernier MO, Doody MM et al. Hyperthyroidism, hypothyroidism, and cause-specific mortality in a large cohort of women. *Thyroid* 2017; 27 (8): 1001–10. DOI: 10.1089/thy.2017.0063
 41. Каширова Т.В., Корнеева И.Е., Перминова С.Г., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса и репродуктивная функция у женщин. *Клин. и Экспер. Тиреологическая*. 2007; 3 (2): 19–25.
[Kashirova T.V., Korneeva I.E., Perminova S.G., Fadeev V.V. Bolezn' Greivsa i reproduktivnaia funktsiia u zhenshchin. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2007; 3 (2): 19–25 (in Russian).]
 42. Каширова Т.В., Фадеев В.В., Перминова С.Г. и др. Особенности репродуктивной функции у женщин с болезнью Грейвса. *Клин. и Экспер. Тиреологическая*. 2009; 5 (2): 51–7.
[Kashirova T.V., Fadeev V.V., Perminova S.G. et al. Osobennosti reproduktivnoi funktsii u zhenshchin s bolezniiu Greivsa. *Klin. i eksper. tireoidologiya*. 2009; 5 (2): 51–7 (in Russian).]
 43. Герасимова Л.И., Денисов М.С., Самойлова А.В. и др. Роль йододефицита в развитии нарушений менструального цикла у молодых девушек. *Совр. технологии в медицине*. 2016; 8 (4): 104–7.
[Gerasimova L.I., Denisov M.S., Samoilova A.V. et al. Rol' iododefitsita v razvitii narushenii menstrual'nogo tsikla u molodykh devushek. *Sovr. tekhnologii v meditsine*. 2016; 8 (4): 104–7 (in Russian).]
 44. Мастопатии. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
[Mastopathies. Ed by A.D.Kaprina, N.I.Rozhkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
 45. Patrick L. Iodine: deficiency and therapeutic considerations. *Altern Med Rev* 2008; 13 (2): 116–27.
 46. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10 (2): 189–96. DOI: 10.1007/s10911-005-5401-5
 47. Krouse TB, Eskin BA, Mobini J. Age-related changes resembling fibrocystic disease in iodine-blocked rat breasts. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103 (12): 631–4.
 48. Eskin BA, Grotkowski CE, Connolly CP, Ghent WR. Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. *Biol Trace Elem Res* 1995; 49 (1): 9–19.
 49. Ghent WR, Eskin BA, Low DA, Hill LP. Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast. *Can J Surg* 1993; 36 (5): 453–60.

50. Kessler JH. The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast J* 2004; 10 (4): 328–36. DOI: 10.1111/j.1075-122X.2004.21341.x
51. Zbigniew S. Role of iodine in metabolism. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2017; 10 (2): 123–6. DOI: 10.2174/1872214811666170119110618
52. Smyth PP. Thyroid disease and breast cancer. *J Endocrinol Invest* 1993; 16 (5): 396–401.
53. Dong L, Lu J, Zhao B et al. Review of the possible association between thyroid and breast carcinoma. *World J Surg Oncol* 2018; 16 (1): 130. DOI: 10.1186/s12957-018-1436-0
54. Smyth PP. The thyroid and breast cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23 (5): 389–93. DOI: 10.1097/MED.0000000000000273
55. Eskin BA. Iodine and mammary cancer. *Adv Exp Med Biol* 1977; 91: 293–304. DOI: 10.1007/978-1-4684-0796-9_20
56. Funahashi H, Imai T, Tanaka Y et al. Suppressive effect of iodine on DMBA-induced breast tumor growth in the rat. *J Surg Oncol* 1996; 61 (3): 209–13.
57. Rösner H, Möller W, Groebner S, Torremante P. Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone-iodine and Lugol's solution in different human carcinoma cell lines. *Oncol Lett* 2016; 12 (3): 2159–62.
58. Nava-Villaalba M, Aceves C. 6-iodolactone, key mediator of antitumoral properties of iodine. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2014; 112: 27–33. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2014.07.001
59. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid* 2013; 23(8): 938–46. DOI: 10.1089/thy.2012.0579
60. Беспалов В.Г., Ковалевская Е.И. Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения. *Гинекология*. 2019; 21 (1): 52–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190217 [Bespalov V.G., Kovalevskaya E.I. Modern conceptions of etiology and pathogenesis of benign breast disease: the possibilities of pathogenetic treatment. *Gynecology*. 2019; 21 (1): 52–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190217 (in Russian).]
61. Беспалов В.Г., Туманян И.А. Дефицит йода в питании как мультидисциплинарная проблема. *Лечащий врач*. 2019; 3: 8–12. [Bespalov V.G., Tumanian I.A. Defitsit ioda v pitanii kak mult'idistsiplinarnaia problema. *Lechashchii vrach*. 2019; 3: 8–12 (in Russian).]
62. Беспалов В.Г. Патогенетическое лечение мастопатии и профилактика рака молочной железы. *PMЖ. Мать и дитя*. 2018; 2 (1): 141–6. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-141-147 [Bespalov V.G. Patogeneticheskoe lechenie mastopatii i profilaktika raka molochnoi zhelezy. *RMZh. Mat' i ditiya*. 2018; 2 (1): 141–6. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-141-147 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Беспалов Владимир Григорьевич – д-р мед. наук, проф., зав. науч. лаб. химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: bespalov_nio@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4976-8515>

Туманян Ирина Акововна – студентка фак-та пищевых биотехнологий и инженерии ФГАОУ ВО «СПб НИУ ИТМО». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8926-1519>

Vladimir G. Bespalov – D. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: bespalov_nio@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4976-8515>

Irina A. Tumanian – Student, Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics, and Optics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8926-1519>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Реализация права пациентов на посещение их третьими лицами. Права, обязанности и ответственность сторон

А.Н. Пищита[✉]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]alexpishchita@mail.ru**Аннотация**

Общение пациентов со своими родственниками и иными лицами является неотъемлемым правом граждан, получающих медицинскую помощь в стационарных условиях. В статье приводится анализ российского законодательства, рассматриваются права, обязанности и ответственность медицинских организаций, работников, пациентов и лиц, посещающих пациентов. На основе выводов составлены рекомендации по предупреждению нарушений прав пациентов и медицинских работников при организации посещений пациентов в медицинских организациях.

Ключевые слова: организация здравоохранения, медицинское право, законодательство в здравоохранении, права пациентов, профилактика правонарушений в здравоохранении, регламент посещения пациентов третьими лицами.

Для цитирования: Пищита А.Н. Реализация права пациентов на посещение их третьими лицами. Права, обязанности и ответственность сторон. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 22–25. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190529

Lecture

Realization of the right of patients to be visited by third parties. Rights, duties and responsibilities of the parties

Aleksandr N. Pishchita[✉]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
[✉]alexpishchita@mail.ru**Abstract**

Communication of patients with their relatives and other persons is an inalienable right of citizens receiving medical care in hospital. The article analyzes the Russian legislation, considers the rights, duties and responsibilities of medical organizations, employees, patients and persons visiting patients. On the basis of the conclusions, recommendations on the prevention of violations of the rights of patients and health workers in the organization of visits to patients in medical organizations.

Key words: organization of health care, medical law, legislation in health care, patients' rights, prevention of offenses in health care, the rules of visiting patients by third parties.

For citation: Pishchita A.N. Realization of the right of patients to be visited by third parties. Rights, duties and responsibilities of the parties. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 22–25. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190529

При оказании гражданам медицинской помощи неизбежно возникает вопрос обеспечения реализации прав пациентов на общение с лицами, не участвующими в процессе оказания медицинской помощи, но имеющими отношение к гражданину, получающему медицинскую помощь в условиях круглосуточного стационара. Реализация указанного права должна быть обеспечена с учетом следующих условий:

- оценка состояния пациента с целью предупреждения негативных последствий посещения;
- соблюдение противоэпидемического режима в медицинской организации;
- соблюдение интересов иных лиц, работающих и/или находящихся в медицинской организации.

1. Предварительная оценка состояния пациента необходима прежде всего в интересах самого посещаемого пациента для предупреждения возможного ухудшения его психического и/или физического состояния в результате присутствия третьих лиц (посетителей) и общения с ними.

При этом необходимо проинформировать пациента о планируемом посещении и получить от него согласие на посещение его поименованными лицами, а также уточнить, где будет происходить такое общение (палата, холл в отделении, специальное помещение для визитов пациентов и др.). Такую информацию пациенту может предоставлять работник, не имеющий медицинского образования, или средний медицинский персонал. Информацию о регламенте (порядке) посещения пациентов в данной медицинской организации следует предоставлять пациенту в приемном отделении при плановой госпитализации или в палате после улучшения состояния пациента после оказания ему экстренной медицинской помощи.

2. Соблюдение противоэпидемического режима посетителями требуется не только в интересах конкретного пациента, но и в интересах иных пациентов, получающих медицинскую помощь в данной медицинской организации в условиях круглосуточного стационара. Соблюдение противоэпидемического режима должно осуществляться в соответствии с положениями Постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. № 58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность»», в котором установлены санитарно-эпидемиологические требования к размещению, устройству, оборудованию, содержанию зданий и помещений, противоэпидемическому режиму, профилактическим и противоэпидемическим мероприятиям, условиям выполнения медицинских вмешательств и условиям труда персонала организаций, осуществляющих медицинскую деятельность.

Право пациента на посещение его третьими лицами не следует относить к категории прав, не подлежащих каким-либо ограничениям. Ограничение реализации указанного права допускается в интересах следующих категорий граждан:

- посещаемого пациента;
- иных пациентов, находящихся в медицинской организации на лечении;
- лиц, работающих в медицинской организации.

Ограничение реализации указанного права допускается по следующим основаниям. Посещения пациентов третьими лицами может быть ограничено или прекращено при введении ограничительных мероприятий (карантина) при угрозе возникновения и распространения инфекционных

заболеваний, при ликвидации последствий катастроф (природных, техногенных), применения оружия массового поражения или возникновения военных конфликтов.

В условиях возникшей сложной эпидемиологической обстановки карантин может быть введен:

- в конкретном подразделении медицинской организации;
- в конкретной медицинской организации;
- в определенном регионе, в котором расположена медицинская организация.

Посещение пациентов третьими лицами может быть ограничено или прекращено также при несоблюдении посетителями правил поведения, предъявляемых к лицам, находящимся временно или постоянно на территории или в помещениях медицинской организации.

В случае нарушения посетителями правил поведения при посещении пациента предусмотрена административная ответственность, в частности:

- 1) оскорбление, т.е. унижение чести и достоинства другого лица, выраженное в неприличной форме (нецензурная брань), влечет наложение административного штрафа на граждан в размере от 1 тыс. до 3 тыс. руб. [1];
- 2) нарушение установленного федеральным законом запрета курения табака на территории и в помещениях медицинской организации влечет наложение административного штрафа на граждан в размере от 500 до 1 тыс. 500 руб. [2];
- 3) потребление (распитие) алкогольной продукции в местах, запрещенных федеральным законом, влечет наложение административного штрафа в размере от 500 до 1 тыс. 500 руб. [3];
- 4) употребление наркотических средств или психотропных веществ без назначения врача, новых потенциально опасных психоактивных веществ или одурманивающих веществ влечет наложение административного штрафа в размере от 4 тыс. до 5 тыс. руб. или административный арест на срок до 15 сут [4];
- 5) появление в медицинской организации в состоянии опьянения, оскорбляющем человеческое достоинство и общественную нравственность, влечет наложение административного штрафа в размере от 500 до 1 тыс. 500 руб. или административный арест на срок до 15 сут [5].

Кроме того, за неуплату административного штрафа в срок предусмотрен административный штраф в двукратном размере суммы неуплаченного административного штрафа, но не менее 1 тыс. руб., либо административный арест на срок до 15 сут, либо обязательные работы на срок до 15 ч [6].

Перечисленные меры административного воздействия могут быть применены в отношении лиц:

- 1) находящихся на территории или в помещениях медицинской организации (посетителей);
- 2) получающих медицинскую помощь в условиях круглосуточного, дневного стационаров или в амбулаторных условиях (пациентов);
- 3) осуществляющих профессиональную деятельность в рамках трудового или гражданского договора (штатные работники, совместители медицинской организации).

О возможных последствиях нарушения правил поведения в медицинской организации следует предупреждать граждан:

- поступающих для получения медицинской помощи до оформления госпитализации;
- планирующих посещение пациентов перед допуском их на территорию медицинской организации;
- поступающих на работу в медицинскую организацию при заключении трудового и гражданского договора.

При принятии решения о допуске к пациенту посетителя необходимо обеспечить защиту интересов, в том числе иных граждан, находящихся на территории медицинской организации и контактирующих с посещаемым пациентом и посетителями.

Таковыми гражданами являются:

- 1) лица, получающие медицинскую помощь в данной медицинской организации и находящиеся с указанным пациентом в одном помещении (иные пациенты);
- 2) медицинские работники, осуществляющие свою профессиональную деятельность и выполняющие свои должностные обязанности в данной конкретной медицинской организации.

Безусловно, при принятии решения о возможности посещения пациента третьими лицами интересы медицинских работников учитываются, но при возникновении конфликта интересов приоритетными должны быть признаны интересы пациента, в соответствии с положениями законодательства Российской Федерации [7].

При возникновении конфликта интересов конкретного пациента и иных пациентов приоритетными признаются интересы иных (многочисленных) пациентов. В этом случае администрация медицинской организации обязана обеспечить реализацию права конкретного пациента на посещение его третьими лицами, при соблюдении прав и защите законных интересов иных граждан (пациентов).

В таких случаях для соблюдения интересов всех граждан, находящихся на лечении, в медицинской организации должно быть предусмотрено отдельное помещение для посещения третьими лицами мобильных пациентов.

Если пациент не мобилен и не может покинуть свою палату, то перед посещением такого пациента следует провести беседу с иными пациентами, находящимися в помещении. Если они против общения с посетителями и имеют возможность покинуть помещение, следует предупредить их о времени и продолжительности посещения, чтобы они могли покинуть данное помещение. Если они не мобильны, то от них следует получить согласие на присутствие во время посещения пациента третьими лицами с обязательным предупреждением об обязанности сохранять в тайне всю информацию, которая им станет известна во время посещения.

Посетители должны быть предупреждены о запрете на проведение какой-либо видео- и фотосъемки, а также аудиозаписи в процессе посещения территории, помещений медицинской организации и пространства палаты, в которой находится посещаемый пациент.

В соответствии с федеральным законодательством медицинская организация обязана обеспечить допуск к пациенту следующих лиц:

- 1) родственников, друзей, знакомых и иных лиц, которых пожелает видеть пациент;
- 2) адвокатов, юрисконсультов, доверенных лиц, законных представителей для защиты своих прав и законных интересов;
- 3) священнослужителей для отправления религиозных обрядов, если в медицинской организации предусмотрено отдельное специальное помещение и если этот обряд не нарушает внутренний распорядок медицинской организации [8].

Родственникам пациентов законодательно разрешено не только временное нахождение в стационаре с пациентом (посещение), но и присутствие при определенных видах медицинских вмешательств. В частности, допускается присутствие при родах отца ребенка или иного члена семьи (только одного из многих) при соблюдении следующих условий [9]:

- 1) наличие в медицинской организации соответствующих условий (индивидуальных родовых залов);
- 2) согласие женщины;
- 3) состояние здоровья женщины и плода, исключающее проведение оперативного родоразрешения;
- 4) отсутствие у отца или иного члена семьи инфекционных заболеваний.

Одному из родителей, иному члену семьи или иному законному представителю несовершеннолетнего предостав-

ляется право на совместное нахождение с ребенком в медицинской организации при оказании ему медицинской помощи в стационарных условиях в течение всего периода лечения независимо от возраста ребенка. При совместном нахождении в медицинской организации в стационарных условиях с ребенком до достижения им возраста 4 лет, а с ребенком старше данного возраста – при наличии медицинских показаний плата за пребывание в стационарных условиях, в том числе за предоставление спального места и питания, с указанных лиц не взимается [10].

Законодательно предусмотрены следующие основания ограничения посещений пациентов, находящихся на лечении в круглосуточном стационаре:

1. Юридическое основание – запрет на общение пострадавшего (потерпевшего) с причинителем вреда.
2. Санитарно-противоэпидемические основания:
 - а) проведение санитарной обработки в установленном порядке время (посетитель пришел в неустановленное время);
 - б) наличие у посетителя признаков острых инфекционных заболеваний (повышенной температуры, проявлений респираторной инфекции, диареи), повреждения кожных покровов с явлениями нагноения, проявлений особо опасных инфекционных заболеваний и пр.) [11];
 - в) объявление карантина в отделении, медицинской организации, регионе.
3. Медицинские основания:
 - а) предупреждение негативных психологических последствий для пациента после общения с определенными лицами (гипертонический криз, обострение стенокардии, нарушение сна и пр.). Такое основание требует документально оформленной оценки последствий посещения в медицинской карте пациента. Просьба иных пациентов оградить их от таких посетителей (третьих лиц). В подобных случаях допустимо посещение при условии общения в специально отведенном помещении;
 - б) предупреждение негативных физических последствий посещения:
 - отравление пациента запрещенными для него продуктами или испорченными продуктами,
 - повреждение или инфицирование области медицинского вмешательства,
 - соблюдение особого режима ведения пациентов в зонах абсолютной стерильности, связанное с необходимостью изоляции пациента от любых факторов внешней среды и посещений лицами, не принимающими участия в процессе оказания медицинской помощи.
4. Административные основания:
 - а) нарушение посетителем распорядка медицинской организации;
 - б) требование посетителя о допуске к пациенту в неустановленное время;
 - в) нарушение лечебно-охранительного режима (курение, распитие алкогольных напитков и пр.);
 - г) провоцирование пациентов на нарушение рекомендаций лечащего врача (организация группового распития алкогольных напитков, предложение иным пациентам потребление наркотических веществ и табачных изделий, громкое общение, грубое обращение с пациентами и медицинским персоналом).

Медицинская организация не имеет законных оснований отказать посетителям в общении с пациентом по причине отсутствия у них (посетителей) индивидуальных средств защиты (халаты, бахилы, маски, накидки и пр.), поскольку в рамках действующего законодательства РФ медицинская организация обязана обеспечить доступ к пациенту третьих лиц (родственников, адвокатов, священнослужителей и др.).

Медицинская организация обязана предоставить таковым лицам необходимые средства защиты, а при необходимости – возможность общения в специальном помещении (отдельная комната, молельное помещение, рабочий кабинет со средствами связи и пр.).

Согласно пункту 3.6. Постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. N 58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 “Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность”» посещение пациентов родственниками, знакомыми и иными лицами разрешается. Порядок посещения пациентов третьими лицами не регламентирован федеральным законодательством, а определяется администрацией медицинской организации.

Однако в 2016 г. по итогам специальной программы «Прямая линия с Владимиром Путиным» от 14 апреля 2016 г. Министерством здравоохранения РФ во исполнение пункта 2 перечня поручений Президента Российской Федерации разработаны «Правила посещения родственниками пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии», которыми дополнительно к существующим общепринятым правилам установлено следующее:

- 1) запрещается посещение пациентов детьми, не достигшими возраста 14 лет;
- 2) родственники могут оказывать помощь медицинскому персоналу в уходе за пациентом и поддержании чистоты в палате только по личному желанию и после подробного инструктажа [11].

Медицинская организация обязана обеспечить реализацию права пациентов на их общение с третьими лицами. В случае нарушения норм и положений действующего законодательства РФ предусмотрена ответственность для медицинской организации и медицинских работников.

По общему правилу, закрепленному в Гражданском кодексе РФ, нарушение права гражданина на посещение пациента, находящегося на лечении в медицинской организации, трактуется как нарушение принадлежащих гражданину личных неимущественных прав или иных нематериальных благ, оценивается как причинение ему (гражданину) морального вреда и подлежит компенсации.

Размер компенсации морального вреда определяется судом в зависимости от характера причиненных потерпевшему физических и нравственных страданий, а также степени вины причинителя вреда в случаях, когда вина является основанием возмещения вреда [12]. Характер физических и нравственных страданий оценивается судом с учетом фактических обстоятельств, при которых причинен моральный вред, и индивидуальных особенностей потерпевшего (пациента и/или родственников). При определении размера компенсации вреда должны учитываться требования разумности и справедливости.

Величина компенсации морального вреда, назначаемой судами в РФ, носит субъективный характер, поскольку в действующем законодательстве РФ не содержатся четкие критерии его определения. Обычно сумма компенсации морального вреда по таким судебным делам не превышает 500 тыс. руб.

Кроме того, медицинская организация как оператор персональных данных несет ответственность за незаконное распространение и/или передачу третьим лицам персональных данных пациентов и/или медицинских работников.

Медицинская организация как оператор персональных данных обязана не раскрывать третьим лицам и не распространять персональные данные без согласия субъекта персональных данных (пациенты, медицинские работники, посетители), если иное не предусмотрено федеральным законом [13].

Нарушение требований о защите информации, установленных федеральными законами и иными нормативными

правовыми актами, влечет наложение административного штрафа [14]:

- на граждан в размере от 500 до 1 тыс. руб.;
- на должностных лиц – от 1 тыс. до 2 тыс. руб.;
- на юридических лиц – от 10 тыс. до 15 тыс. руб.

Разглашение информации, доступ к которой ограничен федеральным законом (за исключением случаев, если разглашение такой информации влечет уголовную ответственность), лицом, получившим доступ к такой информации в связи с исполнением служебных или профессиональных обязанностей, влечет наложение административного штрафа [15]:

- на граждан в размере от 500 до 1 тыс. руб.;
- на должностных лиц – от 4 тыс. до 5 тыс. руб.

Для эффективного обеспечения конфиденциальности персональных данных лицами, получающими доступ к персональным данным, в медицинских организациях необходимо разрабатывать качественную и действенную систему мер по предотвращению утечки охраняемой законом информации.

Заключение

1. При организации посещений пациентов, находящихся на стационарном лечении, следует учитывать интересы (именно в указанной последовательности) следующих лиц:
 - 1) посещаемого пациента;
 - 2) иных пациентов, получающих медицинскую помощь в данной медицинской организации;
 - 3) работников медицинской организации, действия которых направлены на обеспечение качественной своевременной всеобъемлющей медицинской помощи;
 - 4) сторонних лиц, посещающих определенного пациента;
 - 5) иных лиц, находящихся в данной медицинской организации и не имеющих отношения к посещаемому пациенту.
 2. Для обеспечения исполнения требований законодательства и предупреждения юридических осложнений в процессе осуществления медицинской деятельности необходимо:
 - 1) разработать и утвердить юридический регламент посещения третьими лицами пациентов, получающих медицинскую помощь в условиях круглосуточного стационара;
 - 2) разработать и утвердить юридические формы обязательств (правил посещения) для лиц, посещающих таких пациентов;
 - 3) перед посещением пациента знакомить посетителей с правилами посещения и обязательствами о неразглашении конфиденциальной информации, которая может стать им (посетителям) известна во время их пребывания в медицинской организации;
 - 4) пациент, поступающий в медицинскую организацию для получения медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара, должен подписать обязательство о неразглашении конфиденциальной информации, касающейся иных пациентов и медицинских работников, которая может стать известна ему (пациенту) в процессе его нахождения в медицинской организации.
- Четкая юридическая регламентация процесса посещения медицинской организации сторонними лицами поможет защитить медицинскую организацию и ее работников

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Пшчита Александр Николаевич – д-р мед. наук, д-р юр. наук, проф. каф. организации здравоохранения и общественного здоровья ФГБОУ ДПО РМАНПО, действительный член Всемирной ассоциации медицинского права, член Ассоциации юристов России. E-mail: alexpishchita@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4567-256X>

от обоснованных претензий, связанных с нарушением прав граждан на свободу общения и законность обработки персональных данных пациентов, работников медицинской организации и иных лиц, находящихся на территории медицинской организации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. КоАП РФ от 30 декабря 2001 г. N 195-ФЗ (с измен. и доп.). Ст. 5.61. СПС «ГАРАНТ». [KoAP RF ot 30 dekabria 2001 g. N 195-FZ (s izmen. i dop.). St. 5.61. SPS "GARANT" (in Russian).]
2. КоАП РФ от 30 декабря 2001 г. N 195-ФЗ (с измен. и доп.). Ст. 6.24. СПС «ГАРАНТ». [KoAP RF ot 30 dekabria 2001 g. N 195-FZ (s izmen. i dop.). St. 6.24. SPS "GARANT" (in Russian).]
3. КоАП РФ от 30 декабря 2001 г. N 195-ФЗ (с измен. и доп.). Ст. 20.20. СПС «ГАРАНТ». [KoAP RF ot 30 dekabria 2001 g. N 195-FZ (s izmen. i dop.). St. 20.20. SPS "GARANT" (in Russian).]
4. КоАП РФ от 30 декабря 2001 г. N 195-ФЗ (с измен. и доп.). Ст. 20.20, ч. 2. СПС «ГАРАНТ». [KoAP RF ot 30 dekabria 2001 g. N 195-FZ (s izmen. i dop.). St. 20.20, ch. 2. SPS "GARANT" (in Russian).]
5. КоАП РФ от 30 декабря 2001 г. N 195-ФЗ (с измен. и доп.). Ст. 20.21. СПС «ГАРАНТ». [KoAP RF ot 30 dekabria 2001 g. N 195-FZ (s izmen. i dop.). St. 20.21. SPS "GARANT" (in Russian).]
6. КоАП РФ от 30 декабря 2001 г. N 195-ФЗ (с измен. и доп.). Ст. 20.25. СПС «ГАРАНТ». [KoAP RF ot 30 dekabria 2001 g. N 195-FZ (s izmen. i dop.). St. 20.25. SPS "GARANT" (in Russian).]
7. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с измен. и доп.). Ст. 3, п. 2. СПС «ГАРАНТ». [Federal'nyi zakon ot 21 noiabria 2011 g. N 323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii" (s izmen. i dop.). St. 3, p. 2. SPS "GARANT" (in Russian).]
8. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с измен. и доп.). Ст. 19, п. 5. СПС «ГАРАНТ». [Federal'nyi zakon ot 21 noiabria 2011 g. N 323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii" (s izmen. i dop.). St. 19, p. 5. SPS "GARANT" (in Russian).]
9. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с измен. и доп.). Ст. 51, ч. 2. СПС «ГАРАНТ». [Federal'nyi zakon ot 21 noiabria 2011 g. N 323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii" (s izmen. i dop.). St. 51, ch. 2. SPS "GARANT" (in Russian).]
10. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). Ст. 51, ч. 3. СПС «ГАРАНТ». [Federal'nyi zakon ot 21 noiabria 2011 g. N 323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii" (s izmeneniami i dopolneniami). St. 51, ch. 3. SPS "GARANT" (in Russian).]
11. Информационно-методическое письмо «О правилах посещения родственниками пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (реанимации) от 30.05.2016 № 15-1/10/1-2853». СПС «ГАРАНТ». [Informatsionno-metodicheskoe pis'mo "O pravilakh poseshchenia rodstvennikami patsientov v otdeleniakh reanimatsii i intensivnoi terapii (reanimatsii) ot 30.05.2016 № 15-1/10/1-2853". SPS "GARANT" (in Russian).]
12. Гражданский Кодекс Российской Федерации (с измен. и доп.). Ст. 1101, п. 2. СПС «ГАРАНТ». [Grazhdanskiy Kodeks Rossiiskoi Federatsii (s izmen. i dop.). St. 1101, p. 2. SPS "GARANT" (in Russian).]
13. Федеральный закон от 27 июля 2006 г. N 152-ФЗ «О персональных данных» (с измен. и доп.). Ст. 7. СПС «ГАРАНТ». [Federal'nyi zakon ot 27 iul'ia 2006 g. N 152-FZ "O personal'nykh dannykh" (s izmen. i dop.). St. 7. SPS "GARANT" (in Russian).]
14. КоАП РФ от 30 декабря 2001 г. N 195-ФЗ (с измен. и доп.). Ст. 13.12, ч. 6. СПС «ГАРАНТ». [KoAP RF ot 30 dekabria 2001 g. N 195-FZ (s izmen. i dop.). St. 13.12, ch. 6. SPS "GARANT" (in Russian).]
15. КоАП РФ от 30 декабря 2001 г. N 195-ФЗ (с измен. и доп.). Ст. 13.14. СПС «ГАРАНТ». [KoAP RF ot 30 dekabria 2001 g. N 195-FZ (s izmen. i dop.). St. 13.14. SPS "GARANT" (in Russian).]

Aleksandr N. Pishchita – D. Sci. (Med.), D. Sci. (Jur.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, WAML, Russian Lawyers Association. E-mail: alexpishchita@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4567-256X>

Железодефицитная анемия у беременных – проблема прошлого и настоящего

Л.В. Сумятина[✉], М.Ю. Скворцова, Т.В. Денисова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉sumyatin@yandex.ru

Аннотация

Анемия остается одним из основных экстрагенитальных заболеваний, осложняющих течение беременности и послеродового периода. Современные возможности в диагностике железодефицитных состояний позволяют на более ранних этапах прогнозировать и минимизировать возможные осложнения беременности. Существующая в настоящее время медикаментозная профилактика и терапия железодефицитной анемии улучшают исходы беременности, родов, послеродового периода, что позволяет улучшить качество жизни женщины и сократить экономические затраты стационарного лечения.

Ключевые слова: дефицит железа, анемия, беременные женщины, ферритин, трансферрин, гемоглобин, лечение.

Для цитирования: Сумятина Л.В., Скворцова М.Ю., Денисова Т.В. Железодефицитная анемия у беременных – проблема прошлого и настоящего. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 26–29. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190559

Lecture

Iron deficiency anemia in pregnant women is a problem of the past and the present

Liliana V. Sumyatina[✉], Margarita Y. Skvortsova, Tatyana V. Denisova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
✉sumyatin@yandex.ru

Abstract

Anemia remains one of the main extragenital diseases that complicate the course of pregnancy and the postpartum period. Modern possibilities in the diagnosis of iron deficiency states make it possible to predict possible pathology at earlier stages. The currently existing medical prophylaxis and therapy of iron deficiency improve the outcome of pregnancy, childbirth, the postpartum period, which improves the quality of life of woman and the economic cost of inpatient treatment.

Key words: iron deficiency, anemia, pregnant women, ferritin, transferrin, hemoglobin, treatment.

For citation: Sumyatina L.V., Skvortsova M.Y., Denisova T.V. Iron deficiency anemia in pregnant women is a problem of the past and the present. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 26–29. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190559

Несмотря на значительное количество научных публикаций, проводимых клинических исследований, достаточную изученность и широкий спектр терапевтических возможностей, анемия остается одним из основных экстрагенитальных заболеваний, осложняющих течение беременности и послеродового периода. Являясь глобальной проблемой общественного здравоохранения, анемия занимает ведущую роль в структуре материнской и перинатальной заболеваемости. Среди имеющихся различных форм анемий у беременных самой частой формой является железодефицитная анемия (ЖДА). В Российской Федерации 23–42% беременных имеют диагноз ЖДА различной степени тяжести [1].

ЖДА – это гипохромная микроцитарная анемия, которая развивается на фоне абсолютного уменьшения количества железа в организме [2].

Общеизвестно, что железо – эссенциальный микроэлемент для организма человека [3]. Основная его функция заключается в переносе кислорода и с участием 72 железосодержащих ферментов – обеспечении окислительно-восстановительных процессов в тканях организма. Неблагоприятные последствия, к которым может приводить дефицит этого элемента, не только осложняют беременность и пуэрперия в виде плацентарной недостаточности, риска преждевременных родов, преэклампсии и гипогалактии, но и нарушение роста новорожденного в постнатальном периоде. Доказано, что дети раннего возраста, у матерей которых отмечался дефицит железа во время беременности, имеют отрицательный баланс этого микроэлемента в раннем возрасте, что сопровождается нарушениями со стороны системы крови, нервной, иммунной и системы адаптации [4, 5]. У пациенток с анемией во время беременности, особенно при ожидаемо высокой кровопотере (с предлежанием/врастанием плаценты, миомой матки, мно-

гоплодной беременностью и т.д.), выше частота гемотрансфузий в родах и послеродовом периоде, что ассоциировано с большим количеством осложнений [6]. Кроме того, ЖДА может способствовать повышению частоты инфекционно-воспалительных процессов в послеродовом и послеоперационном периоде, что не только увеличивает длительность стационарного лечения, но и приводит к повышению экономических затрат на пребывание родильницы в лечебном учреждении [7].

В настоящее время определение уровня гемоглобина на этапе амбулаторного наблюдения за беременной женщиной и выявление его низкого уровня указывают на наличие ЖДА [8], что свидетельствует о поздней диагностике дефицита железа.

В настоящее время наряду с понятием ЖДА выделяют понятие «железодефицитное состояние, или сидеропения». Последнее при наличии дополнительных затрат железа (при беременности) или при его дополнительной потере (кровопотеря) приведет к развитию анемии [9, 10]. Известно, что у 20–25% женщин репродуктивного возраста имеется латентный дефицит железа, т.е. состояние, предрасполагающее к развитию ЖДА, когда уменьшение содержания железа в организме уже имеется, однако гемоглобин и число эритроцитов находятся на уровне нормативных показателей.

Общее количество железа в организме составляет 2–6 г. Существует 3 формы эндогенного железа: функциональная, депонированная и транспортная. Около 70% от общего запаса эссенциального микроэлемента является функциональным и входит в состав гемоглобина, миоглобина и железосодержащих ферментов. Именно эта форма железа принимает участие в метаболических процессах. Депонированное железо (до 30% от общего количества элемента) находится в печени, костном мозге, селезенке, скелетных

Лабораторная диагностика ранних стадий железодефицита у беременных женщин (И.Д. Ипатова, Ю.А. Бриль, 2016) Laboratory diagnosis of early stages of iron deficiency in pregnant women (I.D. Ipatova, Yu.A. Bril, 2016)				
Показатель	Описание	Норма	Латентный железодефицит	ЖДА
Гемоглобин, г/л	Маркер железа в эритроцитах	Более 110	110–120	Менее 110
Ферритин сыворотки, мкг/л	Маркер запасов железа	Более 15	Менее 15	Менее 15
Степень насыщения трансферрина железом, %	Содержание функционального железа, доступного для эритропоэза	Более 16	Более 16	Менее 16
Наличие гипохромных эритроцитов, %	Ранний индикатор дефицита функционального железа	Нет	Менее 10	Более 10

мышцах в связанном виде (в комплексе с ферритином). Очень незначительная часть микроэлемента представлена транспортной формой, находится в связи с сывороточным трансферрином.

В настоящее время принято различать три стадии железодефицитного состояния: предлатентный дефицит железа (истощение запасов железа), латентный дефицит железа (железодефицитный эритропоэз) и манифестный дефицит железа (ЖДА).

Предлатентная стадия дефицита железа – стадия с повышенной абсорбцией алиментарного железа, повышенной концентрацией циркулирующего трансферрина и сниженным содержанием сывороточного ферритина (<15 мкг/л), которая характеризуется снижением депонированного и транспортного железа при сохранении его эритроцитарного пула. При этом состоянии уменьшаются запасы железа в печени и костном мозге, однако клинические признаки дефицита железа отсутствуют. Верифицировать предлатентный дефицит железа позволяет тест абсорбции Fe³⁺ [11].

Латентный дефицит железа характеризуется снижением

запасов железа в депо и содержанием эритропоэтина до уровней, поддерживающих гематологические показатели в пределах нижней границы референсного интервала. Эта стадия железодефицитного состояния характеризуется нормативными показателями содержания гемоглобина, усилением степени насыщения трансферрина железом (>16%), снижением сывороточного ферритина (<15 мкг/л) и повышением уровня трансферрина. На этой стадии развития железодефицитного состояния также отсутствуют клинические проявления.

Манифестный дефицит железа (собственно ЖДА) – наиболее поздняя стадия развития патологического процесса, характеризующаяся снижением активности эритропоэза, повышением уровня эндогенного эритропоэтина и проявляющаяся снижением уровня гемоглобина.

До недавнего времени основой диагностики железодефицитных состояний была констатация снижения уровня железа в сыворотке крови. Сейчас этот показатель не является абсолютным критерием, поскольку концентрация железа в сыворотке крови лабильная величина. На его со-

держание может оказывать влияние не только прием пищи и временной интервал забора крови, но и другие факторы (например, использование ферропрепаратов). В связи с изложенным в настоящее время для определения дефицита железа проводится оценка уровня сывороточного ферритина (пороговое значение составляет 15 мкг/л) [12]. Ферритин сыворотки является основным показателем, который снижается при железодефиците, отсутствии воспалительного процесса (см. таблицу).

Морфологическая оценка эритроцитов является еще одним диагностическим тестом для выявления латентного железодефицитного состояния. Эритроциты с дефицитом железа из-за сниженной концентрации гемоглобина становятся гипохромными. В последние годы появилась возможность определения растворимых трансферриновых рецепторов, концентрация которых в условиях железодефицита увеличивается. Определение количества гепсидина, оценка содержания гемоглобина в ретикулоцитах также позволяют диагностировать железодефицитные состояния [13]. Следовательно, в настоящее время определение содержания гемоглобина не является маркером определения дефицита железа, поэтому на него нужно ориентироваться в последнюю очередь.

При ЖДА отмечаются нарушения во всех звеньях метаболизма железа. По мере увеличения срока беременности, развития плода потребность в железе резко увеличивается и расходование его распределяется следующим образом: 300 мг идет на формирование плода, 100 мг – для формирования плаценты, 50 мг – для увеличения размеров матки и 620 мг – на обеспечение собственных потребностей и увеличение объема циркулирующей крови (за счет эритроцитарной массы). Плод расходует железо не только для обеспечения собственного эритропоэза, но и для функционирования тканей своего организма, например, в последние 2 мес беременности – для образования депо железа в костном мозге, печени и селезенке. Обеспечение только этих процессов требует увеличения суточной потребности в железе в период беременности и нормально протекающих родов более чем в 2 раза. Часть необходимого количества микроэлемента компенсируется увеличением резорбции алиментарного железа в кишечнике, которая достигает 2,5–3,0 мг/сут. Но, несмотря на это, расход железа превышает его поступление в среднем на 250 мг. В физиологических условиях эта недостаточность компенсируется выведением депонированного железа, что не отражается на общем состоянии пациентки и ее гематологических показателях. За период беременности депо железа уменьшается в среднем на 50%.

Во время беременности в организме женщины происходят значительные изменения во многих органах и системах, в том числе затрагивающие и систему кровотока. Так, увеличивается объем циркулирующей крови на 50% от исходного, происходящий в основном за счет прироста на 40% объема циркулирующей плазмы. Объем циркулирующих эритроцитов увеличивается на 15%. Эти изменения активируют обменные процессы в плаценте, что способствует переходу через плаценту органических веществ, газов, электролитов, улучшают обменные процессы в материнском организме, вызывая дельюцию фетальных продуктов жизнедеятельности и облегчение их выведения, предупреждают тромбообразование. Закономерным результатом указанных физиологических изменений являются снижение среднего значения гемоглобина, уменьшение количества эритроцитов приблизительно на 10%, снижение гематокрита на 5–7%, нижняя граница нормы которого устанавливается на 32–34%. Цветовой показатель при этом колеблется в пределах 0,9–1,05. Количество ретикулоцитов может быть повышенным [14].

Таким образом, критерии постановки диагноза ЖДА у беременных отличаются от таковых вне беременности. Ру-

ководствуясь классификацией Всемирной организации здравоохранения по ЖДА у беременной, где основным показателем является уровень гемоглобина крови, различают три степени тяжести: легкая (гемоглобин от 109 до 100 г/л), средняя (гемоглобин от 99 до 70 г/л) и тяжелая (с уровнем гемоглобина менее 70 г/л). Дополнительно в клиническом анализе крови могут выявляться гипохромия эритроцитов и микроцитоз.

Любое диагностированное железодефицитное состояние во время беременности необходимо корректировать. Рекомендуемая сбалансированная железосодержащая диета, как правило, не позволяет в достаточной степени заполнить дефицит железа. Максимальное количество элемента, которое может быть усвоено из пищевых продуктов, составляет всего 2,5 мг/сут. Соответственно, дополнительно необходимо назначение ферропрепаратов [15]. Учитывая продолжительность цикла эритропоэза для обеспечения стабильного уровня гемоглобина, временной интервал приема препаратов железа должен включать три этапа: восстановление нормального уровня гемоглобина, восстановление запасов железа в организме и поддерживающую терапию (ферропрофилактика).

В настоящее время существует несколько способов коррекции железодефицитных состояний у беременных: терапия 1-й линии – препараты железа для перорального применения; значительно реже в клинической практике применяются препараты железа для парентерального введения; трансфузия эритромасты и эритропоэзстимулирующие препараты. Пероральный прием препаратов железа является оптимальным способом устранения дефицита железа. Препараты железа для парентерального введения применяются для быстрой коррекции умеренного и тяжелого железодефицита. Трансфузия эритроцитарной массы – крайняя мера – используется у пациенток с кровотечением в нестабильном состоянии. Эритропоэзстимулирующие препараты применяются только в том случае, когда запасы железа восстановлены, однако имеет место сниженный эритропоэз, например при низких уровнях эндогенных белков, стимулирующих последний.

На сегодняшний день выбор препаратов железа для перорального применения достаточно обширен и разнообразен. Учитывая длительность курса терапии, к назначаемым ферропрепаратам предъявляются высокие требования: оптимальное количество железа, присутствие в препарате дополнительных компонентов, усиливающих всасывание железа, хорошая переносимость, высокая эффективность и минимальная частота побочных эффектов. Одним из железосодержащих препаратов, обладающих перечисленными свойствами, является Сорбифер Дурулес, содержащий 100 мг двухвалентного железа. Высокое содержание двухвалентного железа позволяет принимать этот препарат 1–2 раза в сутки, что является большим преимуществом по сравнению с другими ферросодержащими препаратами с меньшим количеством железа в своем составе. Учитывая замедленное высвобождение действующего вещества за счет наличия инертных пластиковых субстанций, обеспечивается пролонгированный эффект, в связи с чем снижается частота побочных реакций и улучшается переносимость препарата [16]. Наличие в составе 60 мг аскорбиновой кислоты улучшает всасывание железа и обеспечивает его более высокую биодоступность [17]. Достаточно простая схема применения и оптимальная стоимость делают этот препарат более привлекательным к назначению.

Согласно данным ряда исследователей рекомендуемая суточная доза элементарного железа в лекарственном препарате для лечения анемии должна составлять 100–200 мг как наиболее оптимальная с учетом максимального порога всасываемости и возможных побочных эффектов. Согласно другим источникам рекомендуемая суточная доза в 100 мг должна применяться через день или может быть

уменьшена до 40–60 мг ежедневного суточного приема, так как возникающий в течение 48 ч блок всасывания за счет гепсидина (основного регулятора железа в организме) снижает усвоение железа [18].

Несмотря на возникающие дискуссионные вопросы по дозировке, режиму, времени приема относительно того или иного рекомендуемого препарата, подавляющее большинство данных свидетельствует о необходимости продолжения терапии еще в течение 3–4 мес после нормализации лабораторных показателей для полного восполнения запасов железа в организме [19].

Таким образом, проблема ЖДА у беременных женщин с возможными осложнениями, а также возникающими тяжелыми и часто необратимыми последствиями для новорожденных и детей раннего возраста требует более пристального внимания, разработки новых подходов к ранней верификации железодефицита, оптимально выбранной терапии для улучшения исхода беременности, послеродового периода и рождения здорового ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Дикке Г.Б. Анемия беременных – проблема общественного здравоохранения. Фарматека. 2017; 12 (345): 8–13. [Dikke G.B. Anemia of pregnancy – the problem of public healthcare. Farmateka. 2017; 12 (345): 8–13 (in Russian).]
2. Бахарева И.В. Профилактика и лечение анемии беременных: результаты использования витаминно-минеральных комплексов (по данным Российской многоцентровой неинтервенционной программы «Прогностик»). Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2017; 3: 66–73. [Bakhareva I.V. Prevention and treatment of anemia during pregnancy: Results of using vitamin-mineral complexes (according to the data of the Russian multicenter non-intervention program "Prognostic"). Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist. 2017; 3: 66–73 (in Russian).]
3. De Sa SA, Willner E, Duraes Pereira TA et al. Anemia in pregnancy: impact on weight and in the development of anemia in newborn. Nutr Hosp 2015; 32 (5): 2071–9.
4. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Подзолкова Н.М. Особенности питания беременных и кормящих женщин. М.: Медпрактика-М, 2015. [Zakharova I.N., Borovik T.E., Podzolkova N.M. Nutrition features of pregnant and lactating women. Moscow: Medpraktika-M, 2015 (in Russian).]
5. Rahman MM, Abe SK, Kanda M et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2016; 103 (2): 495–504.
6. Kozek-Langenecker SA et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. Eur J Anaesthesiol 2017; 34 (6): 332–95.
7. Yusrawati Rina G, Indrawati LN, Machmud R. Differences in brain-derived neurotrophic factor between neonates born to mothers with normal and low ferritin. Asia Pas J Clin. Nutr 2018; 27 (2): 389–92.
8. Api O, Breyman C, Cetiner M et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: iron deficiency anemia working group consensus report. Turk J Obstet Gynecol 2015; 12 (3): 173–81.
9. Логутова Л.С. Анемия у беременных: вопросы этиологии, диагностики и лечения. РМЖ. Мать и дитя. 2016; 5: 290–3. [Logutova L.S. Anemia in pregnant women: questions of etiology, diagnosis and treatment. Russian Medical Journal. Mother and child. 2016; 5: 290–3 (in Russian).]
10. Крамарский В.А., Трусов Ю.В., Файзуллина Н.И. и др. Оптимизация индивидуальной стратегии профилактики дефицита железа при физиологической беременности. Трудный пациент. 2018; 16 (1–2): 19–21. [Kramarskiy V.A., Trusov Yu.V., Fayzullina N.I. et al. Optimization of the individual iron deficiency prevention strategies in physiological pregnancy. Trudnyi patsient. 2018; 16 (1–2): 19–21 (in Russian).]
11. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных. Современная профилактика и терапия. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2016; 1 (14): 34–41. [Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Anemia in Pregnancy. Current Prophylaxis and Therapy. Jeffektivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i ginekologija. 2016; 1 (14): 34–41 (in Russian).]
12. Стрельникова Е.В., Федорова Т.А., Гурбанова С.Р. и др. Принципы диагностики и терапии железодефицитной анемии во время беременности и в послеродовом периоде. Мед. совет. 2018; 7: 79–83. [Strelnikova E.V., Fedorova T.A., Gurbanova S.R. Principles of the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postnatal period. Medical Council. 2018; 7: 79–83 (in Russian).]
13. Ипастова И.Д., Бриль Ю.А. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике. Информационный бюллетень. Под ред. Т.В.Галиной. М.: StatusPraesens, 2016. [Ipatova, I.D., Brill J.A. Iron deficiency in obstetric and gynecological practice. Newsletter. Ed. by T.V.Galina. Moscow: StatusPraesens, 2016 (in Russian).]
14. Шевелева Т.В., Скворцова М.Ю. Проблема железодефицитной анемии в акушерстве и гинекологии. РМЖ. 2012; 17: 877–82. [Sheveleva T.V., Skvortsova M.Yu. The problem of iron deficiency anemia in obstetrics and gynecology. Russian Medical Journal. 2012; 17: 877–82. (in Russian).]
15. Goonewardene IMR, Senadheera DI. Randomized control trial comparing effectiveness of weekly versus daily antenatal oral iron supplementation in preventing anemia during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2018; 44 (3): 417–24.
16. Дворецкий Л.И. Лечение железодефицитной анемии. Регулярные выпуски РМЖ. 1998; 20: 3. [Dvoretzkiy L.I. Treatment of iron deficiency anemia. Regular release RMJ. 1998; 20: 3 (in Russian).]
17. Дворецкий Л.И., Колендо С.Е. Сорбифер дурулес в лечении железодефицитных анемий. Междунар. мед. журн. 1999; 3–4. [Dvoretzkiy L.I., Kolendo S.E. Sorbifer durules in the treatment of iron deficiency anemia. International Medical Journal. 1999; 3–4 (in Russian).]
18. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H et al. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015; 10: CD009997.
19. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии, 2015. hppt://nodgo.org [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia, 2015. hppt://nodgo.org (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сумятина Лилиана Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sumyatina@yandex.ru

Скворцова Маргарита Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: margodus@mail.ru

Денисова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sheveleva.net@mail.ru

Liliana V. Sumyatina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. E-mail: sumyatina@yandex.ru

Margarita Y. Skvortsova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. E-mail: margodus@mail.ru

Tatyana V. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. E-mail: sheveleva.net@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Опыт ведения пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе

Т.Ю. Пестрикова^{✉1}, О.Г. Щербакова², Е.А. Юрасова¹, Т.П. Князева¹

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

²КГБУЗ «Родильный дом №1» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Вопросы сохранения и реализации репродуктивного потенциала у женщин остаются одной из главных проблем современной гинекологии. Причины репродуктивных потерь являются многофакторными. Одним из таких факторов являются нарушения в системе гемостаза.

Цель. Проанализировать эффективность контроля и коррекции системы гемостаза при ведении беременности у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе.

Материалы и методы. Проспективное исследование проводилось с 2014 по 2019 г. В исследование были включены 99 беременных женщин с наличием репродуктивных потерь при предыдущих беременностях, а также с жалобами на бесплодие в браке.

Результаты. Исследование в репрезентативных по основным характеристикам группах показало, что у всех 99 беременных женщин было выявлено наличие маркеров тромбофилий и генетики метаболизма фолатного цикла. У 55 пациенток, получавших с профилактической целью низкомолекулярный гепарин курсами на протяжении всей беременности, гестационный период статически значимо завершился родами в срок ($p < 0,001$). У 44 женщин, которым не проводилось лечение низкомолекулярными гепаринами, беременность была неразвивающаяся или завершилась самопроизвольным выкидышем ($p < 0,001$).

Выводы. Наличие дефектов в системе гемостаза, даже не относящихся к категории факторов риска по развитию тромбоэмболий, оказывает неблагоприятное воздействие на репродуктивный потенциал женщин.

Ключевые слова: система гемостаза, репродуктивные потери.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Щербакова О.Г., Юрасова О.Г., Князева Т.П. Опыт ведения пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 30–37. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190534

Original Article

Experience of managing patients with reproductive losses in anamnesis

Tatyana Yu. Pestrikova^{✉1}, Olga G. Scherbakova², Elena A. Yurasova¹, Tatyana P. Knyazeva¹

¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

²Maternity Hospital №1, Khabarovsk, Russia

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Relevance. The issues of preserving and realizing reproductive potential in women remain one of the main problems of modern gynecology. The causes of reproductive loss are multifactorial. One of these factors are disorders in the hemostatic system.

Aim. To analyze the effectiveness of control and correction of the hemostatic system in the management of pregnancy in patients with a history of reproductive losses.

Materials and methods. A prospective study was conducted from 2014 to 2019. The study included 99 pregnant women with reproductive losses during previous pregnancies, as well as complaints of infertility in marriage.

Results. A study of representative groups for the main characteristics showed that all 99 pregnant women had the presence of markers of thrombophilia and the genetics of folate cycle metabolism. In 55 patients who received, for prophylactic purposes, low molecular weight heparin courses throughout pregnancy, the gestational period was statically significantly completed by delivery in time. In 44 women who were not treated with low molecular weight heparins, the pregnancy was nondeveloping, or ended in a spontaneous miscarriage.

Conclusions. The presence of defects in the hemostatic system, even those that are not classified as risk factors for the development of thromboembolism, has an adverse effect on the reproductive potential of women.

Key words: hemostasis system, reproductive losses.

For citation: Pestrikova T.Yu., Scherbakova O.G., Yurasova E.A., Knyazeva T.P. Experience of managing patients with reproductive losses in anamnesis. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 30–37. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190534

Вопросы сохранения и реализации репродуктивного потенциала у женщин остаются одной из главных проблем современной гинекологии. Причины репродуктивных потерь являются многофакторными. Одним из таких факторов являются нарушения в системе гемостаза.

Система гемостаза, по данным ряда авторов, является не только полифункциональной и многокомпонентной и ответственна за регуляцию агрегатного состояния крови (реологическая, антитромботическая, гемостатическая, фибринолитическая функции), но и обладающей протективной, ангиотрофической, репаративной функциями. Поэтому система гемостаза реагирует на воздействие любых экзогенных и/или эндогенных факторов и отражает любое неблагополучие организма [1–6]. В настоящее время взгляды исследователей на вопросы тромбофилии и ее вклада в акушерские осложнения и невынашивание беременности еще окончательно не сформированы. Всеми

признана лишь роль некоторых ее форм – так называемые «критериальные» тромбофилии. Однако на деле большое число пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе и синдромом потери плода имеют активацию системы свертывания при отсутствии «критериальной» тромбофилии [7].

Цель исследования – проанализировать эффективность контроля и коррекции системы гемостаза при ведении беременности у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе.

Материалы и методы

Проспективное обследование проводилось с 2014 по 2019 г. В исследование были включены 99 беременных женщин с наличием репродуктивных потерь при предыдущих беременностях, а также с жалобами на бесплодие в браке. Обследование беременных женщин осуществлялось

Таблица 1. Возрастная характеристика пациенток групп обследования и их половых партнеров
Table 1. Age characteristics of patients of the study groups and their intercourse partners

Параметры	1-я группа, n=55 (p±m%)	2-я группа, n=44 (p±m%)
<i>Возраст пациенток, лет</i>		
До 20	0 (0,0±6,78)	0 (0,00±8,33)
21–29	12 (21,82±5,57)	17 (38,64±7,34)
30–35	21 (38,18±6,55)	19 (43,18±7,47)
36–45	22 (40,0±6,61)	8 (18,18±5,81)
<i>Возраст мужей, лет</i>		
До 25	3 (5,45±3,06)	3 (6,82±3,80)
26–35	26 (47,27±6,73)	22 (50,0±7,54)
36–45	25 (45,45±6,71)*	12 (27,27±6,71)
46 и старше	1 (1,82±1,80)	7 (15,91±5,51)*

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4, 6–8: * p – статистически достоверная разница между 1 и 2-й группами; ** p_1 – статистически достоверная разница между параметрами 1-й группы; *** p_2 – статистически достоверная разница между параметрами 2-й группы.
 Note. Hereinafter in the table. 2–4, 6–8: * p – statistically significant difference between the 1st and 2nd groups; ** p_1 – statistically significant difference between parameters of the 1st group; *** p_2 – a statistically significant difference between parameters of the 2nd group.

Таблица 2. Данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза пациенток группы обследования
Table 2. Data of obstetric-gynecological and somatic history of patients of the examination group

Параметры	1-я группа, n=55 (p±m%)	2-я группа, n=44 (p±m%)
<i>Реализация репродуктивного потенциала</i>		
<i>Роды</i>		
• per vias naturalis	42 (76,36±5,73)	29 (65,9±7,15)
• срочные	38 (69,09±6,23)	27 (61,36±7,34)
• неосложненные	42 (76,36±5,73)	29 (65,9±7,15)
• патологические	8 (14,55±4,75)	7 (15,9±5,51)
• преждевременные	12 (21,82±5,57)	7 (15,9±5,51)
• операция кесарева сечения	7 (12,73±4,49)	5 (11,36±4,78)
Артифициальный аборт	23 (41,82±7,82)	9 (20,45±7,15)
Самопроизвольный выкидыш	9 (16,36±3,29)	15 (34,09±7,15)
Внематочная беременность	0 (0,0±6,78)	0 (0,00±8,33)
Неразвивающаяся беременность	23 (41,82±7,82)	27 (61,36±7,34)
Участие в программе ВРТ	10 (18,18±5,2)	12 (27,27±6,71)
<i>Результаты ВРТ:</i>		
• выкидыш	10 (18,18±5,2)	12 (27,27±6,71)
• преждевременные роды	0 (0,0±6,78)	0 (0,00±8,33)
• своевременные роды	0 (0,0±6,78)	0 (0,00±8,33)
<i>Гинекологические заболевания</i>		
Хронический цервицит	35 (63,63±6,49)	29 (65,9±7,15)
Хронический эндометрит	14 (25,45±5,87)	10 (27,27±6,71)
Бесплодие первичное, вторичное	11 (20,0±5,39)	14 (31,82±7,02)
Миома матки	5 (9,09± 3,88)	3 (6,81±3,80)
Хронический сальпингоофорит	5 (9,09±3,88)	4 (9,09±4,33)
<i>Данные хирургического анамнеза</i>		
Удаление яичников	3 (5,45±3,06)	3 (6,81±3,80)
Раздельное диагностическое выскабливание	14 (25,45±5,87)	10 (27,27±6,71)
Лапароскопия диагностическая	11 (25,45±5,39)	10 (27,27±6,71)
<i>Соматическая патология</i>		
Хронический пиелонефрит	6 (10,91±4,20)	5 (11,36±4,78)
Заболевания органов дыхания	19 (34,55±6,41)	17 (38,6±7,34)
Острая респираторная вирусная инфекция (чаще 4 раз в год)	14 (25,45±5,87)	10 (27,27±6,71)
Хронический тонзиллит	13 (23,64±5,73)	10 (27,27± 6,71)
Диффузное увеличение щитовидной железы 1-й степени, эутиреоз	14 (25,45±5,87)	19 (43,18±7,47)
Гипотиреоз	2 (3,64±2,53)	5 (11,36±4,78)
Аутоиммунный тиреоидит	3 (5,45±3,06)	7 (15,09±5,51)
Хронический гастрит	12 (21,82±5,57)	10 (27,27±6,71)
Дисфункция желчевыводящих путей	9 (16,36±3,29)	7 (15,0±5,51)
Миопия средней степени	15 (27,27±6,04)	31 (70,45±6,88)
Ангиопатия сетчатки	3 (5,45±3,06)	5 (11,36±4,78)

Параметры	1-я группа, n=55 (p±m%)	2-я группа, n=44 (p±m%)
<i>Настоящая беременность по счету:</i>		
1	9 (16,36±3,29)	5 (11,36±4,78)
2	15 (27,27±6,04)	15 (34,09±7,15)
3	15 (27,27±6,04)	10 (27,27±6,71)
4	5 (9,09±3,88)	9 (20,45±7,15)
5	8 (14,54±4,75)	2 (4,55±3,14)
6–9	3 (5,45±3,06)	3 (6,81±3,80)
Прегавивидарная подготовка проводилась в течение:	11 (20,0±5,39)	22 (50,0±7,54)
• 3 мес	5 (9,09±3,88)	17 (38,63±7,34)
• 6 мес	6 (10,91±4,20)	5 (11,36±4,78)
Прегавивидарная подготовка не проводилась	44 (80,0±5,39)	22 (50,0±7,54)

Параметры	1-я группа, n=55 (p±m%)	2-я группа, n=44 (p±m%)
Обследование системы гемостаза		
До беременности	3 (5,45±3,06)	35 (79,54±6,08)
• норма	2 (3,64±2,53)	25 (56,82±7,47)
• синдром гиперкоагуляции	0 (0,0±6,78)	7 (15,09±5,51)
• синдром гиперагрегации	1 (1,82±1,80)	3 (6,81±3,80)
<i>До 12 нед</i>		
• норма	5 (9,09±3,88)	19 (43,18±7,47)
• синдром гиперкоагуляции	35 (63,63±6,49)	19 (43,18±7,47)
• синдром гиперагрегации	15 (27,27±6,04)	6 (13,64±5,17)
<i>13–16 нед</i>		
• норма	0 (0,0±6,78)	31 (70,45±6,88)
• синдром гиперкоагуляции	3 (5,45±3,06)	10 (27,27±6,71)
• синдром гиперагрегации	3 (5,45±3,06)	3 (6,81±3,80)
<i>17–21 нед</i>		
• норма	–	22 (50,0±7,54)***
• синдром гиперкоагуляции	1 (1,82±1,80)	19 (43,18±7,47)
• синдром гиперагрегации	–	3 (6,81±3,80)
<i>22–28 нед</i>		
• норма	–	17 (38,6±7,34)***
• синдром гиперкоагуляции	1 (1,82±1,80)	20 (45,45±7,51)
• синдром гиперагрегации	–	7 (15,09±5,51)
<i>29–37 нед</i>		
• норма	–	14 (31,82±7,02)***
• синдром гиперкоагуляции	–	23 (52,27±7,5)
• синдром гиперагрегации	–	7 (15,09±5,51)

в соответствии с требованиями приказа Минздрава России №572н [8].

Критерии включения: репродуктивный возраст, наличие в анамнезе репродуктивных потерь, бесплодие в браке.

Критерии исключения: наличие ВИЧ, сифилиса, гепатита В, С, острых воспалительных заболеваний, относящихся как к гинекологической, так и экстрагенитальной патологии.

Все пациентки были распределены нами на две клинические группы в зависимости от тактики ведения гестационного периода.

В 1-ю группу были включены 55 беременных женщин, которым при постановке на диспансерный учет по беременности назначали препараты, содержащие фолиевую кислоту (400,0 мкг), Йодомарин (250 мкг), другие препараты (микронизированный прогестерон) назначались при осложнении гестационного периода.

Во 2-ю группу вошли 44 беременные женщины, которым в 50,0±7,54% случаев была проведена прегавивидарная подготовка, включающая препараты фолиевой кислоты (400,0–5000,0 мкг в зависимости от наличия мутаций в генах фолатного цикла), Йодомарин (250 мкг) за 3–6 мес до

Таблица 5. Характеристика отдельных параметров гемостаза на фоне проводимой терапии НМГ (2-я группа) и без нее (1-я группа) в зависимости от срока гестации
 Table 5. Characteristics of individual parameters of hemostasis under therapy with LMWH (group 2) and without it (group 1), depending on the gestational age

	1-я группа (M±m)	2-я группа (M±m)	1-я группа (M±m)	2-я группа (M±m)
I триместр				
Параметры гемостаза	До лечения		После лечения	
ПТВ, с	12,12±3,22	12,67±2,0	–	12,0±0,91
МНО	0,93±0,27	1,0±0,26	–	1,0±0,09
Фибриноген, г/л	4,5±1,9	4,85±1,87	–	4,19±0,81
Агрескрин-тест, с	14,5±1,1	14,1±0,89	–	16,3±1,0
РФМК, мг/100 мл	14,1±2,0	14,5±1,8	–	12,9±0,98
АЧТВ, с	21,9±3,6	21,7±3,1	–	31,48±2,9
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	264,0±40,0	248,0±51,9	–	243,0±29,0
АТ III, %	96,5±4,0	98,7±3,9	–	102,2±7,0
ТВ (14–21 с)	18,8±4,0	18,8±5,4	–	18,7±2,5
II триместр				
Параметры гемостаза	До лечения		После лечения	
ПТВ, с	12,6±2,99	12,88±3,08	–	12,38±3,55
МНО	0,97±0,4	0,98±0,61	–	0,99±0,12
Фибриноген, г/л	4,2±0,9	3,3±1,0	–	3,77±0,98
Агрескрин-тест, с	14,5±1,0	14,9±0,99	–	14,65±1,09
РФМК, мг/100 мл	13,5±2,6	12,5±1,9	–	7,65±2,07
АЧТВ, с	21,9±3,1	28,9±4,7	–	30,2±1,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	321,0±35,9	232,0±43,0	–	245,0±28,0
АТ III, %	83,8±4,0	94,7±5,3	–	110,8±10,5
ТВ (14–21 с)	18,9±5,9	18,05±6,0	–	19,1±3,5
III триместр				
Параметры гемостаза	До лечения		После лечения	
ПТВ, с	–	13,51±2,95	–	11,75±3,00
МНО	–	0,99±0,2	–	0,96±0,09
Фибриноген, г/л	–	3,9±1,93	–	4,87±1,22
Агрескрин-тест, с	–	15,3±1	–	14,17±1,77
РФМК, мг/100 мл	–	7,3±4,52	–	9,5±2,31
АЧТВ, с	–	31,7±2,2	–	30,01±1,9
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	–	208,0±39,0	–	246,0±25,0
АТ III, %	–	105,0±10,9	–	103,0±15,5
ТВ, с	–	17,7,0±5,2	–	12,7±2,9

Примечание. ПТВ – протромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АТ III – антитромбин III, ТВ – тромбиновое время.
 Note. PT – prothrombin time, INR – international normalized ratio; FMC – soluble fibrin-monomer complexes; APTT – activated partial thromboplastin time; AT III – antithrombin III; TT is thrombin time.

предполагаемой беременности, а также микронизированный прогестерон (400,0 мг) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактической дозе (в зависимости от массы тела) в условно фертильном цикле. Остальным пациенткам 2-й группы НМГ были назначены в ранние сроки беременности с последующим использованием их в зависимости от показателей системы гемостаза. НМГ назначались в профилактических дозах курсами до 38 нед гестации. При выявлении дефектов фоллатного цикла доза фолиевой кислоты увеличивалась (5 мг).

Анализ системы гемостаза проводился на основании сертифицированных методик и включал определение параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, коагуляционного гемостаза, физиологических антикоагулянтов, маркеров тромбофилий.

Результаты проведенных исследований были подвергнуты методу статистической обработки информации с вычислением средней арифметической величины (M), сред-

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

Результаты

Возрастной состав пациенток групп обследования и их половых партнеров представлен в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, в 1-й группе по сравнению со 2-й статистически значимо было больше пациенток старшего репродуктивного возраста ($p < 0,05$). Половых партнеров в возрасте 46 лет и старше было достоверно больше во 2-й группе ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ данных по реализации репродуктивного потенциала пациенток групп обследования показал наличие у них паритета по родам, включая преждевременные роды, операцию кесарева сечения (табл. 2). Частота самопроизвольных выкидышей была статистически выше во 2-й группе ($p < 0,05$), тогда как

Таблица 6. Характеристика маркеров тромбофилий и генетики метаболизма фолатного цикла Table 6. Characteristics of markers of thrombophilia and genetics of folate cycle metabolism				
Параметры	1-я группа (n=55)		2-я группа (n=44)	
	гетерозиготное состояние (p±m%)	гомозиготное состояние (p±m%)	гетерозиготное состояние (p±m%)	гомозиготное состояние (p±m%)
<i>Маркеры тромбофилий</i>				
Протромбин FII	0 (0,0±6,78)	0 (0,0±6,78)	0 (0,00±8,33)	0 (0,00±8,33)
Ляйденская мутация FV	2 (3,64±2,53)	0 (0,0±6,78)	3 (6,81±3,80)	0 (0,00±8,33)
Проконвертин F7	18 (40,91±6,63)	5 (9,09±3,88)	12 (27,27±6,71)	2 (4,55±3,14)
Фибриназа F13	15 (27,27±6,04)	0 (0,0±6,78)	19 (43,18±6,41)	3 (6,81±3,80)
Фибриноген	15 (27,27±6,04)	11 (20,0±5,39)	19 (43,18±6,41)	2 (4,55±3,14)
Интегрин ITGA2 – тромбоцитарный рецептор к коллагену	17 (30,90±6,23)	5 (9,09±3,88)	20 (45,45±7,5)	7 (15,09±5,51)
Интегрин ITGB3 – тромбоцитарный рецептор фибриногена	9 (16,36±3,29)	2 (3,64±2,53)	3 (6,81±3,80)	2 (4,55±3,14)
Серпин-1 (PAI 1)	25 (45,45±6,71)	9 (16,36±3,29)	25 (56,82±7,47)	3 (6,81±3,80)
<i>Генетика метаболизма фолатного цикла</i>				
MTHFR: 677 C>T	5 (9,09±3,88%)	0 (0,0±6,78)	5 (11,36±4,78)	0 (0,00±8,33)
MTHFR: 1298 A>C	15 (27,27±6,04 %)	2 (3,64±2,53%)	10 (27,27±6,71)	0 (0,00±8,33)
MTR: 2756 A>G	11 (20,0±5,39%)	0 (0,0±6,78)	9 (20,45±7,15)	0 (0,00±8,33)
MTRR: 66 A>G	15 (27,27±6,04%)	0 (0,0±6,78)	14 (31,82±7,02)	0 (0,00±8,33)
<i>Сочетание нескольких маркеров тромбофилии</i>				
2	21 (38,18±1,80)		12 (27,27±6,71)	
3	14 (25,45±5,87)		14 (31,82±7,02)	
4	14 (25,45±5,87)		12 (27,27±6,71)	
5	3 (5,45±3,06)		2 (4,55±3,14)	
<i>Сочетание нескольких маркеров генетики фолатного цикла</i>				
2	13 (23,64±5,73)		12 (27,27±6,71)	
3	5 (9,09±3,88)		3 (6,81±3,80)	
<i>Сроки выявления маркеров тромбофилии</i>				
До беременности	11 (20,0±5,39)		20 (45,45±7,51)	
I триместр	–		7 (15,09±5,51)	
II триместр	–		12 (27,27±6,71)	
III триместр	–		5 (11,36±4,78)	
После беременности	46 (83,64±4,99)		–	

частота искусственных абортов ($p < 0,05$) была выше в 1-й группе.

Нами не было получено достоверной разницы в частоте гинекологической патологии и оперативного вмешательства на органах репродуктивной системы, а также соматической патологии между группами обследования (см. табл. 2).

Исходные данные о настоящей беременности женщин свидетельствуют о том, что существовал паритет по числу предыдущих беременностей в группах обследования (табл. 3).

Достоверно чаще прегравидарная подготовка проводилась пациенткам (50,0±7,54%) 2-й группы ($p < 0,01$). Продолжительность подготовки составляла 3 мес ($p < 0,01$); см. табл. 3.

Характеристика особенностей системы гемостаза оценивалась нами по следующим параметрам: вариант нормы, синдром гиперкоагуляции, синдром гиперагрегации тромбоцитов, при которых величина показателей не соответствовала референсным значениям.

Как следует из данных табл. 4, достоверно значимо обследование системы гемостаза до беременности было проведено у пациенток 2-й группы ($p < 0,001$), что позволило выявить у них в 27,27±6,71% случаев изменения в системе гемостаза с последующим проведением лечебных мероприятий. Дальнейшее проведение обследования в сроке геста-

ции до 12 нед показало, что вариант нормы достоверно чаще был зафиксирован у пациенток 2-й группы ($p < 0,001$), тогда как у пациенток 1-й группы статистически значимо выявлено наличие синдрома гиперкоагуляции ($p < 0,05$).

Поскольку осложнения гестационного периода у пациенток 1-й группы привели к прерыванию беременности (до 20 нед гестации), то дальнейшее обследование и контроль параметров гемостаза мы проводили только для пациенток 2-й группы. Анализ результатов в зависимости от сроков гестации показал, что наиболее высокий уровень частоты варианта нормы у пациенток 2-й группы был зафиксирован при сроках гестации 13–16 нед по сравнению с данными в сроке гестации 17–21 нед ($p_2 < 0,05$), 22–28 нед ($p_2 < 0,01$), 29–37 нед ($p_2 < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что с 16 нед гестации происходит усиление процессов гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов. Так, уровень процессов гиперкоагуляции в 29–37 нед был выше аналогичного показателя 13–16 нед в 1,92 раза, а гиперагрегации тромбоцитов – в 2,25 раза ($p_2 < 0,05$); см. табл. 4.

Характеристика отдельных параметров гемостаза свидетельствует о том, что достоверно значимых различий между среднестатистическими показателями ($M \pm m$) в 1 и 2-й группах в зависимости от срока гестации получено не было. Проведение на протяжении всей беременности про-

Таблица 7. Характеристика осложнений гестационного периода у пациенток групп обследования Table 7. Characteristics of complications of the gestational period in patients of the examination groups		
Осложнения гестационного периода	1-я группа, n=55 (p±t%)	2-я группа, n=44 (p±t%)
Угрожающий выкидыш (ранний)	52 (94,55±3,06)	12 (27,27±6,71)
Угрожающий выкидыш (поздний)	2 (3,64±2,53)	7 (15,09±5,51)
Истмико-цервикальная недостаточность	–	15 (34,09±7,47)
Угрожающие преждевременные роды (22–27 нед)	1 (1,82±1,80)	14 (31,82±7,02)
Угрожающие преждевременные роды (28–31 нед)	–	9 (20,45±7,15)
Плацентарная недостаточность (22–27 нед)	1 (1,82±1,80)	31 (70,45±6,88)
<i>Данные доплерометрии</i>		
<i>Нарушение кровотока:</i>		
1А степени	–	15 (34,09±7,47)
1Б степени	–	14 (31,82±7,02)
2-й степени	1 (1,82±1,80)	2 (4,55±3,14)
Плацентарная недостаточность (28–31 нед)	–	34 (77,27±6,32)
<i>Нарушение кровотока:</i>		
1А степени	–	17 (38,63±7,34)
1Б степени	–	14 (31,82±7,02)
2-й степени	–	3 (6,81±3,80)
Низкая локализация плаценты	–	25 (56,82±7,47)
Презкламсия средней степени	–	5 (11,36±4,78)
Презкламсия тяжелой степени	–	3 (6,81±3,80)
Синдром задержки развития плода 1-й степени	–	12 (27,27±6,71)
2-й степени	1 (1,82±1,80)	3 (6,81±3,80)
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	–	7 (15,09±5,51)

филактических курсов с использованием НМГ (2-я группа), а при отклонении показателей гемостаза от референсных значений – применение лечебных доз НМГ позволяло восстанавливать данные показатели в пределах референсных значений (табл. 5).

Результаты обследования пациенток на наличие маркеров тромбофилий показало, что достоверной разницы по преобладанию данных факторов в гетерозиготном состоянии в группах выявлено не было, тогда как по гомозиготному состоянию статистически значимо было преобладание маркера фибриногена ($p < 0,01$) у пациенток 1-й группы. Сочетание нескольких маркеров тромбофилии было равнозначным в обеих группах (табл. 6).

По результатам изучения генетики метаболизма фолатного цикла и их сочетанию мы также не получили достоверной разницы между группами (см. табл. 6).

Как следует из данных табл. 6, в 83,64±4,99% случаях обследование пациенток 1-й группы проводилось после преждевременного завершения беременности.

Характеристика осложнений гестационного периода у пациенток групп обследования представлена в табл. 7. Как следует из полученных данных, частота угрожающего самопроизвольного выкидыша достоверно чаще имела место у пациенток 1-й группы ($p < 0,01$), включая выкидыши после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

У пациенток 2-й группы лидирующие позиции из осложнений гестационного периода занимала плацентарная недостаточность ($p < 0,001$).

Анализ исходов беременности и родов у пациенток групп обследования (табл. 8) показал, что статически значимо гестационный период у них завершился родами, в том числе срочными родами ($p < 0,001$). Частота неразвивающихся беременностей достоверно чаще была зафиксирована в 1-й группе ($p < 0,001$). В 1-й группе также чаще ге-

стационарный период завершался самопроизвольными выкидышами ($p < 0,001$).

Обсуждение

Результаты, полученные нами в репрезентативных по основным характеристикам группах, показали, что у всех 99 беременных женщин было выявлено наличие маркеров тромбофилий и генетики метаболизма фолатного цикла.

Из ряда литературных источников следует, что если ранее роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности рассматривалась только с точки зрения процессов микротромбирования сосудов плацентарного ложа, то в настоящее время взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно расширились. Это связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта [1, 9, 10].

По нашим данным, у всех пациенток 1-й группы, не получавших лечение НМГ, беременность была неразвивающейся либо завершилась самопроизвольным выкидышем ($p < 0,001$), тогда как у пациенток 2-й группы гестационный период статистически значимо завершился родами в срок ($p < 0,001$). Полученные результаты можно объяснить разницей в тактике ведения пациенток групп наблюдения, а именно использованием профилактических курсов НМГ на протяжении всей беременности.

Целесообразность использования НМГ при наличии у беременных женщин синдрома гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов отмечена в ряде исследований [11, 12].

Обнаружена взаимосвязь между гипофибринолизом и такими акушерскими осложнениями, как синдром потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и др. [11, 12]. В условиях гипофибринолиза (в результате как полиморфизма PAI-1, так и других причин)

Таблица 8. Исходы беременности и родов у пациенток групп обследования Table 8. Outcomes of pregnancy and childbirth in patients of examination groups		
Параметры	1-я группа, n=55 (p±m%)	2-я группа, n=44 (p±m%)
Срочные	0 (0,0±6,78)	38 (86,36±5,17)
• нормальные роды	–	
<i>Масса при рождении, г</i>		
2500–3000	–	5 (11,36±4,78)
3001–3499	–	22 (50,00±7,54)
3500–3999	–	9 (20,45±7,15)
4000 и выше	–	2 (4,55±3,14)
Патологические роды	–	15 (34,09±7,47)
Преждевременные роды	1 (1,82±1,80)	6 (13,64±5,17)
<i>Масса при рождении, г</i>		
До 999	–	3 (6,81±3,80)
1000–1999	1 (1,82±1,80)	0 (0,00±8,33)
2000–2550	–	3 (6,81±3,80)
Операция кесарева сечения	–	20 (45,45±7,51)
Роды после ВРТ (ЭКО)	–	7 (15,09±5,51)
<i>Самопроизвольный выкидыш</i>		
• до 12 нед	14 (25,45±5,87)	0 (0,00±8,33)
• до 15–16 нед	1 (1,82±1,80)	0 (0,00±8,33)
<i>Неразвивающаяся беременность</i>		
• до 12 нед	37 (67,27±6,33)	0 (0,00±8,33)
• до 15–16 нед	2 (3,64±2,53)	0 (0,00±8,33)
Выкидыши после ВРТ (ЭКО)	10 (18,18±5,2)	0 (0,00±8,33)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	–	2 (4,55±3,14)
Гематометра, субинволюция матки, послеродовый эндометрит	–	2 (4,55±3,14)
Гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде	–	3 (6,81±3,80)
Операция ручного обследования полости матки и выделения последа	–	5 (11,36±4,78)
Аntenатальная смерть плода	1 (1,82±1,80)	1 (2,27±2,25)
Ранняя неонатальная смерть плода	–	1 (2,27±2,25)

происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых blastocyst, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину [1, 12–14].

Заключение

Приведенные литературные данные и полученные нами исследования убедительно свидетельствуют о влиянии дефектов в системе гемостаза, даже не относящихся к категории факторов риска по развитию тромбозов, на репродуктивные потери. Учитывая, что беременность с ранних сроков развивается в условиях гиперкоагуляции, которая прогрессирует за счет повышения коагуляционного потенциала крови, аддитивное влияние наследственных тромбофилий усугубляет течение гестационного процесса и вызывает разнообразные осложнения беременности, нередко приводящие к ее досрочному прерыванию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности. Практическая медицина. 2012; 5 (60): 22–9. [Bitsadze V.O., Makatsaria A.D., Khizroeva D.Kh. et al. Trombophilia kak vazhnishee zveno patogeneza oslozhnenii beremennosti. Prakticheskaja meditsina. 2012; 5 (60): 22–9 (in Russian).]
2. Момот А.П., Фадеева Н.И., Цыпкина Л.П. Гемостатический баланс в разные сроки физиологически протекающей беременности и опасности его срыва. Бюл. медицинской науки. 2017; 1 (5): 54–60. [Momot A.P., Fadeeva N.I., Tsyvkina L.P. Gemostaticheskii balans v raznye sroki fiziologicheski protekajushchei beremennosti i opasnosti ego sryva. Biul. meditsinskoi nauki. 2017; 1 (5): 54–60 (in Russian).]
3. Coulam CB. Multiple Thrombophilic Gene Mutations Rather than Specific Gene Mutations are Risk Factors for Recurrent Miscarriage. Am J Reprod Immunol 2006; p. 360–8.
4. Neerhof MG, Thaeete LG. The fetal response to chronic placental insufficiency. Semin Perinatol 2008; 32: 201–5.
5. Folkeringa N, Brouwer JL, Kortweg FJ et al. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. Br J Haematol 2007; 138: 110.
6. Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В. и др. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть I. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 14–9. [Ziganshina M.M., Krechetova L.V., Van'ko L.V. et al. Pro- i antiangiogennye faktory v patogeneze rannikh poter' beremennosti. Chast' I. Osobennosti soderzhanija pro- i antiangiogennykh syvorotochnykh faktorov v rannije sroki beremennosti. Akusherstvo i ginekologija. 2012; 3: 14–9 (in Russian).]

7. Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В. Невынашивание беременности и «критериальная» тромбофилия. Современный взгляд на проблему. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2018; 2: 94–102.
[Baimuradova S.M., Slukhanchuk E.V. Nevynashivanie beremennosti i "kriterial'naiia" trombofiliiia. Sovremennyy vzgliad na problemu. Sovremennyye problemy zdavookhraneniia i meditsinskoi statistiki. 2018; 2: 94–102 (in Russian).]
8. Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» (с изменениями и дополнениями). [Prikaz Minzdrava Rossii ot 1 noiabria 2012 g. №572n "Ob utverzhenii Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)" (s izmeneniami i dopolneniami) (in Russian).]
9. Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В. и др. Клиническое значение тромбофилии в развитии апоптоза и пролиферации при плацентарной недостаточности. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010; 9 (4): 5–12.
[Strizhakov A.N., Voloshchuk I.N., Timokhina E.V. et al. Klinicheskoe znachenie trombofilii v razvitiu apoptoza i proliferatsii pri platsentarnoi nedostatochnosti. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2010; 9 (4): 5–12. (in Russian).]
10. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности. Рус. мед. журн. 2011; 3: 3–5.
[Serov V.N., Tutiunnik V.L., Mikhailova O.I. Sovremennyye predstavleniia o lechenii platsentarnoi nedostatochnosti. Rus. med. zhurn. 2011; 3: 3–5 (in Russian).]
11. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбофилические осложнения во время беременности и низкомолекулярный гепарин. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2009; 1: 30–43.
[Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Trombofilicheskie oslozhneniya vo vremya beremennosti i nizkomolekulyarnyy geparin. Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya. 2009; 1: 30–43. (in Russian).]
12. Пестрикова Т.Ю., Порубова Я.П. Наследственные формы тромбофилии у пациенток с бесплодием, вступающих в программу ВРТ. Дальневосточный мед. журн. 2014; 1: 119–22.
[Pestrikova T.Iu., Porubova Ia.P. Nasledstvennyye formy trombofilii u patsientok s besplodiem, vstupaющих в программу VRT. Dal'nevostochnyy med. zhurn. 2014; 1: 119–22 (in Russian).]
13. Пестрикова Т.Ю., Ильиных О.Л., Юрасова Е.А. Особенности некоторых показателей системы гемостаза и маркеров тромбофилий у беременных с исходной артериальной гипертензией. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2012; 12 (6): 14–7.
[Pestrikova T.Iu., Il'nykh O.L., Iurasova E.A. Osobennosti nekotorykh pokazatelei sistemy gemostaza i markerov trombofilii u beremennykh s iskhodnoi arterial'noi gipertenziei. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2012; 12 (6): 14–7 (in Russian).]
14. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ткаченко В.А. Коррекция гиперкоагуляционного синдрома у беременных группы риска. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2009; 9 (4): 59–62.
[Pestrikova T.Iu., Iurasova E.A., Tkachenko V.A. Korrektsiia giperkoagulyatsionnogo sindroma u beremennykh grupy riska. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2009; 9 (4): 59–62 (in Russian).]
15. Benedetto C, Marozio L, Tavella AM et al. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. Ann N Y Acad Sci 2010; 1205: 106–17.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

ЩербакOVA Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, врач акушера-гинеколога ЖК №1 КГБУЗ РД №1. E-mail: krasnikova_olga@mail.ru

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

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

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru

Olga G. Scherbakova – Cand. Sci. (Med.), Maternity Hospital №1. E-mail: krasnikova_olga@mail.ru

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Tatyana P. Knyazeva – Cand. Sci. (Med.), Far Eastern State Medical University. E-mail: k_t_2002@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Гистероскопический церкляж перед переносом эмбриона для профилактики преждевременных родов у пациентки с синдромом поликистозных яичников

Ю.Г. Петриченко^{✉1}, Ю.А. Колода^{1,2}, В.В. Коренная¹, Н.М. Подзолкова¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «Центр репродукции «Линия жизни»», Москва, Россия

[✉]yulia_petri@list.ru

Аннотация

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – гетерогенная патология, характеризующаяся хронической ановуляцией, гиперандрогенией, олигоменореей, ожирением и бесплодием. Диагностика и лечение бесплодия при СПКЯ являются актуальной проблемой как для современной репродуктивной медицины, так и для соматического здоровья пациенток. Осложнения беременности при СПКЯ, такие как невынашивание беременности, преждевременные роды, гестационная гипертензия и преэклампсия, задержка роста плода, гестационный сахарный диабет с макросомией, продолжают оставаться огромной проблемой в современном акушерстве. Мы приводим описание клинического случая коррекции истмико-цервикальной недостаточности у пациентки с СПКЯ накануне переноса эмбриона в программе вспомогательных репродуктивных технологий с помощью церкляжа гистероскопическим доступом.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, истмико-цервикальная недостаточность, церкляж, гистероскопия.

Для цитирования: Петриченко Ю.Г., Колода Ю.А., Коренная В.В., Подзолкова Н.М. Гистероскопический церкляж перед переносом эмбриона для профилактики преждевременных родов у пациентки с синдромом поликистозных яичников. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190533

Clinical Case

Hysteroscopic cervical cerclage before embryo transfer for the prevention of preterm birth in polycystic ovary syndrome patient

Yuliia G. Petrichenko^{✉1}, Yuliia A. Koloda^{1,2}, Vera V. Korennaya¹, Nataliya M. Podzolkova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Center for reproduction “Life line”, Moscow, Russia

[✉]yulia_petri@list.ru

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous pathology characterized by chronic anovulation, hyperandrogenism, oligomenorrhea, obesity, and infertility. Diagnosis and treatment of infertility in PCOS still is unsolved problem for modern reproductive medicine. Complications of pregnancy after assisted reproductive technologies in patients with PCOS such as miscarriage, premature birth, gestational hypertension and pre-eclampsia, fetal growth retardation and SGA fetus or gestational diabetes mellitus with macrosomia continue to be a huge problem in modern obstetrics. We describe a clinical case of cervical insufficiency in a patient with PCOS and its correction before embryo transfer by with hysteroscopic cervical cerclage.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, assisted reproductive technologies, cervical insufficiency, cerclage, hysteroscopy.

For citation: Petrichenko Yu.G., Koloda Yu.A., Korennaya V.V., Podzolkova N.M. Hysteroscopic cervical cerclage before embryo transfer for the prevention of preterm birth in polycystic ovary syndrome patient. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190533

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – гетерогенное заболевание, характеризующееся гиперандрогенией, ановуляцией и эхографическими признаками поликистозных яичников [1]. До настоящего времени, несмотря на десятилетия исследований и оживленной полемики в научных кругах, СПКЯ является синдромом-загадкой [2]. Заболевание генетически детерминировано с полигенным типом наследования, при этом конкретный фенотип зависит от эпигенетических факторов внешней среды. Основными клиническими проявлениями СПКЯ являются нарушения менструального цикла, андрогенная дермопатия и бесплодие [3]. При этом причиной бесплодия могут быть не только хроническая ановуляция, но и нарушение рецептивности эндометрия, гиперкоагуляционные нарушения, снижение качества ооцитов [4]. При неэффективности индукции овуляции достаточно часто пациентки с этим синдромом прибегают к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), но проблема получения оптимального количества и качества эмбрионов и достижения беременности без осложнений остается до конца не решенной. Овариальная стимуляция в програм-

ме ВРТ проходит на фоне гормональных изменений, при этом гиперандрогения в процессе стимуляции становится более выраженной [5]. Влияние андрогенов на сосуды матки, процессы ангиогенеза в плаценте, а также нарушения паракринного регулирования сигнальных процессов эндометрия повышают риск невынашивания беременности и гипертензивных нарушений. Известно, что неполноценная секреторная трансформация эндометрия и его морфофункциональная неполноценность могут приводить к дефектам имплантации на ранних сроках беременности как в спонтанных циклах, так и в циклах стимуляции, в том числе в программах ВРТ [6]. Это является фактором риска неудачи в программах ВРТ даже при переносе эуплоидного эмбриона. Гиперинсулинемия, которая часто выявляется у данной группы пациенток, ведет к усугублению резистентности тканей организма к инсулину, что приводит к развитию гипергликемии плода. Риск гестационного сахарного диабета у пациенток с СПКЯ повышен в 3–4 раза [7–9]. Считается, что ожирение негативно влияет на здоровье матери и ее будущего ребенка и является фактором ранних потерь беременности [10]. Кроме того, эта гиперандрогенная/гиперинсулинемическая среда оказывает

провоспалительное действие [11] с увеличением сывороточного С-реактивного белка, лейкоцитов, воспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии [12]. Эти процессы наряду с неблагоприятными изменениями плаценты, такими как нарушение кровотока в спиральных артериях, поражения плацентарных сосудов, могут привести к имплантационным потерям и преждевременным родам, риск которых и так выше после применения ВРТ.

Также в литературе имеются данные о более высоком риске формирования истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) при СПКЯ. Рассматриваются предположения о неблагоприятном влиянии повышения тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата на процессы цервикального ремоделирования и функционирования эндометрия во время беременности. При этом терапия метформином не оказала эффекта на длину шейки матки [13]. Поэтому женщинам с СПКЯ необходим более тщательный мониторинг во время беременности и перед ее планированием. Подготовка к беременности у этой группы пациенток чаще всего включает модификацию образа жизни, снижение массы тела, изменение в питании, при необходимости – использование инсулиносенситайзеров [14].

Клинический случай

В феврале 2016 г. пациентка 34 лет обратилась в центр репродукции (Москва, Россия) с жалобами на отсутствие беременности в течение 3 лет при регулярной половой жизни без контрацепции.

Из гинекологического анамнеза: менструации нерегулярные, через 36–40 дней, по 4 дня, умеренные, иногда скудные, безболезненные.

В августе 2014 г. была беременность двойней на фоне приема клостилбенита и дидрогестерона, закончившаяся самопроизвольным выкидышем в 20 нед беременности. Со слов, предполагаемая причина – ИЦН. В анамнезе вмешательства на шейке матки выявлено не было.

По данным гистеросальпингографии маточные трубы проходимы с обеих сторон.

По месту жительства проведено 4 цикла не прямой и прямой индукции овуляции. Несмотря на рост доминантного фолликула и нормальную толщину эндометрия, беременность не наступала. Обратилась в центр репродукции «Линия жизни».

Проведено дообследование.

Лабораторные данные: тиреотропный гормон – 2,48 мкМЕ/мл (норма – 0,4–4,0 мкМЕ/мл), пролактин – 214 мЕд/л (73–407 мЕд/л), тестостерон – 0,51 пг/мл (0,1–1,1 пг/мл), дегидроэпиандростерон сульфат – 280 мкг/дл (98,8–340 мкг/дл), 17-ОН-прогестерон – 4,06 нмоль/л (1,28–4,83 нмоль/л), инсулин, глюкоза в норме, анти缪ллеров гормон – 13,5 нг/мл.

Данные ультразвукового исследования: объем правого яичника – 12,3 см³, количество антральных фолликулов диаметром 2–9 мм – 15, объем левого яичника – 15,2 см³, количество антральных фолликулов – 20.

У мужа по результатам спермограммы выявлена тератозооспермия. После лечения у андролога улучшения показателей спермограммы не наблюдалось.

Индекс массы тела на момент обследования составлял 29,5 кг/м². Инсулинорезистентность исключена.

На основании анамнеза, клинико-лабораторной, инструментальной диагностики выставлен клинический диагноз. Бесплодие вторичное. Синдром поликистозных яичников (хроническая ановуляция, поликистозная морфология). Мужской фактор (тератозооспермия). Избыточная масса тела. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Учитывая данные анамнеза и показатели спермограммы, решено перейти к лечению с использованием ВРТ.

Пациентка обследована по приказу №107н, противопоказаний к ВРТ выявлено не было.

В течение 3 мес перед программой ВРТ проведена подготовка с помощью модификации образа жизни и диеты, благодаря чему индекс массы тела снизился до 26,6 кг/м², также пациентка принимала препараты фолиевой кислоты.

Овариальная стимуляция в программе ВРТ проводилась с использованием препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (Гонал Ф, стартовая доза 112,5 МЕ/сут). На 7-й день стимуляции наблюдалась стагнация роста фолликулов (отсутствие фолликулов диаметром более 10 мм), Гонал-Ф был заменен на Перговерис (150 МЕ рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона и 75 МЕ рекомбинантного лютеинизирующего гормона). С 9-го дня стимуляции с целью профилактики преждевременного пика лютеинизирующего гормона проводилось введение антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона цетрореликса (Цетротид, 0,25 мг/сут) в течение 4 дней. Учитывая рост более 15 фолликулов диаметром более 12 мм, с целью предотвращения синдрома гиперстимуляции яичников в качестве триггера овуляции использован трипторелин (декапептил 0,2 мг подкожно в живот, однократно). Пункция фолликулов выполнена через 36 ч после введения триггера. Было пунктировано 20 фолликулов, получено 18 ооцитов, 14 из них в метафазе II. Оплодотворение ооцитов проводилось методом ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку), оплодотворилось 10 ооцитов, на 5–6-е сутки культивирования витрифицировано 5 бластоцист хорошего качества. По желанию пациентки, учитывая поздний репродуктивный возраст и достаточное количество эмбрионов, перед витрификацией произведена биопсия трофобласта. Все бластоцисты, два из них отправлены на преимплантационное генетическое тестирование, согласно результатам которого один эмбрион оказался эуплоидным, а второй – анеуплоидным.

Перед переносом эмбрионов для исключения патологии эндометрия, учитывая наличие СПКЯ и прерывание беременности на позднем сроке в анамнезе, выполнена офисная гистероскопия. Во время исследования внутриматочной патологии не выявлено, проведена биопсия эндометрия. При цервикоскопии отмечались укорочение и расширение цервикального канала: длина влажной порции шейки матки – 25 мм, внутренний диаметр канала по всей длине вплоть до внутреннего зева – 6–7 мм, его направление линейное, складчатость слизистой сохранена. Интраоперационно также наблюдалась постоянная потеря жидкости из полости матки за счет беспрепятственного ретроградного ее оттока из-за чрезмерно расширенного цервикального канала.

Данная анатомическая особенность расценена как предрасполагающий фактор к преждевременному прерыванию беременности. С профилактической целью решено выполнить цервикальный церкляж по Широкарю. С этой целью в асептических условиях под внутривенным наркозом шейка матки обнажена в зеркалах, фиксирована пулевыми щипцами за переднюю и заднюю губу. Выполнены полукруглые разрезы слизистой по передней и задней полуокружностям шейки матки. Мочевой пузырь, слизистая передней и задней стенки влажной отсепарованы кверху. На шейку матки наложен циркулярный шов мерсильеновой лентой по Широкарю, после чего выполнена контрольная цервикоскопия, при которой диаметр канала соответствует диаметру расширителя Гегара №4,5. Слизистая влажной ушита нитью викрил 2/0. Проведена антибактериальная и противовоспалительная терапия.

Результаты гистологического исследования продемонстрировали признаки хронического эндометрита, но при иммуногистохимическом анализе CD138 был отрицательным.

Произведена подготовка эндометрия к криопереносу эмбриона с помощью заместительной гормональной терапии. Пациентка принимала препараты фолиевой кислоты, эстрадиола валерат по 2 мг 3 раза в сутки перорально, ацетилсалициловую кислоту по 75 мг/сут. Толщина эндометрия на момент криопереноса составила 8,1 мм. Перенесен 1 зуплоидный эмбрион (46XY, VIBb). В посттрансферном периоде пациентка получала: эстрадиола валерат по 2 мг 3 раза в сутки, микронизированный натуральный прогестерон 600 мг/сут, препараты фолиевой кислоты, но беременность в данном цикле не наступила.

Еще два эмбриона отправлены на преимплантационное генетическое тестирование, согласно результатам которого один эмбрион оказался зуплоидным, а во втором эмбрионе амплификация не прошла.

Учитывая невынашивание беременности на позднем сроке в анамнезе, а также отсутствие имплантации при переносе зуплоидного эмбриона, выполнено дополнительное обследование, в процессе которого выявлены лабораторные признаки антифосфолипидного синдрома, такие как антитела (иммуноглобулин G) к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину.

В следующем цикле выполнен криоперенос еще одного зуплоидного эмбриона на фоне заместительной гормональной терапии, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. В посттрансферном периоде пациентка получала 17β-эстрадиол (эстрадиола гемигидрат в виде геля) по 2,5 мг 3 раза в сутки, крайон – по 1 аппликатору 2 раза в сутки, препараты фолиевой кислоты, ацетилсалициловую кислоту по 75 мг/сут, эноксапарин натрия по 0,4 мл подкожно в живот ежедневно. Толщина эндометрия на момент криопереноса составила 10 мм. Наступила одноплодная беременность.

Беременность протекала с угрозой невынашивания на ранних сроках с формированием ретрохориальной гематомы с последующими ее организацией и регрессом. В 30 нед стали возникать отеки, в 35 нед присоединилась артериальная гипертензия, в 37 нед возникла протеинурия. В 38 нед в результате кесарева сечения родился живой доношенный мальчик 3340 кг, 54 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки после родов.

Обсуждение

Причина невынашивания беременности во время первой беременности у данной пациентки могла быть обусловлена разными факторами: гиперандрогения и дефицит прогестерона вследствие СПКЯ, многоплодная беременность, а также антифосфолипидный синдром. Для профилактики этих осложнений в программах ВРТ, как правило, используют препараты гестагенов, проводится антикоагулянтная и антиагрегантная терапия, а также важным профилактическим мероприятием является селективный перенос одного эмбриона. Тем не менее у данной пациентки был также проведен профилактический церкляж. Обычно швы на шейку матки накладываются либо до беременности лапароскопическим доступом при наличии оперативных вмешательств на шейке матки в анамнезе, либо во время беременности при наличии ИЦН. Поводом для выполнения церкляжа в данной ситуации явились данные анамнеза, а также имеющиеся анатомические изменения шейки матки уже на этапе, предшествующем криопереносу, что несомненно привело бы к формированию ИЦН уже на ранних сроках беременности, а наличие антифосфолипидного синдрома могло бы усугубить риски потери беременности.

В настоящее время достоверных методов диагностики ИЦН вне беременности не существует, оптимальным является трансвагинальное ультразвуковое измерение длины цервикального канала [14]. Рутинное использование гисте-

роскопии для диагностики ИЦН не рекомендовано, однако у данной пациентки цервикоскопия и гистероскопия выполнены по показаниям, учитывая данные анамнеза.

Риск и осложнения зависят от того, наложен церкляж профилактически, как в данном случае, или экстренно (при выявлении пролабирования плодного пузыря). К осложнениям церкляжа во время беременности относятся хориоамнионит, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, дистоция шейки матки, разрывы шейки матки, формирование шеечно-влагалищного свища [14]. Можно предположить, что церкляж, наложенный до переноса эмбриона, предотвращает использование анестезиологического пособия во время беременности, исключает возможность повреждения плодного пузыря, индукции родовой деятельности, тем самым снижая риски развития осложнений.

Выводы

В программах ВРТ пациентки с СПКЯ заслуживают особого внимания, так как входят в группу риска по невынашиванию беременности. Важную роль играют своевременное назначение препаратов прогестерона и мониторинг пациенток с СПКЯ и беременностью после ВРТ. Мы полагаем, что женщинам с высоким риском ИЦН, имеющим в анамнезе прерывание беременности во II триместре или ранние преждевременные роды и анатомические изменения шейки матки на прекоцепционном этапе, необходимо выполнять профилактический гистероскопический церкляж, который продемонстрировал высокую эффективность и безопасность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., Манухина Е.И. Гинекологическая эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A., Manukhina E.I. Gynecological endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
2. Назаренко Т.А., Гордеева В.А. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 8. [Nazarenko T.A., Gordeeva V.A. IVF for gynecological and endocrine diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; p. 8 (in Russian).]
3. Barthelmeck EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. Front Biosci (Elite Ed) 2015; 6: 104–19.
4. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril 2012; 97 (1): 28–38. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.18-25>
5. Аншина М.Б., Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. и др. Особенности индукции суперовуляции у пациенток с избыточной массой тела и ожирением. Проблемы репродукции. 2009; 1: 65. [Anshina MB, Podzolkova NM, Deck Yu.A. et al. Features of the induction of superovulation in patients with overweight and obesity. Reproduction problems. 2009; 1: 65 (in Russian).]
6. Licht P, Russu V, Wildt L. On the role of hGG in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. Sem Reprod Med 2001; 19: 37–48.
7. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2006; 12 (6): 673–83. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.5-11>
8. Kjerulf LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2011; 204 (6): 558. e1–e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.021>
9. Qin JZ, Pang LH, Li MJ et al. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol 2013; 11: 56. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-56>
10. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod 2001; 16 (12): 2606–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.12.2606>
11. Puttabyatappa M, Cardoso RC, Padmanabhan V. Effect of maternal PCOS and PCOS-like phenotype on the offspring's health. Mol Cell Endocrinol 2016; 435: 29–39. DOI: 10.1016/j.mce.2015.11.030

12. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T et al. Relationship between heart rate recovery and inflammatory markers in patients with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *J Ovar Resh* 2009; 2: 3. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-2-3>
13. Shetelig Løvvik T, Stridsklev S, Carlsen SM et al. Cervical length and androgens in pregnant women with polycystic ovary syndrome: has metformin any effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (6): 2325–31. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3498>
14. Адамян Л.В. и др. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018; 8: 20. [Adamyán L.V. et al. Isthmic-cervical insufficiency. Clinical recommendations (treatment protocol). 2018; 8: 20 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петриченко Юлия Геннадьевна – ст. лаборант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ylia_petri@list.ru

Колода Юлия Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, ООО «Центр репродукции "Линия жизни"». E-mail: julkol@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2502-575X>

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>

Подзолкова Наталия Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

Yuliia G. Petrichenko – Senior Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ylia_petri@list.ru

Yuliia A. Koloda – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Center for reproduction "Life line". E-mail: julkol@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2502-575X>

Vera V. Korennaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>

Nataliya M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Клинико-патогенетическое значение определения резерва фагоцитов крови и антиоксидантной системы при преэклампсии

С.Г. Цахилова[✉], Н.Ю. Сакварелидзе, Ф.Б. Кокоева, Л.Е. Смирнова, А.С. Зыкова, А.А. Моргоева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]tsakhilovas@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить роль супероксиданиообразующей функции фагоцитов крови и активности ферментов антиоксидантной системы у беременных для прогнозирования развития преэклампсии (ПЭ) и профилактики осложнений в послеродовом периоде.

Материалы и методы. Проведено обследование 100 беременных женщин на сроках гестации 28–39 нед, возраст которых колебался от 17 до 40 лет (в среднем 26,1±3,4 года). Беременные были поделены на 2 группы. Основную группу составили 78 беременных с умеренной и тяжелой ПЭ, группу контроля – 22 пациентки с физиологически протекающей беременностью.

Результаты. Сравнительный анализ полученных результатов у беременных с ПЭ показал достоверное повышение показателей супероксиданиообразующей функции фагоцитов крови (ОМГ-тест – выше 210 нмоль/л) соответственно степени тяжести ПЭ на фоне снижения уровня ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы (СОД). Полученные результаты могут явиться прогностическим критерием развития ПЭ.

Заключение. 1. Проведенное исследование выявило у беременных с ПЭ повышение продукции фагоцитами крови супероксиданионрадикала при сниженном уровне СОД, что приводит к развитию оксидативного стресса и эндогенной интоксикации. 2. Впервые определена диагностическая значимость показателя окислительного метаболизма гранулоцитов (ОМГ) и рассчитан уровень супероксиданионрадикала (210 нмоль/л; Cut-toff), выше которого диагностировалось развитие ПЭ, что позволяет расширить существующие научные представления о патологической роли супероксиданионрадикала фагоцитов крови и развития ПЭ. 3. Полученные данные подтвердили целесообразность включения ОМГ-теста в схему обследования пациенток с ПЭ. 4. У родильниц с тяжелой ПЭ в первые сутки после кесарева сечения определяется повышение супероксиданионрадикала в 1,7 раза и снижение СОД в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой, что указывает на истощение антиоксидантной защиты. На 4-е сутки послеоперационного периода отмечается тенденция к нормализации исходных показателей.

Ключевые слова: преэклампсия, оксидативный стресс, ОМГ-тест, антиоксидантная система.

Для цитирования: Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю., Кокоева Ф.Б. и др. Клинико-патогенетическое значение определения резерва фагоцитов крови и антиоксидантной системы при преэклампсии. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 42–46. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190532

Original Article

Clinical and pathogenetic significance of determining the reserve of blood phagocytes and antioxidant system in preeclampsia

Svetlana G. Tsakhilova[✉], Nikolai U. Sakvarelidze, Fatima B. Kokoeva, Liudmila E. Smirnova, Anna S. Zykova, Alana A. Morgoeva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
[✉]tsakhilovas@mail.ru

Abstract

Aim. To study the role of the superoxide-forming function of blood phagocytes and the activity of antioxidant enzymes in pregnant women to predict the development of pre-eclampsia (PE) and the prevention of complications in the postpartum period.

Materials and methods. A survey of 100 pregnant women, whose age ranged from 17 to 40 years, and averaged 26.1±3.4 years. The gestational age of the examined pregnant women was 28–39 weeks. Pregnant women were divided into 2 groups: the main group consisted of 78 pregnant women with moderate and severe preeclampsia, the control group – 22 patients with a physiologically proceeding pregnancy.

Results. A comparative analysis of the results obtained in pregnant women with pre-eclampsia showed a significant increase in the superoxide-anion-forming function of blood phagocytes (OMG-test – above 210 nmol/l) according to the severity of PE against the background of decreased levels of antioxidant enzymes (SOD). The obtained results can be a prognostic criterion for development PE.

Conclusion. 1. A study revealed in pregnant women with PE an increase in blood phagocytic production of superoxide anion radical with a reduced level of superoxide dismutase, which leads to the development of "oxidative stress" and endogenous intoxication. 2. For the first time, the diagnostic significance of the OMG index was determined and the level of superoxide anion radical (210 nmol/l; Cut-toff) was calculated, above which the development of PE was diagnosed, which makes it possible to expand the existing scientific understanding of the pathological role of the blood superoxide anion radical and PE. 3. The data obtained confirmed the feasibility of including patients with PE in the examination scheme. 4. In women with PE, on the first day after the operation, a caesarean section is determined to increase the superoxide anion radical 1.7 times in severe PE and decrease superoxide dismutase (SOD) 1.8 times in PE severe compared to the control group, which indicates the depletion of antioxidant activity protection. On the fourth day of the postoperative period, there is a tendency towards normalization of baseline indicators.

Key words: preeclampsia, oxidative stress, OMG-test, antioxidant system.

For citation: Tsakhilova S.G., Sakvarelidze N.U., Kokoeva F.B. et al. Clinical and pathogenetic significance of determining the reserve of blood phagocytes and antioxidant system in preeclampsia. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 42–46. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190532

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является одной из важных проблем современной перинатологии и акушерства, приводит к развитию преэклампсии (ПЭ), которая в дальнейшем обуславливает показания абдоминального родоразрешения, увеличивая перинатальную смертность и младенческую заболеваемость [1–5].

На фоне нерешенных вопросов неоспоримым достижением является признание значительной роли нарушений функции эндотелия как причины ПЭ. По существу ПЭ можно обозначить как состояние острого поражения сосу-

дистой системы с начальным проявлением в бассейне маточно-плацентарного кровотока [6–8].

Не вызывает сомнения факт главной компоненты патогенеза ПЭ – острого повреждения сосудистой системы. Поэтому ПЭ можно охарактеризовать как острое заболевание сосудистой системы, которое может быть устранено только с устранением беременности.

ПЭ осложняет течение беременности в 8–16% случаев в мире и является одной из главных причин смерти матери и плода. Уровень заболеваемости новорожденных на фоне

ПЭ колеблется от 66 до 80%, а перинатальная смертность составляет 20–32% [9, 10].

В современном акушерстве и перинатологии ЭД и ПЭ продолжают оставаться приоритетным направлением [11–14].

Патологические изменения в плодово-маточно-плацентарном комплексе с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях лежат в основе ЭД. При этом нарушаются антиоксидантная, трофическая, эндокринная, метаболическая и транспортная функции плаценты, лежащие в основе патологии плода и новорожденного [15–17].

В патогенезе развития ЭД у беременных преобладают нарушение процесса инвазии трофобласта, патологические изменения маточно-плацентарного кровообращения, снижение компенсаторно-приспособительных реакций в системе мать–плацента–плод, поражение плацентарного барьера с нарушением его проницаемости [18–22].

Все эти нарушения морфофункционального состояния плаценты снижают компенсаторно-приспособительные возможности в фетоплацентарной системе, замедляют рост плода, обуславливая осложненное течение беременности и родов [23, 24].

Ведущую роль в развитии и прогрессировании ЭД играют нарушения маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики, приводящие к задержке развития плода [25–27].

Окислительный стресс играет значимую роль в патогенетических механизмах при ишемии и гипоксии. Особо важное значение имеет супероксиданионрадикал за счет повреждающего действия на митохондриальные и плазматические мембраны. Гиперпродукция активных форм кислорода фагоцитами, в частности супероксиданионрадикала, при ишемии приводит к длительному спазму сосудов, а также прогрессированию отека и набухания за счет дезинтеграции сосудов [28].

По резерву супероксиданионобразующей функции фагоцитов крови (ОМГ-тест) имеется возможность определения степени продукции ими активных форм кислорода. Установлено, что ОМГ-тест позволяет достоверно оценить продукцию супероксиданионрадикала фагоцитами, что определяет использование его в качестве диагностического маркера для оценки влияния оксидативного стресса в генезе развития ПЭ при беременности [28].

Супероксиддисмутазы (СОД) обеспечивают защиту клеток и тканей от свободнорадикального поражения за счет обезвреживания супероксидрадикала. Известно, что поверхность эндотелия является местом развития реакций диспропорционирования кислорода. Взаимодействие СОД с поверхностью клетки обеспечивается при помощи гликозамингликанов, транспортирующих отрицательные заряды стенок сосудов и обладающих антитромботическим и антисклеротическим действием.

Материалы и методы

Проведено обследование 100 беременных женщин, отбор которых проводился открытым когортным методом на сроках гестации 28–39 нед на базе ГБУЗ «ГКБ №68» Департамента здравоохранения г. Москвы (Родильный дом №8 г. Москвы). У беременных было получено информированное согласие на добровольное участие в научной работе. Основную группу (n=78) составили беременные с ПЭ; контрольную (n=22) – пациентки с физиологически протекающей беременностью. Критерии включения в основную группу: срок беременности 28–39 нед, верифицированный диагноз ПЭ, одноплодная беременность, информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях. Критерии исключения обеих групп: многоплодная беременность, декомпенсированная экстрагенитальная патология, хромосомная патология и

врожденные пороки развития плода, беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

На первом этапе проводился тщательный сбор анамнестических данных, изучение экстрагенитальной патологии, а также акушерско-гинекологического анамнеза и течения настоящей беременности. На втором этапе проведен сравнительный анализ результатов исследования: общеклинических, биохимических. Изучение белковообразовательной функции печени, фракций билирубина, альбумина, холестерина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, натрия, калия, кальция, глюкозы, щелочной фосфатазы, а также активность печеночных ферментов (лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) определяли унифицированными кинетическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе. Уровень СОД и глутатионпероксидазы оценивали с использованием коммерческих стандартных тест-систем «Ransod» и «Ransel» фирмы «Randox Laboratories» (Великобритания). Активность супероксиданионобразующей функции гранулоцитов (ОМГ-тест) определяли по методу В.А. Комарова и соавт. в модификации Б.А. Никулина (авторское свидетельство СССР №1311736 1990 г. «Способ оценки активности воспалительного процесса при гломерулонефрите у детей»).

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью встроенного «Пакета анализа» в программной среде Excel с использованием общепринятых параметрических и непараметрических статистических методов. Вычислялась средняя величина (M), ошибка средней арифметической величины (m) и стандартное отклонение (SD). При сравнении двух независимых групп по количественному признаку использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Результаты

Согласно полученным данным, ПЭ развивалась во всех возрастных группах, однако частота ее проявления выше у юных первородящих в возрасте до 19 лет (16,7%).

При тщательном сборе анамнестических данных установлено развитие ПЭ на фоне экстрагенитальной патологии, среди которой встречались заболевания сердечно-сосудистой (48,7%) и мочевыделительной систем (28,2%). У беременных с ПЭ в анамнезе были указания на перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза, невынашивание беременности, преждевременные роды, ПЭ при предыдущей беременности.

При изучении показателей общеклинических методов исследования крови отмечена гемоконцентрация с увеличением показателей гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. Возможно, данная картина вызвана компенсаторной реакцией организма на развивающуюся гипоксию тканей, особенно при тяжелой ПЭ. Отмечено изменение количества тромбоцитов у всех беременных с ПЭ в отличие от показателей пациенток контрольной группы. Однако при тяжелой ПЭ количество тромбоцитов достоверно ниже показателя группы контроля – на 21,4% ($p<0,05$).

Гипопротеинемия, свидетельствующая о снижении синтетической функции печени и повышенной потере белка с мочой, была выражена у беременных с ПЭ, что связано с усиленным использованием его в биосинтетических процессах, а также из-за повышенной проницаемости сосудистых мембран и перераспределения жидкостей и белка в экстрацеллюлярном секторе.

С нарастанием степени тяжести ПЭ отмечаются нарушения функции почек, усиление интоксикации, о чем свидетельствует достоверное повышение показателей мочевины на 64,4% и креатинина на 30,2% ($p<0,05$) в сыворотке крови.

Высокая активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови при гестозе не могла носить физиологический ха-

Таблица 1. ОМГ-показатель и СОД крови у обследованных беременных в послеродовом периоде Table 1. Indicators of granulocytes oxidative metabolism and superoxide dismutase in examined pregnant women in the postpartum period					
Показатель	Группы обследованных (n=83)				
	контрольная группа (n=23)		умеренная ПЭ (n=33)		тяжелая ПЭ (n=27)
	до родов	3-и сутки после родов	до родов	3-и сутки после родов	до родов
ОМГ-показатель, нмоль/л	146,5±9,2	168,1±6,3	265,8±10,2	334,7±21,6	294,42±7,34
СОД, ЕД/г Нб	1524,3±42,6	1758,9±35,1	1039,7±31,9	967,4±34,9	943,1±54,6

* $p < 0,05$ – достоверно по сравнению с показателями до родов.
* $p < 0,05$ – significantly compared to the indicators before the operation.

Таблица 2. Показатели ОМГ и СОД крови у обследованных беременных в послеоперационном периоде Table 2. Indicators of granulocytes oxidative metabolism and superoxide dismutase in examined pregnant women in the postsurgical period			
Группы обследованных (n=44)		Показатель	
		ОМГ, нмоль/л	СОД, ЕД/г Нб
Контрольная группа (n=2)	до операции	146,5±9,2	1524,3±42,6
	1-е сутки после операции	163,2±6,8	1398,4±31,2
	4-е сутки после операции	115,7±4,3	1684,3±38,7
Умеренная ПЭ (n=15)	до операции	265,8±10,2	1039,7±31,9
	1-е сутки после операции	396,4±9,8*	628,3±24,1*
	4-е сутки после операции	243,6±7,2	1047,0±29,3
Тяжелая ПЭ (n=27)	до операции	294,7±6,8	914,3±24,6
	1-е сутки после операции	498,3±9,0*	502,6±16,2*
	4-е сутки после операции	328,4±5,3	821,4±17,0

* $p < 0,05$ – достоверно по сравнению с показателями до операции.
* $p < 0,05$ – significantly compared to the indicators before the operation.

ракти, несмотря на то, что в III триместре дополнительным источником щелочной фосфатазы является плацента, а высокая активность ее указывает на застойные явления в гепатоцитах и гипоксии тканей при ПЭ, что может явиться причиной хронической гипоксии и задержки развития плода.

Для оценки влияния оксидативного стресса в развитии ПЭ проведены исследование фермента антирадикальной защиты (СОД) и ОМГ-тест (как диагностический маркер). Результаты представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ результатов исследования ОМГ-показателя в сыворотке крови пациенток показал достоверное увеличение содержания супероксиданионобразующей функции фагоцитов у беременных с умеренной ПЭ в 1,8 раза и в 2 раза при тяжелой ПЭ в отличие от здоровых беременных ($p < 0,05$).

Таким образом, у беременных с ПЭ, особенно тяжелой, отмечается усиленная продукция фагоцитами крови супероксиданионрадикала, который способствует снижению антиоксидантной защиты организма.

При концентрации супероксиданионрадикала 210 нмоль/л и признаках ПЭ диагноз подтверждался.

В связи с выраженным синтезом активных форм кислорода фагоцитами крови проведено исследование уровня фермента антиоксидантной защиты организма – СОД. Данный фермент обеспечивает защиту тканей от свободнорадикального поражения.

При анализе полученных результатов установлено, что СОД у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ достоверно ниже в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациенток с ПЭ выявлены признаки оксидативного стресса – гиперпродукция супероксиданионрадикала фагоцитами крови на фоне снижения уровня СОД. Выявленные результаты дают возможность рассматривать процессы свободнорадикального окисления как значимое метаболическое звено в различных реакциях у беременных с ПЭ. Полученные результаты согласуются с данными некоторых авторов при изучении фагоцитов во время беременности. Но ОМГ-тест, ис-

пользованный в настоящей работе, является менее трудоемким и позволяет проводить исследования крови при беременности в динамике, не прибегая к инвазивным процедурам.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, у рожениц контрольной группы (при физиологически протекающей беременности) в послеродовом периоде отмечаются тенденция к повышению в крови окислительного метаболизма гранулоцитов – ОМГ (до родов – 146,5±9,2 нмоль/л и на 3-и сутки после родов – 168,1±6,3 нмоль/л) и компенсаторное увеличение активности СОД в 1,2 раза (до родов – 1524,3±42,6 ЕД/г Нб и на 3-и сутки после родов – 1758,2±35,1 ЕД/г Нб).

У рожениц с умеренной ПЭ на 3-и сутки послеродового периода выявлены повышение ОМГ в 1,3 раза (до родов – 265,8±10,2 нмоль/л и на 3-и сутки после родов – 334,7±21,6 нмоль/л), снижение активности СОД (до родов – 1039,7±31,9 ЕД/г Нб и на 3-и сутки после родов – 967,4±34,9 ЕД/г Нб). Полученные результаты имели отклонения от значений в контрольной группе, но не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$).

Оперативное родоразрешение проводилось на фоне спинномозговой анестезии с применением общепринятой интенсивной терапии периоперационного и послеоперационного периодов.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, у пациенток с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа) в 1-е сутки после оперативного родоразрешения отмечается тенденция к повышению уровня (163,2±6,8 нмоль/л против 146,5±9,2 нмоль/л) в крови и истощение активности СОД (1398,4±31,2 ЕД/г Нб против 1524,3±42,6 ЕД/г Нб). Восстановление активности СОД определяется на 4-е сутки после операции, при этом уровень ОМГ регистрировался в 1,3 раза ниже предоперационного.

Анализ динамики концентрации ОМГ у пациенток с умеренной ПЭ показал статистически значимое повышение данного показателя в 1-е сутки после кесарева сечения в 1,5 раза (396,4±9,8 нмоль/л против 265,8±10,2 нмоль/л; $p < 0,05$), при этом концентрация СОД после оперативного

родоразрешения была ниже в 1,7 раза, чем до оперативного родоразрешения (628,3±24,1 ЕД/г Нб против 1039,7±31,9 ЕД/г Нб; $p < 0,05$). На 4-е сутки определяется повышение концентрации СОД (1047,0±29,3 ЕД/г Нб против 1039,7±31,9 ЕД/г Нб), а уровень ОМГ снизился ниже уровня, чем до родоразрешения (243,6±7,2 нмоль/л против 265,8±10,2 нмоль/л).

В подгруппе с тяжелой ПЭ концентрация ОМГ была выше в 1-е сутки после родоразрешения в 1,7 раза (498,3±9,0 нмоль/л против 294,7±6,8 нмоль/л; $p < 0,05$), при этом уровень СОД был ниже в 1,8 раза (502,6±16,2 ЕД/г Нб против 914,3±24,6 ЕД/г Нб; $p < 0,05$), и только к 4-м суткам отмечались понижение ОМГ (328,4±5,3 нмоль/л против 294,7±6,8 нмоль/л) и повышение СОД (821,4±17,0 ЕД/г Нб против 914,3±24,6 ЕД/г Нб), но не достигали значений до родоразрешения.

Таким образом, у рожениц, перенесших умеренную ПЭ, на 4-е сутки послеродового периода показатели ОМГ приходят к исходным на фоне компенсаторной активации антиоксидантной защиты. А у рожениц, перенесших тяжелую ПЭ, к 4-м суткам интенсивность ОМГ сохраняется повышенной еще в большей степени на фоне снижения параметров антиоксидантной активности крови.

Заключение

1. Проведенное исследование выявило у беременных с ПЭ повышение продукции фагоцитами крови супероксиданионрадикала при сниженном уровне СОД, что приводит к развитию оксидативного стресса и эндогенной интоксикации.
2. Впервые определена диагностическая значимость ОМГ-показателя и рассчитан уровень супероксиданионрадикала (210 нмоль/л; Cut-toff), выше которого диагностировалось развитие ПЭ, что позволяет расширить существующие научные представления о патологической роли супероксиданионрадикала фагоцитов крови и развития ПЭ.
3. Полученные данные подтвердили целесообразность включения ОМГ-теста в схему обследования пациенток с ПЭ.
4. У рожениц с тяжелой ПЭ в 1-е сутки после кесарева сечения определяются повышение супероксиданионрадикала в 1,7 раза и снижение СОД в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой, что указывает на истощение антиоксидантной защиты. На 4-е сутки послеоперационного периода отмечается тенденция к нормализации исходных показателей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ившин А.А. Мозговое кровообращение – зеркало гестоза? *Лечащий врач*. 2006; 10. [Ivshin A.A. Mozgovoye krovoobrashchenie – zerkalo gestoza? *Lechashchii vrach*. 2006; 10 (in Russian).]
2. Кантемирова З.Р. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода при холестерозе желчного пузыря. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. [Kantemirova Z.R. Osobennosti techeniya beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda pri kholesteroze zhelchnogo puzrya. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2000 (in Russian).]
3. Медведский И.Д. Концепция развития полиорганной недостаточности на модели гестоза. *Анестезиология и реанимация*. 2000; 3 (48): 48–51. [Medvedskii I.D. Kontseptsiya razvitiia poliorgannoi nedostatochnosti na modeli gestoza. *Anestezologiya i reanimatsiya*. 2000; 3 (48): 48–51 (in Russian).]
4. Серови В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. и др. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. М.: GEOTAR-Media, 2011. [Serovi V.N., Sukhikh G.T., Baranov I.I. et al. Emergency conditions in obstetrics: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian).]
5. Denisov ET, Denisova TG. Handbook of antioxidants. Boca Raton: CRC Press LLC, 2000.

6. Зайратьянц О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991–2000). М.: Медицина, 2002. [Zairat'iants O.V. Analysis of mortality, lethality, number of autopsies and quality of clinical diagnosis in Moscow over the last decade (1991–2000). Moscow: Meditsina, 2002. (in Russian).]
7. Савельева Г.М., Краснопольский В.И., Стрижак А.Н. и др. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной практике. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013; LXII (1): 5. [Savel'eva G.M., Krasnopol'skii V.I., Strizhakov A.N. et al. Kakoi klassifikatsii gestozov (preeklampsii) dolzhen priderzhivats'ia vrach v povsednevnoi praktike. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013; LXII (1): 5 (in Russian).]
8. Hnat MD. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (3): 422.
9. Диагностика водно-секторальных нарушений при лечении беременных с преэклампсией и эклампсией. В кн.: *Современные технологии в анестезиологии и реаниматологии: материалы конгресса анестезиологов-реаниматологов ЦФО*. М., 2003. [Diagnosis of water-sectoral disorders in the treatment of pregnant women with preeclampsia and eclampsia. In: *Modern technologies in anesthesiology and resuscitation: materials of the Congress of anesthesiologists-resuscitators of the Central Federal district*. Moscow, 2003 (in Russian).]
10. Barja G. Oxygen radicals, a failure or a success of evolution? *Free Radic Res Commun* 1993; 18: 63.
11. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации. Под ред. В.И.Кулакова. М., 2005. [Obstetrics and gynecology: Clinical guidelines. Ed. V.I.Kulakov. Moscow, 2005 (in Russian).]
12. Сидорова И.С., Никитина Н.А. и др. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести гестационной дисфункции эндотелия. *Рос. вест. акушера-гинеколога*. 2013; 3: 4. [Sidorova I.S., Nikitina N.A. et al. Otsenka effektivnosti terapii preeklampsii v zavisimosti ot tiazhesti gestatsionnoi disfunktsii endotelii. *Ros. vest. akushera-ginekologa*. 2013; 3: 4 (in Russian).]
13. Myatt L. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (3): 375–84.
14. Shehata H. Medical diseases complicating pregnancy. *Anaesth Intensive Care Med* 2001; 2 (6): 225–32.
15. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. *Цитокины и воспаление*. 2002; 1 (1): 5–8. [Kozlov V.A. Nekotorye aspekty problemy tsitokinov. *Tsitokiny i vospalenie*. 2002; 1 (1): 5–8 (in Russian).]
16. Сергейко И.В. Новые подходы к дифференциальной диагностике между хроническими заболеваниями почек и гестозом у беременных женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. [Sergeiko I.V. Novye podkhody k differentsial'noi diagnostike mezhdu khronicheskimi zabolevaniyami pochek i gestozom u beremennykh zhenshin. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2000 (in Russian).]
17. Чулков В.С. Особенности течения и исходов беременности у женщин с различными формами артериальной гипертензии. *Аспирантский вестн. Поволжья*. 2009; 7 (8): 75. [Chulkov V.S. Osobennosti techeniya i iskhodov beremennosti u zhenshin s razlichnymi formami arterial'noi gipertenzii. *Aspirantskii vestn. Povolzh'ia*. 2009; 7 (8): 75 (in Russian).]
18. Дубинина Е.Е. Роль АФК в качестве синглентных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса. *Вопр. медицинской химии*. 2001; 47 (6): 561–1. [Dubinina E.E. Rol' AFK v kachestve singlennykh molekul v metabolizme tkanei pri sostoiyaniakh oksiditel'nogo stressa. *Vopr. meditsinskoi khimii*. 2001; 47 (6): 561–1 (in Russian).]
19. Козина О.В. Особенности течения нейросциркуляторной дистонии во время беременности и ее влияние на гестационный процесс и развитие плода. *Акушерство и гинекология*. 2002; 6: 20. [Kozinova O.V. Osobennosti techeniya neirosirkulatornoi distonii vo vremia beremennosti i ee vliianie na gestatsionnyi protsess i razvitie ploda. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2002; 6: 20 (in Russian).]
20. Куликов С.А. Состояние зависимых механизмов регуляции функции эндотелия у беременных с тяжелым гестозом. В кн.: *Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. М., 2010; с. 119. [Kulikov S.A. State dependent mechanisms of regulation of endothelium function in pregnant women with severe preeclampsia. In: *Proceedings of the XI all-Russian scientific forum "Mother and child"*. Moscow, 2010; p. 119 (in Russian).]
21. Никоноров А.А. Роль умеренной активации ПОЛ при адаптации к циклам гипоксии – реоксигенация в изменениях жидкостных характеристик биомембран и повышении работоспособности спортсменов. В кн.: *Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека*. Смоленск, 2002; с. 312. [Nikonorov A.A. The Role of moderate activation of LPO in adaptation to hypoxia cycles – reoxygenation in changes in the liquid characteristics of biomembranes and improving the performance of athletes. In: *Free radicals, antioxidants and human diseases*. Smolensk, 2002; p. 312 (in Russian).]
22. Ордиянц И.М., Джабиева А.В., Джабиева А.А., Смирнова Т.В. Особенности второй волны инвазии цитотрофобласта у беременных с осложненной и нормально протекающей беременностью. *Вестн. РУДН (Медицина. Акушерство и гинекология)*. 2012; S6: 193.

- [Ordians I.M., Dzhabiya A.V., Dzhabiya A.A., Smirnova T.V. Osobennosti vtoroi volny invazii tsitotrofoblasta u beremennykh s oslozhnennoi i normal'no protekaiushchei beremennost'iu. Vestn. RUDN (Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya). 2012; S6: 193 (in Russian).]
23. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Эклампсия в современном акушерстве. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 4.
[Savel'eva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A. et al. Eklampsia v sovremennom akusherstve. Akusherstvo i ginekologiya. 2010; 6: 4 (in Russian).]
24. Fischer T. Vascular reactivity in patients with preeclampsia and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000; 183 (6): 1489.
25. Агапов И.А. Патогенез гестоза. Саратовский научно-медицинский журн. 2011; 7 (4): 813.
[Agapov I.A. Patogenez gestoza. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurn. 2011; 7 (4): 813 (in Russian).]
26. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. СПб., 2006.
[Dubinina E.E. Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells. Saint Petersburg, 2006 (in Russian).]
27. Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И. и др. Гестоз – болезнь адаптации. Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001.
[Sero V.N., Pasman N.M., Borodin Ju.I. et al. Gestosis is a disease of adaptation. Novosibirsk: RIPEL plus, 2001 (in Russian).]
28. Аккер Л.В. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом. Акушерство и гинекология. 2000; 4: 17.
[Akker L.V. Pokazateli oksidantnogo i antioksidantnogo statusa u beremennykh s gestozom. Akusherstvo i ginekologiya. 2000; 4: 17 (in Russian).]
29. Poli G. Oxidative stress and cell signaling. Cur Med Chem 2004; 11: 1163.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Цахилова Светлана Григорьевна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: tsakhilovas@mail.ru

Сакварелидзе Николай Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: doctor-68gkb@mail.ru

Кокоева Фатима Борисовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kokoeva-fatima@mail.ru

Смирнова Людмила Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: Lsmirnova.08@mail.ru

Зыкова Анна Сергеевна – ст. лаборант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: zykovaanna13@gmail.com

Моргоева Алана Азраиловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: morgoeva.a@mail.ru

Svetlana G. Tsakhilova – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: tsakhilovas@mail.ru

Nikolai U. Sakvarelidze – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: doctor-68gkb@mail.ru

Fatima B. Kokoeva – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kokoeva-fatima@mail.ru

Liudmila E. Smirnova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: Lsmirnova.08@mail.ru

Anna S. Zykova – elder laboratory assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: zykovaanna13@gmail.com

Alana A. Morgoeva – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: morgoeva.a@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Улипристала ацетат в лечении миомы матки. Как медикаментозное лечение меняет существующие парадигмы?

Н.М. Подзолкова¹, В.В. Коренная^{✉1}, Р.Э. Кузнецов¹, О.Ю. Игнатченко²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉drkorennaya@mail.ru

Аннотация

В статье представлены современные данные о механизмах влияния селективного модулятора прогестероновых рецепторов – улипристала ацетат на миоматозные узлы и его роли в лечении миомы матки. Освещены вопросы эффективности и безопасности применения, а также репродуктивные исходы терапии.

Ключевые слова: миома матки, улипристала ацетат, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов.

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Кузнецов Р.Э., Игнатченко О.Ю. Улипристала ацетат в лечении миомы матки. Как медикаментозное лечение меняет существующие парадигмы? Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 47–52. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190471

Review

Ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids. How drug treatment changes current paradigms?

Nataliya M. Podzolkova¹, Vera V. Korennaya^{✉1}, Roman E. Kuznetsov¹, Olga Yu. Ignatchenko²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉drkorennaya@mail.ru

Abstract

The article presents current data on the mechanisms of influence of the progesterone receptor selective modulator – ulipristal acetate on myomatous nodes and its role in the treatment of uterine fibroids. Issues of efficacy and safety of use, as well as reproductive outcomes of therapy are covered.

Key words: fibroids, ulipristal acetate, selective progesterone receptor modulators.

For citation: Podzolkova N.M., Korennaya V.V., Kuznetsov R.E., Ignatchenko O.Yu. Ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids. How drug treatment changes current paradigms? Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 47–52. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190471

Введение

Миома матки, сохраняя ведущие позиции по распространенности среди гинекологических заболеваний, является объектом активного изучения и поиска новых терапевтических подходов. Встречаясь у каждой 2-й женщины в возрасте 40 лет (рис. 1), миома часто становится причиной оперативного лечения [1].

Среди хирургических вмешательств у женщин репродуктивного возраста гистерэктомия занимает 2-е место, при этом в 1/3 случаев показанием для операции становится именно миома. В США вероятность выполнения данной операции по любым показаниям на протяжении жизни женщины достигает 45% [2, 3]. Несмотря на то что в последние годы в развитых странах отмечается снижение частоты гистерэктомий (в США в 1980-х годах она составляла 7,1 на 1 тыс. женщин, а к концу II декады XXI в. – 5 на 1 тыс. [2]), этот показатель все равно можно считать высоким. Для сравнения, в 2006 г. в США выполнено 168 тыс. простатэктомий, 341 тыс. аппендэктомий, в то время как число гистерэктомий составило 569 тыс. [4].

При такой высокой распространенности органоуносящих операций обращает на себя внимание недостаточная изученность их отдаленных исходов. В большинстве исследований, ограничивающихся одним годом наблюдений, продемонстрированы положительное влияние гистерэктомии на качество жизни женщин и низкий риск осложнений. В наблюдениях, продолжавшихся более 5 лет, отмечено достоверное увеличение риска развития ряда соматических заболеваний [5–8]; показана взаимосвязь между гистерэктомией и увеличением долгосрочных рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний, дисфункции тазового дна, переломов, деменции, депрессии и болезни Паркинсона [9–13]. Интересны данные D. Altman и соавт.

о повышении риска рака почек у женщин, перенесших гистерэктомию, особенно среди перенесших вмешательство в возрасте до 44 лет. В популяционное исследование были включены 185 тыс. женщин. Авторы показали, что в первые 10 лет после гистерэктомии относительный риск развития данного онкологического заболевания составляет 1,5 (95% доверительный интервал 1,26–1,78), с 11 по 20-е годы – 1,49 (1,22–1,82), а через 20 лет после операции – 1,51 (1,05–2,16) [14].

При изучении долгосрочных последствий гистерэктомии детально рассматривалось ее влияние на функцию яичников. Было продемонстрировано, что даже при сохранении гонад возможно наступление более ранней менопаузы [15–17]. Значимый интерес к последствиям электрической симультанной билатеральной аднексэктомии также оправдан в связи с высокой частотой ее выполнения. По статистике, в США в 2006 г. она составила 73% (14,0/10 тыс. против 19,1/10 тыс.) [4]. С одной стороны, расширение объема вмешательства нивелирует риск развития рака яичников, с другой – приводит к увеличению смертности от таких более распространенных состояний, как коронарная болезнь и перелом шейки бедренной кости. В больших когортных исследованиях установлено, что гистерэктомия, выполненная в возрасте до 50 лет, сама по себе приводит к повышению вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний, а удаление яичников дополнительно увеличивает эти риски [18]. С наступлением менопаузы, несмотря на угасание активности яичников и прекращение выработки ими эстрогенов, продолжается синтез небольшого количества андрогенов, которые подвергаются конверсии в эстрогены в периферических тканях и могут оказывать положительное влияние на психоэмоциональный фон и либидо [19]. Принимая это во вни-

мание, в современных «моделях принятия решения» рекомендуется сохранение яичников среди пациенток в возрасте до 65 лет с общепопуляционным риском развития овариального рака [18].

Накопленные знания об отдаленных последствиях гистерэктомии наравне с растущей потребностью большего числа женщин в сохранении репродуктивного потенциала заставляют искать альтернативные пути лечения миомы матки. Для пациенток репродуктивного возраста миомэктомия долгое время оставалась «золотым стандартом» лечения, позволяя удалить опухоль любой локализации, сохранив при этом орган и элиминировав симптомы болезни [20]. Во время операции возможно одномоментно провести лечение по поводу сопутствующих заболеваний и получить гистологическое подтверждение структуры опухоли; избежать нарушений функции яичников, которые описаны, например, при проведении эмболизации маточных артерий (ЭМА) [21]. Последняя в сравнительных рандомизированных исследованиях показала сопоставимое с миомэктомией положительное влияние на качество жизни пациенток и симптомы миомы матки [22]. В то же время проведение ЭМА сопряжено с риском снижения овариального резерва, что подтверждено в более ранних исследованиях на примере формирования аменореи, а в более поздних – путем оценки уровня маркеров овариального резерва, который был сопоставим с изменениями после гистерэктомии [23].

Еще одним консервативным методом лечения при миоме матки является фокусная ультразвуковая абляция под МРТ-навигацией (фокусированная ультразвуковая абляция) [24, 25]. Согласно немногочисленным результатам оценки репродуктивных исходов считается, что фокусированная ультразвуковая абляция положительно сказывается на исходах беременностей и не сопряжена с развитием аменореи в отличие от ЭМА. Однако методика имеет ряд существенных ограничений и не нашла широкого применения в рутинной практике.

Помимо развития и совершенствования инвазивных техник, ведется работа по разработке и внедрению новых консервативных методов лечения миомы матки, таких как ингибиторы ароматазы и селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР). К группе последних относится улипристала ацетат (УПА), впервые одобренный для использования при миоме матки с целью предоперационной подготовки в 2012 г., а для курсовой самостоятельной терапии – в 2015 г. СМПР представляют собой стероиды, оказывающие агонистическое и/или антагонистическое действие на рецепторы прогестерона. Тип эффекта зависит от присутствия в конкретном типе тканей корепрессоров или коактиваторов [26] (рис. 2).

В отличие от агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), которые воздействуют только на гипофиз, вызывая подавление и десенсибилизацию рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона с последующим снижением уровней эстрадиола и прогестерона в сыворотке, СМПР оказывают более сложное влияние на организм женщины. Основные точки приложения СМПР имеются в гипофизе, эндометрии и непосредственно в узлах миомы. Прямое воздействие на гипофиз приводит к подавлению овуляции приблизительно у 80% пациенток и последующей аменорее. При этом уровень эстрадиола сохраняется на уровне середины фолликулиновой фазы менструального цикла. Влияние УПА на эндометрий выражается в доброкачественной специфичной для СМПР обратимой трансформации, что выражается в структурной перестройке, утолщении и клинически проявляется остановкой маточного кровотечения.

Уменьшение размеров миоматозных узлов при применении СМПР связывают преимущественно с подавлением пролиферации клеток опухоли и индукцией их апоптоза [27], а также с ремоделированием экстрацеллюлярного

Рис. 1. Распространенность миомы матки в различные возрастные периоды (%).
Fig. 1. The prevalence of uterine fibroids in different age periods (%).

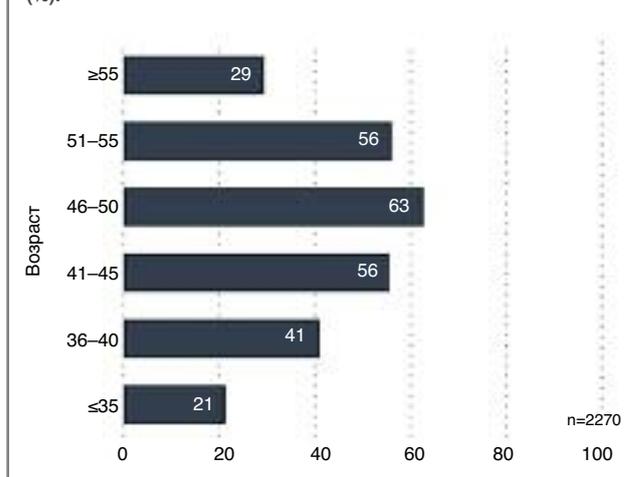
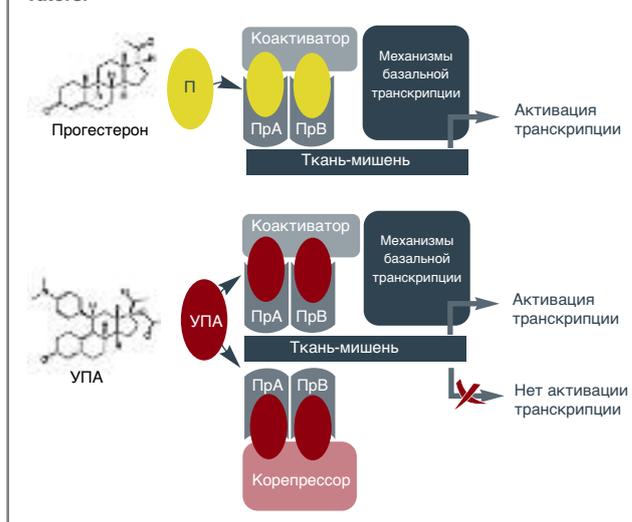


Рис. 2. Наличие в тканях-мишенях корепрессоров или коактиваторов.
Fig. 2. The presence in the target tissues of corepressors or coactivators.



матрикса. Последнее напрямую сопряжено с влиянием УПА на экспрессию матричной металлопротеиназы (ММП)-2. В исследовании G. Courtoy и соавт. образцы тканей миоматозных узлов, которые хорошо отвечали на терапию УПА по сравнению с контрольными образцами и миомами, резистентными к лечению, показали значительно более высокие уровни экспрессии ММП-1 ($p < 0,0001$) и ММП-2 ($p = 0,009$) и более низкие уровни экспрессии тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 ($p = 0,040$) [28].

В последней работе G. Courtoy и соавт. у пациенток, получавших УПА, в тканях миом также обнаружены значительные изменения экспрессии ряда генов. Отмечалась супрессия субъединицы $\beta 4$ -интегрина (кратность изменения – $KI = -12,50$, $p < 0,001$, $q < 0,001$), тенасцина-С ($KI = -2,50$, $p = 0,010$, $q = 0,090$) и сурвивина ($KI = -7,69$, $p < 0,001$, $q = 0,010$) [29]. Полученные данные отчетливо свидетельствуют о том, что применение УПА влияет на размеры узлов, не меняя паттерна экспрессии рецепторов к прогестерону и кофакторов к ним, а это, в свою очередь, указывает на то, что молекулярные механизмы регуляции роста узлов более сложны, чем предполагалось ранее. Возможно, уменьшение размеров узлов, сохраняющееся после прекращения терапии УПА, является результатом стойкого снижения объема экстрацеллюлярного матрикса.

Вместе с тем отмечено, что на фоне терапии УПА в 20% наблюдений миоматозные узлы не отвечают на терапию и сохраняют стабильный размер или даже продолжают рост. В ряде клинических наблюдений отмечались рост и развитие кистозной дегенерации узлов [30]. В указанных случаях отсутствие выраженного терапевтического эффекта связывают с низкой активностью в узлах ММП и более выраженной экспрессией β -катенина, который может стимулировать пролиферацию посредством активации генов WNT [31]. В резистентных к терапии опухолях также повышена экспрессия $\delta 2$ -катенина ($FC=+7,36$, $p<0,001$, $q=0,010$) [29], механизм действия которого аналогичен β -катенину.

В 80% случаев молекулярно-генетические особенности строения миоматозных узлов делают их чувствительными к терапии. В клинических исследованиях II и III фазы в Европе (PEARL) продемонстрировано, что к окончанию 3-го месяца приема 5 мг УПА объем опухоли уменьшается на 35% и сохраняется на этом уровне на протяжении минимум 6 мес без лечения [32]. При более длительном применении УПА тенденция к сокращению размеров опухоли сохраняется. В среднем объем миом уменьшается на 54 и 67% к концу 2 и 4-го 3-месячного курса лечения соответственно. Отмечено также положительное влияние УПА на миоассоциированные маточные кровотечения. Среднее время прекращения кровотечения – 5–7 дней, что превосходит аГнРГ, при использовании которых сроки составляют 30 дней. Аменорея развивается у 75 и 87% женщин к концу 2 и 4-го курса соответственно.

Интересны данные самого крупного ретроспективного когортного исследования [33], в которое с января 2013 г. по август 2015 г. были включены 134 пациентки, получавшие УПА в дозировке 5 мг. На основании анкетирования 80% обследованных сообщили о субъективном улучшении симптомов после первого курса; у 45,5% развилась аменорея или произошло выраженное сокращение объема кровотечений. После лечения с 33,6 до 8,2% уменьшилось число пациенток с анемией (гемоглобин менее 110 г/л). Повторный курс прошли 20 (15%) женщин, избежали хирургического вмешательства 2/3 пациенток, получавших терапию по поводу симптомной миомы матки. Интересно, что у женщин с размерами матки более 16 нед и диаметром узлов более 10 см происходило более выраженное сокращение их объема на фоне лечения. Резистентность к терапии отмечена у 25% пациенток. В данном исследовании не выявлено разницы в эффективности лечения в зависимости от этнической принадлежности или возраста пациенток.

В США на данный момент УПА проходит локальные клинические исследования и не внедрен в повседневную практику. Результаты первого крупного исследования УПА в лечении миомы матки в США – VENUS I опубликованы недавно [34, 35]. Результаты второго – VENUS II пока не опубликованы, но недавно представлены компанией-производителем и подтверждают данные, полученные в VENUS I. VENUS I представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с критериями включения, аналогичными европейским в исследовании PEARL. Результаты показали превосходство УПА в отношении скорости прекращения маточных кровотечений и улучшения показателей качества жизни. Отмечен хороший профиль безопасности с минимальным количеством побочных эффектов [34]. В этой работе продемонстрировано, что в группе женщин с избыточной массой тела эффективность УПА не менялась.

Вариабельность результатов применения препаратов в разных подгруппах пациенток особо интересует исследователей, так как знания в этой области лежат в основе персонализированной медицины. Одной из причин такой вариабельности могут быть этнические особенности, определяющие патоморфоз болезни. Так, например, известно,

что у африканок миомы встречаются чаще, имеют тенденцию дебютировать в более раннем возрасте и чаще протекают симптомно. У таких пациенток частота рецидивов через 4–5 лет после миомэктомии может достигать 59% [36]. В исследовании S. Peddada и соавт. показано, что скорость роста миомы у представительниц негроидной расы не снижается с наступлением менопаузы, как в других этнических группах [37].

В исследованиях PEARL I и II 90% изучаемых пациенток были представительницами европеоидной расы, что заставило задуматься о возможности экстраполяции результатов на другие этнические группы. Это было учтено в исследовании VENUS I, в котором 68% из 157 пациенток составляли афроамериканки. Результаты исследования не выявили отличий терапевтической эффективности УПА. В то же время, A. Murgji и соавт. [38] в 2016 г. сделали вывод о том, что у чернокожих пациенток реже развивается аменорея, и они с большей вероятностью будут неудовлетворены результатами лечения. Авторы объясняют это этническими особенностями состава экстрацеллюлярного матрикса узлов, сывороточной концентрации эстрогенов и 25-(ОН) витамина D.

Особенности ответа на терапию у представительниц монголоидной расы описаны в работе M. Lee и соавт. В исследовании была включена 101 кореянка с симптомной миомой матки [39]. Согласно полученным данным в этой этнической группе УПА уступал аГнРГ по эффективности, а резистентность к терапии отмечена у 37% пациенток.

Полученные результаты межэтнических особенностей ответа на терапию УПА базируются на немногочисленной выборке пациенток, и делать на их основании обобщающие выводы неоправданно. Целесообразно продолжить работу в таком направлении, так как новые данные могут не только оптимизировать терапию миомы, но и дать толчок новым молекулярно-генетическим исследованиям в этой области.

Результатом антипрогестеронового действия СМПП может становиться утолщение эндометрия. В апреле 2006 г. в Бетесде (США) проведено совещание, на котором эксперты-патоморфологи представили рекомендации по интерпретации гистологических образцов эндометрия у пациенток, получавших СМПП. В 85–90% случаев образцы гистологически соответствуют обычному строению эндометрия. В оставшихся случаях изменения носят доброкачественный характер, но их невозможно отнести к какому бы то ни было виду патологии. Принято решение выделить отдельную группу изменений и классифицировать ее как «изменения эндометрия, связанные с применением модуляторов прогестероновых рецепторов» (РАЕС) [40]. Эти изменения самостоятельно исчезают после прекращения лечения и, как полагают, не имеют каких-либо отсроченных последствий, в том числе не увеличивают риска развития аденокарциномы. С учетом вероятности развития РАЕС терапию УПА проводят в интермиттирующем режиме курсами по 3 мес с интервалом в 2 мес. Рекомендации по скринингу для таких женщин не меняются. По окончании терапии выполнение ультразвукового исследования органов малого таза рекомендовано им 1 раз в год.

На сегодняшний день также не установлена связь между консервативной терапией УПА и развитием саркомы матки. Имеется только одно сообщение о лейомиосаркоме, выявленной после лапароскопической гистерэктомии у пациентки, ранее получавшей УПА. С учетом того, что морцелляция выполнена в «замкнутом контуре», отдаленные прогнозы в данном наблюдении благоприятные [41].

Среди побочных эффектов УПА отмечают головные боли, тошноту и усталость, иногда приливы, также регистрируются головокружение, запоры, болезненность молочных желез и формирование функциональных кист яичников с частотой, не превышающей 1–4%. При длительном наблю-

дени отмечена тенденция к снижению частоты побочных эффектов с каждым следующим курсом лечения [42].

Назначения УПА рекомендуется избегать у пациентов с тяжелой астмой, не рекомендуется пациентам, принимающим производные Р-гликопротеина (например, дигоксин), умеренные или сильные ингибиторы СYP3A4 (например, эритромицин) и индукторы СYP3A4 (например, рифампицин).

Назначения УПА следует избегать и у пациенток с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью. В 2018 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) совместно с Комитетом фармаконадзора (PRAC) провели оценку соотношений о серьезных гепатотоксических эффектах УПА (ЕМА/97889/2018, 2018). Комиссия пришла к выводу, что у 8 пациенток в развитии этих случаев могло иметь место влияние УПА. До выяснения всех фактов применение УПА было приостановлено, но на сегодняшний день оно возобновлено при условии соблюдения следующих рекомендаций [43]:

- Женщины с нарушением работы печени не должны принимать лекарственное средство на основе УПА 5 мг.
- Перед началом каждого курса лечения необходимо провести оценку функции печени. Лечение не следует начинать, если активность печеночных ферментов более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы.
- Мониторинг функции печени необходимо проводить 1 раз в месяц в течение первых двух курсов лечения и через 2–4 нед после прекращения терапии. Если активность печеночных ферментов более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, необходимо прекратить прием препарата и проводить тщательное наблюдение за пациентом.
- Женщинам, которым не показано хирургическое вмешательство, можно проводить более одного курса терапии. Пациентам, которым запланировано оперативное вмешательство, следует использовать только один курс.

Комитет пришел к выводу, что вновь рекрутируемым пациентам можно назначать лекарственный препарат Эсмия® (УПА 5 мг) в соответствии с приведенными рекомендациями, и снял все ограничения, введенные ранее. Стоит также отметить, что по приблизительным оценкам на сегодняшний день курс лечения препаратом Эсмия® прошли не менее 765 тыс. пациентов, что говорит об экстремально низкой вероятности развития гепатотоксических осложнений.

В рамках оценки профиля безопасности УПА показано, что даже при долгосрочном использовании (4 курса) параметры свертываемости крови не меняются, что дополнительно подтверждается отсутствием зарегистрированных случаев венозных тромбозов [44]. На фоне приема УПА не отмечено изменений минеральной плотности костной ткани [45], так как сывороточная концентрация эстрадиола на фоне лечения сохраняется на уровне середины фолликулярной фазы цикла. Отмечалось незначительное повышение уровней холестерина и триглицеридов, но соотношение «общий холестерин/липопротеины высокой плотности» оставалось неизменным [46, 47].

Данные о репродуктивных исходах после применения УПА представляют большой интерес, особенно с учетом того, что возможно проведение терапии без последующего хирургического вмешательства. В 2014 г. M. Luysck и соавт. [48] представили результаты ретроспективного ретроспективного анализа данных 52 женщин, принимавших участие в исследованиях PEARL I и II, из них беременность планировала 21 пациентка. Самопроизвольно беременность наступила у 15 (71%) женщин, а суммарное количество беременностей и родов составило 18 и 12 соответственно. Большинство пациенток родоразрешены оперативно. Если соединить все опубликованные и неопубликованные данные (статьи, тезисы конгрессов и симпозиумов), то общее чис-

ло беременностей, наступивших после терапии, составляет более 100. На сегодняшний день ни у одной из пациенток не зафиксировано акушерских осложнений со стороны матери или увеличения размеров миомы во время беременности. В единственном случае, когда среди родившихся детей выявлен врожденный порок развития (эктопия почки), связь с приемом УПА не была подтверждена. В работе Z. Hrgovic и соавт. [49] описывается клинический случай наступления беременности на фоне терапии УПА, закончившейся рождением здорового ребенка.

В тех клинических наблюдениях, когда после назначения УПА сохраняется потребность в хирургическом лечении, важно понимание того, как предоперационная подготовка скажется на ходе операции. В проспективном нерандомизированном исследовании N. Bizzarri и соавт. [50] за 3 мес до резектоскопического удаления субмукозных узлов пациенткам назначали летрозол, трипторелин или УПА. Работа не доказала положительного влияния УПА на длительность операции. В то же время ретроспективный анализ S. Ferrero и соавт. [51] показал более высокую вероятность выполнения успешной гистероскопической миомэктомии при сложных узлах после предварительной подготовки пациенток УПА в течение 3 мес. Эта же группа ученых опубликовала данные нерандомизированного исследования по применению УПА в подготовке к лапароскопической миомэктомии [52]. Лечение назначалось 77 пациенткам на 3 мес и приводило к сокращению общего времени операции за счет сокращения времени выделенного узла, не влияя на время ушивания раны на матке.

В двух других независимых исследованиях M. Aref-Adib и соавт. [53] и M. Wais и соавт. [54] отмечали сложности при выделении узла из окружающих тканей в связи со «стиранием» границ опухоли. Других особенностей хода операции и исходов ученые не описывают.

В наших наблюдениях не выявлено отрицательного влияния УПА на этап энуклеации миоматозных узлов ни у одной из пациенток (n=54) при лапаротомных, лапароскопических операциях. При проведении резектоскопии (n=9) мы отмечали снижение плотности узлов и их более легкую фрагментацию, хотя на общем операционном времени это не сказалось.

При анализе медико-экономической целесообразности назначения УПА продемонстрировано, что в период 2013–2015 гг. во Франции среди женщин с показаниями к хирургическому лечению затраты были снижены на 13,6 млн евро за счет уменьшения числа выполняемых операций. Дополнительное снижение затрат может нести и гемостатический эффект терапии у пациенток с обильными менструальными кровотечениями, вызванными миомой [55].

В заключение стоит еще раз сказать, что эффективность УПА с точки зрения уменьшения размера миомы и улучшения симптомов больше не оспаривается, о чем свидетельствует недавний Кокрановский обзор [56]. Кроме того, использование УПА потенциально открывает новые горизонты в лечении миомы матки. Как когда-то при внематочной беременности рассматривался только хирургический подход, а теперь до 30% пациенток могут получать лечение медикаментозно [57], так и при миоме матки становится возможным более широкое применение консервативных методов.

Показания к применению УПА можно сформулировать следующим образом:

- Необходимость купирования симптомов миомы матки у женщин в пременопаузе с целью избежать хирургического лечения.
- Необходимость сохранения фертильности у женщин при отложенном планировании реализации репродуктивной функции.
- Профилактика рецидивов миомы после операции у женщин, которые хотят отложить создание семьи.

- Лечение женщин, имеющих противопоказания к операции или отказывающихся от нее.

В этом качестве пациенткам ранее обычно предлагалась ЭМА. В исследовании «случай–контроль» Р. Czuczwaг и соавт. сравнили результаты ЭМА и терапии УПА. В обеих группах отмечено уменьшение размеров узлов, но снижение кровоснабжения опухолей после ЭМА было более выражено [58].

Заключение

Введение в клиническую практику УПА оказало неоспоримое влияние на наше отношение к лечебным подходам при миоме матки. В статье 2017 г. в журнале «Fertility and Sterility» Жак Донне указывает на то, что «при интрамуральной миоме, деформирующей полость матки, выполняется слишком много хирургических вмешательств» и что УПА может уменьшить их число и число хирургических осложнений. К сожалению, в настоящее время нет никаких доказательств того, что УПА позволит полностью избежать хирургических вмешательств, но это дает повод для проведения более масштабных исследований в данной области. Наилучшим способом продвижения вперед будет включение всех пациенток с миомой матки, нуждающихся в лечении, в клинические исследования, либо в рандомизированные, либо в хорошо спланированные обсервационные. Тогда мы сможем выяснить, каковы реальные краткосрочные и долгосрочные результаты для женщин, получающих лечение по поводу миомы матки, что позволит обладать научно обоснованными данными при планировании лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ahrendt HJ, Tylkoski H, Rabe T et al. Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293 (6): 1243–53.
2. Merrill RM. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. *Med Sci Monit* 2008; 14 (1): CR24–31.
3. Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ et al. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000–2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (1): 34.e1–7.
4. Buie VC, Owings MF, DeFrances CJ, Golosinsky A. National Hospital Discharge Survey: 2006 summary. National Center for Health Statistics. 2010. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_168.pdf
5. Howard BV, Kuller L, Langer R et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Womens Health Initiative Observational Study. *Circulation* 2005; 111 (12): 1462–70.
6. Phung TK, Waltoft BL, Laursen TM et al. Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia: a nationwide historical cohort study. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2010; 30 (1): 43–50.
7. Read MD, Edey KA, Hapeshi J, Foy C. The age of ovarian failure following premenopausal hysterectomy with ovarian conservation. *Menopause Int* 2010; 16 (2): 56–9.
8. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011; 32 (6): 745–50.
9. Melton LJ, Achenbach SJ, Gebhart JB et al. Influence of hysterectomy on long-term fracture risk. *Fertil Steril* 2007; 88 (1): 156–62.
10. Blandon RE, Bharucha AE, Melton LJ et al. Incidence of pelvic floor repair after hysterectomy: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (6): 664, e1–e7.
11. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69 (11): 1074–83.
12. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008; 15 (6): 1050–9.
13. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008; 70 (3): 200–9.
14. Altman D, Yin L, Johansson A et al. After Hysterectomy. *Arch Intern Med* 2010; 170 (22): 2011–6. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.425
15. Chan CC, Ng EH, Ho PC. Ovarian changes after abdominal hysterectomy for benign conditions. *J Soc Gynecol Invest* 2005; 12 (1): 54–7.
16. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG* 2005; 112 (7): 956–62.

17. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM et al. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstet Gynecol* 2011; 118 (6): 1271–9.
18. Parker WH, Broder MS, Liu Z et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (2): 219–26.
19. Rocca WA, Ulrich LG. Oophorectomy for whom and at what age? *Primum non nocere. Maturitas* 2012; 71 (1): 1–2.
20. Лебедев В.А., Давыдов А.И., Пашков В.М. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода. *Трудный пациент*. 2013. [Lebedev V.A., Davydov A.I., Pashkov V.M. Spornye i nereshennyye voprosy lecheniya i profilaktiki miomy матки u bol'nykh reproduktivnogo perioda. *Trudnyi patsient*. 2013 (in Russian).]
21. Ариничева А.В. Влияние эмболизации маточных артерий на функциональное состояние яичников и эндометрия у женщин репродуктивного возраста с миомой матки. Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2006. [Arinicheva A.V. The effect of uterine artery embolization on the functional state of the ovaries and endometriometry in women of reproductive age with uterine myoma. Dis. ... kand. med. nauk. Barnaul, 2006 (in Russian).]
22. Van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJ et al. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (4): 317.e1–18.
23. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Broekmans FJ et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod* 2007; 22 (7): 1996–2005.
24. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006; 85 (1): 22–9.
25. Gomy KR, Woodrum DA, Brown DL et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22 (6): 857–64.
26. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BCJM. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: Pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011; 96 (5): 1175–89. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.021
27. Коренная В.В., Подзолкова Н.М. Улипристала ацетат в лечении миомы матки. *Гинекология*. 2013; 15 (6): 58–61. [Korennaya V.V., Podzolkova N.M. Ulipristalacetat v lechenii miomy матки. *Gynecology*. 2013; 15 (6): 58–61 (in Russian).]
28. Courtney GE, Henriot P, Marbaix E et al. Matrix Metalloproteinase Activity Correlates With Uterine Myoma Volume Reduction After Ulipristal Acetate Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (4): 1566–73. DOI: 10.1210/clinem.2017-02295
29. Courtney GE, Donnez J, Ambroise J et al. Gene expression changes in uterine myomas in response to ulipristal acetate treatment. *Reprod Biomed Online* 2018; 37 (2): 224–33. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.04.050
30. Raga F, Pascual C, Boigues D. Cystic degeneration of uterine leiomyoma during ulipristal acetate treatment. *Uterus Ovary* 2016; 2: e1077.
31. Donnez J, Courtney GE, Donnez O, Dolmans M. Ulipristal acetate for the management of large uterine fibroids associated with heavy bleeding: a review. *Reprod Biomed Online* 2018; 37: 216–23.
32. Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans MM. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27: 422–31.
33. Woodhead N, Pounds R, Irani S, Pradhan P. Ulipristal acetate for uterine fibroids: 2 years of real world experience in a UK hospital. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38 (6): 813–7. DOI: 10.1080/01443615.2017.1405926
34. Simon JA, Catherino W, Blakesley R. Ulipristal acetate treatment of uterine fibroids in black and obese women: VENUS I subgroup analyses [28G]. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 78S–79S.
35. Simon J, Catherino WH, Segars J. First US-based phase 3 study of ulipristal acetate (UPA) for symptomatic uterine fibroids (UF): results of VENUS-I. *Fertil Steril* 2016; 106 (3): e376.
36. Malone LJ. Myomectomy: recur ence after removal of solitary and multiple myomas. *Obstet Gynecol* 1969; 34 (2): 200–3.
37. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008.
38. Murji A, Crosier R, Chow T. Role of ethnicity in treating uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 106 (5): 1165–9.
39. Lee MJ, Yun BS, Seong SJ. Uterine fibroid shrinkage after short-term use of selective progesterone receptor modulator or gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60 (1): 69–73.
40. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21 (5): 591–8.
41. Laursen JB, Istre O. Unexpected uterine leiomyosarcoma during laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Surg* 2016; 32 (5): 280–5.
42. Donnez J, Donnez O, Matule D et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 105: 165–73.e4.
43. PRAC recommends new measures to minimize risk of rare but serious liver injury with Esmya for fibroids. Regular liver function testing required during treatment EMA/289137/2018 18 May 2018. <http://www.ema.europa.eu/>
44. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J et al. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–73.e1–18.
45. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F et al. PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
46. Donnez J, Hudecek R, Donnez O et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015; 103: 519–27.e3.
47. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Safety of treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1679–86.
48. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014; 102 (5): 1404–9.
49. Hrgovic Z, Habek D, Cerkez Habek J et al. Spontaneous pregnancy during ulipristal acetate treatment of giant uterine leiomyoma. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 121–3.
50. Bizzarri N, Ghirardi V, Remorgida V. Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 192: 22–6.
51. Ferrero S, Racca A, Tafi E. Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: a retrospective comparative study. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23 (3): 390–5.
52. Ferrero S, Alessandri F, Vellone VG. Three-month treatment with ulipristal acetate prior to laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 205: 43–7.
53. Aref-Adib M, Oliver R, Odejimi F. Esmya and its effects: laparoscopic myomectomy after using ulipristal acetate. *Gynecol Surg* 2016; 13 (3): 215–80.
54. Wais M, Lee S, Liu G. Surgical experience with ulipristal acetate or gonadotropin releasing hormone agonists for uterine fibroids. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23 (7): S1–S252.
55. Fernandez H, Schmidt T, Powell M et al. Real world data of 1473 patients treated with ulipristal acetate for uterine fibroids: premya study results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 208: 91–6.
56. Murji A, Whitaker L, Chow TL. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD010770.
57. Odejimi F, Huff KO, Oliver R. Individualisation of intervention for tubal ectopic pregnancy: historical perspectives and the modern evidence based management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210: 69–75.
58. Czuczwar P, Wozniak S, Szkodziak P. Influence of ulipristal acetate therapy compared with uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by three-dimensional ultrasound: prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45 (6): 744–50.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>

Кузнецов Роман Эдуардович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Игнатченко Ольга Юрьевна – зав. отд. гинекологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Nataliya M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

Vera V. Korennaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>

Roman E. Kuznetsov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Olga Yu. Ignatchenko – Head of the Department of Gynecology, Botkin City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток

Р.И. Габидуллина^{✉1}, Г.А. Смирнова², Ф.Р. Нухбала¹, Е.В. Валева¹, Ю.И. Орлова¹, А.А. Шакиров¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАОУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия

[✉]ru.gabidullina

Аннотация

Цель. Изучить современное состояние проблемы гиперпластических процессов эндометрия.

Материалы и методы. В статье представлен обзор литературы по результатам поиска исследований в электронных ресурсах MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library и eLIBRARY.

Результаты. Основными факторами риска возникновения гиперпластических процессов эндометрия и их малигнизации в настоящее время являются возраст и ожирение. Приведены современная классификация гиперплазии эндометрия Всемирной организации здравоохранения (2014 г.) и альтернативная классификация атипичной гиперплазии эндометрия EIN (Endometrial intraepithelial neoplasia – эндометриальная интраэпителиальная неоплазия). Освещены вопросы диагностики гиперпластических процессов эндометрия. Согласно современным международным стандартам только гистологическая оценка эндометрия позволяет с уверенностью выставить диагноз «гиперплазия эндометрия». Для улучшения визуализации полипов эндометрия рекомендовано трансвагинальное ультразвуковое исследование дополнить доплеровским исследованием или внутриматочным контрастированием. Представлена тактика ведения пациенток в зависимости от гистологического диагноза в соответствии с современными международными рекомендациями. Профилактика гиперпластических процессов эндометрия заключается в нивелировании факторов риска их возникновения, в частности модификации массы тела.

Заключение. В обзоре представлен рациональный подход к профилактике, диагностике и лечению гиперпластических процессов эндометрия, включая гормональную терапию и хирургические методы.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, факторы риска, классификация, терапия, прогестины.

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток. Гинекология. 2019; 21 (6): 53–58. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190472

Review

Hyperplastic processes of the endometrium: modern tactics of patient management

Rushanya I. Gabidullina^{✉1}, Gulnaz A. Smirnova², Fikret R. Nuhbala¹, Elena V. Valeeva¹, Yulia I. Orlova¹, Arseniy A. Shakirov¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

[✉]ru.gabidullina

Abstract

Aim. To study the current state of the problem of endometrial hyperplastic processes.

Materials and methods. The article presents a review of the literature on the search results of research in the electronic resources MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library and eLIBRARY.

Results. The main risk factors for endometrial hyperplastic processes and their malignancy are currently age and obesity. A modern classification of WHO endometrial hyperplasia (2014) and an alternative classification of atypical endometrial hyperplasia EIN are presented. The issues of diagnosis of endometrial hyperplastic processes are covered. According to modern international standards, only the histological assessment of the endometrium allows us to confidently set the diagnosis of endometrial hyperplasia. To improve the visualization of endometrial polyps, a transvaginal ultrasound study should be supplemented with a Doppler study or intrauterine contrasting. Presented tactics of patient management, depending on the histological diagnosis in accordance with modern international recommendations. Prevention of endometrial hyperplastic processes consists in leveling the risk factors for their occurrence, in particular the modification of body weight.

Conclusion. This review offers a rational approach to prevention, diagnosis, and treatment of endometrial hyperplastic processes, including hormone therapy and surgical methods.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial polyp, risk factors, classification, therapy, progestins.

For citation: Gabidullina R.I., Smirnova G.A., Nuhbala F.R. et al. Hyperplastic processes of the endometrium: modern tactics of patient management. Gynecology. 2019; 21 (6): 53–58. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190472

Введение

Одним из актуальных вопросов современной онкогинекологии является рак эндометрия (РЭ). Это самая частая злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах. За период с 2007 по 2012 г. прирост абсолютного числа заболевших РЭ в России составил 16,4% [1]. По разным данным, от 25 до 80% случаев РЭ развивается на фоне доброкачественных и предраковых изменений эндометрия, которые в отечественной литературе объединяют термином «гиперпластические (пролиферативные) процессы эндометрия». К гиперпластическим процессам эндометрия относят гиперплазию и полипы эндометрия. Средняя длительность периода от диагностики гиперплазии эндометрия до диагностики злокачественного процесса в среднем составляет 6,7 года [2]. В Международную классификацию болезней 10-го пересмотра включены: же-

лезистая гиперплазия эндометрия (N85.0), аденоматозная гиперплазия эндометрия (N85.1), полип тела матки (N84.0), аденоматозный полип (D28.0).

Ятрогенная стимуляция эндометрия, вызванная длительным приемом заместительной терапии эстрогенами или тамоксифена [1, 3, 4], длительная ановуляция в перименопаузе либо при синдроме поликистозных яичников [3–6], эстрогенпродуцирующие опухоли яичников, синдром Линча, отсутствие родов в анамнезе, раннее менархе, поздняя менопауза [5, 7] – вот неполный перечень состояний, способных привести к нарушению апоптозной регуляции клеток эндометрия и возникновению гиперпластических процессов и РЭ. Кроме того, увеличение продолжительности жизни женщин и нарастающая пандемия ожирения в мире являются значимыми факторами риска развития патологии эндометрия [8]. Заболеваемость РЭ очень низка в воз-

расте до 50 лет, и особенно до 40 лет, но значительно возрастает с увеличением возраста женщин. Так, по результатам национального исследования в Шотландии заболеваемость РЭ составила 6–8 на 100 тыс. женщин в год в возрасте после 50 лет [9]. Для России эта проблема также актуальна, поскольку средняя ожидаемая продолжительность жизни женщин в 2016 г. составляла 77 лет [10].

Также растет число людей, страдающих ожирением. С 1980 по 2014 г. эта цифра увеличилась более чем вдвое [8]. Женщины с индексом массы тела (ИМТ) >40 имеют 13-кратное повышение риска гиперплазии эндометрия с атипией и 23-кратное повышение риска гиперплазии эндометрия без атипии. Метаанализ 8 исследований, включавший в общей сложности 1058 случаев РЭ и 4765 случаев контроля, показал, что при ИМТ >25, риск РЭ увеличивается в 4 раза, при ИМТ >40 – в 20 [11].

Ожирение ведет к несбалансированной эстрогенной стимуляции клеток эндометрия. Происходит это с участием различных механизмов: увеличения периферического превращения андростендиона в эстрон в жировых депо; снижения циркулирующих половых гормонсвязывающих глобулинов; увеличения скорости ановуляции [3]. В итоге суммарное количество эстрогенов в крови увеличивается, а прогестерона для защиты эндометрия вырабатывается недостаточно. Поэтому эстрогены начинают стимулировать клетки эндометрия, приводя к его избыточной пролиферации. Это ведет к появлению сначала гиперпластических процессов эндометрия, таких как гиперплазия и полипы эндометрия, а затем и РЭ [5, 12].

Метаболический синдром, часто сопутствующий ожирению, также вносит свой вклад в рост количества пролиферативных процессов эндометрия. Согласно недавним исследованиям, гипертензия и сахарный диабет (СД) 2-го типа – самостоятельные факторы риска возникновения пролиферативных заболеваний эндометрия [7, 11, 12]. СД в связке с артериальной гипертензией увеличивают риск малигнизации полипов эндометрия в сравнении с женщинами без диабета и гипертензии. Такой вывод следует из результатов метаанализа с участием 7796 женщин, опубликованного в 2016 г. [13].

Гиперплазия эндометрия определяется как несимметричная пролиферация желез эндометрия с увеличением железистого компонента по отношению к строме по сравнению с пролиферативным эндометрием. Обусловлена она несбалансированной эстрогенной стимуляцией эндометрия в условиях недостаточного влияния прогестерона [6]. Гиперплазия эндометрия наиболее часто встречается у женщин в возрасте 50–54 лет, особенно при ИМТ >30. Средний возраст составляет 52 года, что на 9 лет ниже среднего возраста для РЭ [14].

Полипы эндометрия представляют собой патологические выросты эндометрия, состоящие из скопления желез эндометрия и окруженные его стромой. Характерной особенностью полипа является сосудистая ножка [12]. Полипы эндометрия могут быть карциноматозными (редко), атрофическими и гиперпластическими [15]. Малигнизируется обычно до 4,8% полипов эндометрия. Риск малигнизации полипов увеличивается с возрастом и достигает в постменопаузе 12,9% [12].

Правильная клиническая оценка гиперплазии эндометрия осложняется использованием различных систем классификации. В идеальном варианте патологическая диагностика поражений эндометрия должна была бы использовать критерии и терминологию, которые четко различали бы клинико-патологические образования и позволяли клиницисту выбрать правильную тактику ведения пациентки. В действительности же многочисленные попытки реклассификации ретроспективно собранных данных привели к появлению обширного лексикона патологических изменений эндометрия. В течение длительного времени наи-

более распространенной оставалась Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта, разработанная экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1975 г. В эту классификацию Б.И. Железновым внесены дополнения, которые касались доброкачественной гиперплазии эндометрия и позволили выделить железистую (железисто-кистозную) гиперплазию, гиперплазию с секреторным превращением, гиперплазию базального слоя. В 1994 г. ВОЗ принята 2-я редакция классификации опухолей женской половой системы, согласно которой гиперплазия эндометрия делилась на гиперплазию без клеточной атипии и гиперплазию с клеточной атипией. В каждой группе выделяли простую гиперплазию и сложную (комплексную). Однако указанные гистопатологические классификационные системы продемонстрировали широкую и переменную степень диагностической воспроизводимости, что усложнило задачу создания стандартизированных процедур ведения пациенток [14].

Попытки создать более объективную систему описания патологических изменений эндометрия и стройную систему классификации, аналогичную заболеваниям шейки матки, привели к возникновению в 2000 г. альтернативной системы классификации атипичной гиперплазии эндометрия EIN (Endometrial intraepithelial neoplasia – эндометриальная интраэпителиальная неоплазия). Это предраковое поражение эндометрия, характеризующееся увеличением объема железистой скученности (объем желез становится больше, чем объем стромы), наличием цитологических атипичных изменений и размером данного поражения более 1 мм [14]. Объективные критерии EIN основаны на компьютерном морфометрическом анализе соотношения желез к строме, периметра желез и диаметра ядер. Производится расчет прогностического показателя D-score [16]. Однако в клинической практике данная классификация с учетом высоких требований к постановке диагноза, необходимости компьютерной морфометрии широкого применения не нашла.

В 2014 г. ВОЗ введена новая упрощенная бинарная классификация гиперплазии эндометрия, согласно которой ее разделяют на гиперплазию без атипии и с атипией (синоним – EIN). Атипичная гиперплазия эндометрия рассматривается как предрак. В ряде исследований показано, что EIN и гиперплазия эндометрия с атипией имеют одинаковую чувствительность и негативную прогностическую ценность в отношении сосуществующего РЭ [5, 14]. Тем не менее мнения ведущих мировых сообществ акушеров-гинекологов о том, какой классификации гиперплазии эндометрия следует придерживаться, разделились. Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG) совместно с Обществом гинекологических онкологов (SGO) рекомендуют пользоваться системой EIN в диагностике предраковой гиперплазии эндометрия [16]. В 2016 г. опубликованы совместные рекомендации двух комитетов: Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) и Британского общества гинекологической эндоскопии (BSGE), в которых рекомендовано придерживаться классификации ВОЗ 2014 г. [5]. В рутинной работе патологоанатомических отделений проводить молекулярное исследование не представляется возможным, что очень затрудняет применение термина EIN в гистологическом заключении. В связи с этим в классификации ВОЗ 2014 г. термины «атипичная гиперплазия» и «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» объединены в одну группу как синонимы.

Гиперплазия эндометрия без атипии встречается у 6,19–114,36 на 100 тыс. женщин репродуктивного возраста. На самом деле заболеваемость выше с учетом значительного числа бессимптомных недиагностированных женщин [17]. В 80% случаев данный вид гиперплазии может подвергаться спонтанному регрессу, в 3–10% прогрессирует в атипичные формы и в 1–5% – в РЭ [18]. При атипичной гипер-

плазии эндометрия малигнизация наблюдается в 25–59% случаев [4].

Настороженность врачей акушеров-гинекологов должен вызывать тот факт, что пролиферативные заболевания эндометрия могут одновременно сосуществовать друг с другом и РЭ [19]. До 23,8% полипов эндометрия имеют внутри себя гиперплазию эндометрия без атипии, а 1–3% – гиперплазию эндометрия с атипией [20]. У 42% женщин с диагнозом «гиперплазия эндометрия с атипией», полученным при пайпель-биопсии эндометрия, после гистерэктомии при гистологическом исследовании матки выявлена карцинома эндометрия, при этом в 65% случаев рак ограничен эндометрием, а в остальных был инвазивным, причем 10,6% женщин имели инвазию больше 50% миометрия [6]. При ретроспективном анализе историй болезни 8368 южнокорейских женщин, перенесших гистерэктомию в течение 30 дней после гистероскопической полипэктомии, у 1,11% пациенток с полипом эндометрия одновременно выявлен РЭ [21].

Диагностические критерии

Диагностика пролиферативных процессов эндометрия проводится на основании жалоб, данных ультразвукового исследования органов малого таза с обязательной гистологической верификацией. Существует недостаточно данных о положительной роли компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике гиперплазии эндометрия, и поэтому их рутинное исследование не рекомендовано (RCOG). Специфических проявлений, характерных для пролиферативных процессов эндометрия в целом и для каждой из нозологических единиц в отдельности, не существует.

К наиболее частым клиническим проявлениям следует отнести наличие аномальных маточных кровотечений (АМК), полипам эндометрия также могут сопутствовать бесплодие и абдоминальная боль [12]. Диагностика гиперплазии эндометрия требует обязательного проведения гистологического исследования. Диагноз гиперплазии эндометрия – это гистологический диагноз. Забор биоптата должен осуществляться путем амбулаторной биопсии эндометрия либо, если биопсию эндометрия провести невозможно либо она неинформативна, – путем диагностической гистероскопии (RCOG). Показанием к биопсии эндометрия является АМК в пери- и постменопаузе. Также биопсия эндометрия может быть проведена у женщин с АМК любого возраста при наличии одного или более факторов риска, таких как хроническая ановуляция, СД, бесплодие, ожирение, монотерапия эстрогенами, прием тамоксифена, семейный анамнез РЭ, рака яичников, колоректального рака [22].

Диагностическая гистероскопия с биопсией эндометрия показана при полипах эндометрия или других локальных поражениях эндометрия (RCOG). При наличии недиагностированного РЭ растяжение полости матки жидкой средой при гистероскопии может привести к распространению раковых клеток в брюшную полость. Однако нет данных, свидетельствующих об ухудшении прогноза в этом случае. Поэтому подозрение на РЭ не должно приводить к отмене диагностической гистероскопии [7]. Наоборот, если у женщины повторяются эпизоды кровотечения, а по результатам гистологического исследования эндометрия, полученного любым слепым методом биопсии – пайпель или отдельным диагностическим выскабливанием, патологии не выявлено, рекомендуется диагностическая гистероскопия с прицельной биопсией. Методы слепой биопсии позволяют достоверно идентифицировать РЭ, когда он поражает около 50% поверхности слизистой матки, поэтому при продолжающемся кровотечении требуются методы визуализации эндометрия [9].

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ) для диагностики гиперплазии эндометрия может приме-

няться у женщин в пре- и постменопаузе. В пременопаузе роль ТВУЗИ ограничивается выявлением структурных аномалий эндометрия. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (AAGL, 2012) проведение цветного или энергетического доплеровского исследования в дополнение к ТВУЗИ увеличивает возможность диагностики полипов эндометрия (уровень В), добавление внутриматочного контраста к сонографии (с 3D-визуализацией или без) улучшает визуализацию полипов эндометрия (уровень В) [23, 24].

У женщин репродуктивного возраста не определена толщина эндометрия, специфичная для гиперплазии или РЭ. Известно только, что толщина эндометрия меньше 8 мм никогда не сопровождалась патологией эндометрия [25]. Также толщина эндометрия 7 мм у женщин с синдромом поликистозных яичников никогда не сопровождалась явлениями гиперплазии эндометрия [5].

В постменопаузальном периоде онкологическую настороженность должно вызывать увеличение толщины эндометрия более 5 мм, по некоторым данным, более 3–4 мм, при наличии у женщин кровотечения из половых путей. Метаанализ толщины эндометрия у 5892 женщин с постменопаузальным кровотечением в 35 исследованиях показал, что при толщине эндометрия 5 мм и более в 95% случаев идентифицирован РЭ. Наоборот, в этой же популяции женщины с толщиной эндометрия менее 4 мм имели только 1% вероятности рака. Эти результаты одинаково актуальны для женщин, использующих и не использующих менопаузальную гормональную терапию [20].

В настоящее время отсутствует консенсус в отношении значимости и эффективности случайного определения толщины эндометрия более 4 мм при ТВУЗИ у женщин в постменопаузе без кровотечения или по-другому у асимптомных женщин. Данные проспективного исследования показали, что у женщин с толщиной М-эхо более 4 мм без постменопаузального кровотечения при гистологическом исследовании атипичная гиперплазия и РЭ выявлены лишь у 4,9%, а полипы – у 24,7%. В отличие от женщин с постменопаузальными кровотечениями, у которых эндометрий толщиной 4 мм и менее рассматривается как низкий риск гиперплазии и РЭ, у женщин в постменопаузе без кровотечения порог, который отделяет нормальный эндометрий от патологического, не унифицирован [26].

Принципы терапии

Лечение гиперпластических процессов эндометрия проводится с учетом наличия атипии клеток эндометрия, возраста, клинической картины, сопутствующей экстрагенитальной и/или гинекологической патологии; репродуктивных планов, приверженности лечению.

Тактика терапии при полипах эндометрия зависит от его размеров. Известно, что до 27% полипов небольшого размера (до 10,7 мм) подвергается спонтанному регрессу в течение года [14, 27]. Американская ассоциация гинекологов-лапароскопистов (AAGL, 2012) при обнаружении маленького бессимптомного полипа эндометрия после беседы с пациенткой рекомендует консервативную тактику с регулярным наблюдением (уровень доказательности А) [12, 23]. АМК или абдоминальная боль, а также наличие репродуктивных планов являются показаниями к гистероскопии с полипэктомией [12]. Проведение противоречивой терапии не требуется.

Гистероскопическая полипэктомия является «золотым стандартом» лечения полипов эндометрия [23]. Проводится она с использованием механических и электрохирургических инструментов и считается одинаково безопасной и приемлемой как при проведении в амбулаторных условиях с местной анестезией, так и при использовании общего наркоза [27].

Гистероскопическая полипэктомия, независимо от размеров полипа эндометрия, увеличивает на 43–80% частоту

наступления беременности у субфертильных женщин при отсутствии других причин бесплодия, кроме полипа эндометрия [23]. Наиболее часто беременности наблюдаются у женщин после удаления полипов, расположенных в области трубного угла матки. К тому же полипы этой локализации чаще малигнизируются [12]. В случае если планируется экстракорпоральное оплодотворение/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, гистероскопическую полипэктомию следует проводить в менструальном цикле (МЦ), предшествующем протоколу [28].

При выявлении гиперплазии эндометрия необходимо нивелировать факторы риска, ведущие к ее возникновению и прогрессированию. Учитывая, что у 70–80% пациенток наблюдается самостоятельная регрессия гиперплазии эндометрия без атипии, при отсутствии симптомов и факторов риска пациентке могут быть предложены наблюдение и контроль за состоянием эндометрия посредством биопсии эндометрия без назначения медикаментозной терапии. Гистологический контроль проводится через 6 мес, при сохранении гиперплазии назначается терапия гестагенами, при отрицательном результате и отсутствии симптомов – повторная биопсия еще через 6 мес и снятие с учета. При этом женщина должна быть проинформирована о том, что риск прогрессирования гиперплазии без атипии в рак составляет менее 5% за 20 лет. При лечении гестагенами наблюдается более высокая скорость регресса гиперплазии эндометрия без атипии. Также гестагены могут применяться в качестве симптоматической терапии при наличии АМК [5].

Назначают гестагены перорально в непрерывном режиме либо внутриматочную гомональную левоноргестрел-рилизинг-систему (levonorgestrel) на срок не менее 6 мес. Перорально применяют медроксипрогестерона ацетат (medroxyprogesterone) в дозировке 10–20 мг/сут или норэтистерон (norethisterone) 10–15 мг/сут. В случае отсутствия побочных эффектов от терапии рекомендовано продолжить терапию на более длительный срок. Назначение гестагенов во II фазе МЦ имеет меньшую эффективность. На фоне медикаментозной терапии обязательным является проведение диагностической амбулаторной биопсии эндометрия с гистологическим исследованием как минимум двукратно с интервалом в 6 мес. Двукратный отрицательный результат в течение года свидетельствует о стойком регрессе заболевания [5].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) по результатам эпидемиологических исследований также оказывают влияние на состояние эндометрия. В больших популяционных исследованиях доказан защитный эффект КОК на эндометрий, который обеспечивает снижение риска развития РЭ на 40–60% у пациенток, применяющих КОК. В развитых странах около 400 тыс. случаев РЭ в возрасте до 75 лет предотвращены за последние 50 лет (1965–2014 гг.) с помощью оральных контрацептивов, в том числе 200 тыс. в последнее десятилетие (2005–2014 гг.) [29].

Роль КОК в лечении гиперплазии эндометрия у молодых женщин, женщин в перименопаузе, в том числе нуждающихся в контрацепции, заслуживает изучения. Расширение вариантов эффективного лечения позволит адаптировать его к потребностям пациенток и индивидуализировать тактику их ведения.

По данным D. Africander и соавт., антипролиферативный эффект КОК доказан и не уступает таковому у прогестагенов [30].

В крупном исследовании Y. Wang и соавт. (2019 г.) впервые произведена оценка КОК как препаратов 1-й линии в лечении женщин с гиперплазией эндометрия без атипии. В исследовании приняли участие 309 молодых пациенток, 216 из которых принимали КОК, а 93 – прогестины. Ремиссия гиперплазии эндометрия на фоне лечения оральными контрацептивами достигнута в 93,52% случаев, а на

фоне прогестинов – в 86,02%. Шансы достижения нормальной гистологии эндометрия при использовании КОК оказались на 2,35 выше, чем после аналогичной продолжительности лечения прогестином. Кроме того, выявлено улучшение профиля кровотечений у пациенток, применявших КОК [31].

D. Cibula и соавт. связывают защитный эффект КОК на эндометрий с подавляющим действием прогестинов, опосредованным через рецепторы прогестерона [32]. K. Lu и соавт., изучая биомаркеры, выявили изменения эндометрия под воздействием КОК, выражавшееся в значительном ингибировании пролиферации (Ki67), статистически значимом снижении экспрессии EIG121, IGF-1, sFRP-1 и sFRP4, участвующих в сигнальных путях пролиферации эндометрия, и подавление активности сурвивина – ингибитора апоптоза. Авторы предложили молекулярный механизм гормональной супрессии пролиферации эндометрия и показали соответствие влияния прогестерона и КОК на эндометрий за счет доминантного прогестеронового эффекта комбинированного препарата [33].

С позиций лечения гиперплазии эндометрия особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав КОК. Наиболее сильными прогестинами следует признать норгестимат (norgestimum), левоноргестрел, дезогестрел (desogestrel) и гестоден (gestodene), которые представляют гестагенный компонент КОК II и III поколения. Синтетические прогестины III поколения – дезогестрел и гестоден – обладают меньшей остаточной андрогенной активностью по сравнению с прогестинами I и II поколения. Кроме того, имея высокую биодоступность при минимальной андрогенной активности, дезогестрел и гестоден могут рассматриваться как прогестины выбора при назначении КОК больным с гиперпластическими процессами эндометрия [34].

Препаратом выбора при гиперплазии эндометрия может служить Линдинет 30. Терапевтический эффект его в основном обусловлен прогестагенным компонентом – гестоденом (75 мг), который обладает выраженным трансформирующим эффектом на гиперплазированный эндометрий. По сравнению с другими гестагенами этот препарат при небольшой дозировке гестагена обеспечивает максимальный клинический эффект [35]. Применение комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и гестоден, по результатам биопсии эндометрия показало, что после 6 циклов у 44–46% женщин при гистологическом исследовании эндометрий классифицируется как «атрофический». В исследовании M. Merz и J. Grunert подавление пролиферации эндометрия наблюдалось у 2/3 женщин после 13 циклов лечения, т.е. через 1 год использования. При этом продемонстрирован очень хороший профиль безопасности. К достоинствам этой комбинации также следует отнести хороший контроль МЦ [36].

Под влиянием препарата Линдинет 30 эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе цикла, происходит преждевременная секреторная трансформация желез, и развиваются регрессивные изменения эндометрия, касающиеся в основном железистого компонента [37].

A.I. Давыдов и соавт. провели сравнительное изучение эффективности терапии ГЭ только прогестагенами (норэтистерон, 10 мг/сут) в течение 6 мес и сочетанного применения прогестагена (3 мес норэтистерон, 10 мг/сут) и КОК [3 мес Линдинет 30 (ОАО «Гедеон Рихтер») – этинилэстрадиол (0,03 мг) + гестоден (0,075 мг)] у 38 пациенток. По результатам аспирационной биопсии эндометрия, проведенной через 6 мес, во всех наблюдениях диагностирован полный регресс гиперпластического процесса. Авторы пришли к выводу, что при впервые выявленной гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста после

3-месячного приема норэтистерона целесообразно использовать комбинированное гормональное средство, содержащее диеногест, еще в течение 3 мес с пролонгацией при необходимости дальнейшей предохранения от нежелательной беременности [38].

Необходимо отметить, что в целом КОК, содержащие гестоден, в настоящее время считаются безопасным, эффективным и хорошо переносимым способом контрацепции [39].

При атипичической гиперплазии эндометрия показана тотальная гистерэктомия вследствие высокого риска малигнизации. В постменопаузе экстирпацию матки рекомендуют сочетать с двусторонней сальпингоооариэктомией. В репродуктивном периоде вопрос об удалении придатков решается индивидуально, но сальпингэктомия с целью профилактики рака яичников должна быть обсуждена с пациенткой. Консервативное лечение возможно только у женщин, еще не осуществивших свои репродуктивные планы или имеющих соматические заболевания, которые являются противопоказанием для радикальной операции. В качестве терапии 1-й линии рекомендуется левоноргестрелсодержащая внутриматочная система, в качестве 2-й линии – пероральные гестагены. При этом биопсия эндометрия должна проводиться каждые 3 мес до получения 2 последовательных отрицательных результатов, далее индивидуально [5]. ACOG и SGO рекомендуют следующие схемы медикаментозной терапии: медроксипрогестерона ацетат 10–20 мг/сут непрерывно или циклически 12–14 дней в месяц, Депо-Провера (medroxyprogesterone) 150 мг внутримышечно каждые 3 мес, микронизированный вагинальный прогестерон (progesterone) 100–200 мг/сут непрерывно или циклически 12–14 дней в месяц, мегестрола ацетат (megestrolum) 40–200 мг/сут непрерывно. Однако в настоящее время ни дозировка, ни режим, ни продолжительность в этом случае не стандартизированы [7]. Вопрос об удалении матки должен стоять постоянно. При завершении репродуктивных планов или улучшении соматического здоровья при экстрагенитальных заболеваниях рекомендуется тотальная гистерэктомия. Частота рецидивов атипичической гиперплазии эндометрия после консервативного лечения составляет от 26 до 62% [40].

Во всех случаях гиперплазии эндометрия, независимо от того, есть атипия клеток или нет, проводить абляцию эндометрия не рекомендуется, поскольку добиться полного удаления клеток эндометрия не представляется возможным. В то же время образовавшиеся после абляции внутриматочные синехии могут препятствовать биопсии и гистологическому исследованию эндометрия.

Профилактика пролиферативных процессов эндометрия не является специфической и сводится к нивелированию факторов риска развития гиперплазии и РЭ, в первую очередь ожирения. Терапия ожирения, включающая в себя нормализацию пищевого поведения, увеличение физической активности, прием специальных лекарственных препаратов и бариатрическую хирургию, приводит к уменьшению массы жировой ткани, служащей местом ароматизации андрогенов, образующихся в жировой ткани. Это приводит к постепенному исчезновению гиперэстрогении и вследствие этого – к нормализации состояния эндометрия. В метаанализе 3 исследований с участием 890 110 женщин с ожирением, синдромом поликистозных яичников и гиперплазией эндометрия выявлено, что применение бариатрической хирургии для лечения ожирения снижает риск РЭ в сравнении с контрольной группой [11]. Использование женщинами КОК на 50% уменьшает риск карциномы эндометрия. Этот защитный эффект сохраняется в течение десятилетий после прекращения их приема [15]. Также прием КОК предотвращает и оказывает лечебный эффект при гиперплазии эндометрия [6]. Превентивных мер образования полипов эндометрия в литературе не приводится [40].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рак тела матки». 2018; с. 6. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Uterine body cancer". 2018; p. 6 (in Russian).]
2. Подгорная А.С. Проллиферативные процессы эндометрия: современное состояние проблемы. Гомель: РНПЦ РМ и ЭЧ, 2017. [Podgornaya A.S. Endometrial proliferative processes: current state of the problem. Gomel: RNPTs RM i ECh, 2017 (in Russian).]
3. Charalampakis V, Tahrani A, Helmy A et al. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 207: 220–6.
4. Clement NS, Oliver TR, Shiwani H et al. Metformin for endometrial hyperplasia: a Cochrane protocol. *BMJ Open* 2016; 6 (8): e013385.
5. Royal College of Obstetrician and gynecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-Top Guideline No.67. RCOG/BSGE Joint Guideline – February 2016.
6. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S et al. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19 (5): 562–71.
7. Burton ER, Sorosky JL. Recognition and Therapeutic Options for Malignancy of the Cervix and Uterus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017; 44 (2): 195–206.
8. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017; 377 (1): 13–27.
9. Munro MG, Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of Women with Postmenopausal Uterine Bleeding: Clinical Practice Recommendations. *Perm J* 2014; 18 (1): 55–70.
10. Будилова Е., Лагутин М. Гендерные тренды продолжительности жизни в России и мире. Аист на крыше. Демографич. журн. 2018; 7: 12–7. [Budilova E., Lagutin M. Gendernye trendy prodolzhitel'nosti zhizni v Rossii i mire. Aist na kryshe. Demografich. zhurn. 2018; 7: 12–7 (in Russian).]
11. Wise MR, Jordan V, Lagas A et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214 (6): 689–97.
12. Tanos V, Berry KE, Seikkula J et al. The management of polyps in female reproductive organ. *Int J Surg* 2017; 43: 7–16.
13. Pergialiotis V, Prodromidou A, Siotos C et al. Systemic hypertension and diabetes mellitus as predictors of malignancy among women with endometrial polyps: a meta-analysis of observational studies. *Menopause* 2016; 23 (6): 691–7.
14. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny* 2017; 16 (3): 107–11.
15. Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Minozzi S et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (4): 479–96.
16. Travaglino A, Raffone A, Saccone G et al. Endometrial hyperplasia and risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology* 2019; 74 (5): 676–87.
17. Reed SD, Newton KM, Clinton L et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (6): 678.e1–678.e6.
18. Lacey JV, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009; 63 (1): 39–44.
19. Iversen ML, Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 222: 171–5.
20. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280 (17): 1510–7.
21. Yuk JS, Shin JY, Moon HS, Lee JH. The incidence of unexpected uterine malignancy in women undergoing hysteroscopic myomectomy or polypectomy: A national population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018 (224): 12–6.
22. Renaud MC, Le T. SOGC-GOC-SCC policy and practice guidelines committee, special contributors. Epidemiology and investigations for suspected cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35 (4): 380–1.
23. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19 (1): 3–10.
24. Nieuwenhuis LL, Hermans FJ, Bij de Vaate AJM et al. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. Issue 5: CD011126.
25. Getpook C, Wattanakumtornkul S. Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32 (6): 588–92.
26. Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, Ewies A. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women – determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38 (8): 1146–9.

27. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016 (40): 89–104.
28. Новикова О.В., Лозова Ю.А. Показатели фертильности при рецидивах атипичской гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии. Международная научно-практическая конференция «Репродуктивные технологии в онкологии». Обнинск, 2015. [Novikova O.V., Lozovaia Yu.A. Fertility indicators in relapses of atypical hyperplasia and initial endometrial cancer after independent hormone therapy. International Scientific and Practical Conference "Reproductive Technologies in Oncology". Obninsk, 2015 (in Russian).]
29. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9): 1061–70.
30. Africander D, Verhoog N, Hapgood JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids* 2011; 76 (7): 636–52.
31. Wang Y, Nisenblat V, Tao L et al. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. *J Gynecol Oncol* 2019; 30 (3): e49.
32. Cibula D, Gompel A, Mueck AO et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010; 16 (6): 631–50.
33. Lu KH, Loose DS, Yates MS et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6 (8): 774–81.
34. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современные возможности гормональной коррекции и профилактики. *Гинекология*. 2013; 15 (2): 8–12. [Tkachenko L.V., Sviridova N.I. Giperplasticheskie protsessy endometrii v premenopauze: sovremennye vozmozhnosti gormonal'noi korrektsii i profilaktiki. *Gynecology*. 2013; 15 (2): 8–12 (in Russian).]
35. Kuhl H. New gestagens – advantages and disadvantages. *Ther Umsch* 2001; 58 (9): 527–33.
36. Merz M, Grunert J. Effects of an ethinyl estradiol/gestodene transdermal contraceptive patch on the endometrium: a single-center, uncontrolled study. *Womens Health (Lond)* 2014; 10 (1): 37–43.
37. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Контрацептивные и лечебные возможности эстроген-гестагенных препаратов. *Гинекология*. 2017; 19 (2): 5–8. [Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. Contraceptive and medical possibilities of estrogen-hestagenic preparations. *Gynecology*. 2017; 19 (2): 5–8 (in Russian).]
38. Давыдов А.И., Новрузова Н.Х., Стрижаков А.Н. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов. *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* 2018; 17 (4): 11–24. [Davydov A.I., Novruzova N.H., Strizhakov A.N. Giperplazii endometriya: analiz klassifikatsii VOZ 2014 i protokola RCOG & BSGE s pozitsiy sobstvennykh rezul'tatov. *Vopr. ginekol., akush. i perinatol.* 2018; 17 (4): 11–24 (in Russian).]
39. Stanczyk FZ, Archer DF. Gestodene: A review of its pharmacology, potency and tolerability in combined contraceptive preparations. *Contraception* 2014; 89 (4): 242–52.
40. Nappi G, Di Spiezio Sardo A. State-of-the-art Hysteroscopic Approaches to Pathologies of the Genital Tract. Tuttingen: Endo Press, 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Габидуллина Рушанья Исмагиловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>

Смирнова Гульназ Акрамовна – врач-гинеколог ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: s89274281088@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5915-558X>

Нухбала Фикрет Рагим оглы – очный аспирант каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nuhbala_fikret@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1244-7577>

Валеева Елена Валерьевна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики ЦНИЛ ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Орлова Юлия Игоревна – студентка 5-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: juliaorlova18@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1992-9763>

Шакиров Арсений Ахнафович – студент 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: arseniy.shakirov@kazangmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9883-6989>

Rushanya I. Gabidullina – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>

Gulnaz A. Smirnova – gynecologist, City Clinical Hospital №7. E-mail: s89274281088@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5915-558X>

Fikret R. Nuhbala – Graduate Student, Kazan State Medical University. E-mail: nuhbala_fikret@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1244-7577>

Elena V. Valeeva – Research Assistant, Kazan State Medical University. E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Yulia I. Orlova – Student, Kazan State Medical University. E-mail: juliaorlova18@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1992-9763>

Arseniy A. Shakirov – Student, Kazan State Medical University. E-mail: arseniy.shakirov@kazangmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9883-6989>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Опыт применения препарата Димиа® в лечении аномальных маточных кровотечений пубертатного периода

Е.В. Сибирская^{1,2}, Г.М. Тургунова²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]elsibirskaia@yandex.ru

Аннотация

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода (АМКПП) – патологические кровотечения из тела и шейки матки, обусловленные функциональными или структурными изменениями эндо- и миометрия у девочек в возрасте от менархе до 17 лет включительно.

Цель. Оценка эффективности применения препарата Димиа® (дроспиренон+этинилэстрадиол) при АМКПП и усовершенствование результатов лечения маточных кровотечений у девочек-подростков.

Материалы и методы. Клиническое исследование проведено на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы. Обследованы 50 девочек-подростков в возрасте 13–17 лет (в среднем 14,7±1,1 года) с различными вариантами АМКПП. Все пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу исследования составили 25 пациенток, которые получали дроспиренон+этинилэстрадиол (Димиа®), в группу контроля вошли 25 (50%) больных, получавших консервативную гемостатическую терапию. Исследуемой группе препарат назначался по стандартной схеме приема (по 1 таблетке 2 раза в день в течение 10 дней).

Результаты. Оценка эффективности терапии осуществлялась на протяжении всего курса лечения, т.е. ежедневно в течение 10 дней. На фоне проводимой терапии препаратом Димиа® в исследуемой группе на 2-й день лечения отмечалось уменьшение объема кровопотери. У 24 (99%) пациенток на 3-й день лечения достигался полный гемостаз. В контрольной группе пациенток, получавших консервативную терапию, у 8 (30%) больных отмечался полный гемостаз к 10-му дню лечения, у остальных – на фоне прогрессирующего кровотечения наблюдалась анемия различной степени тяжести. Данная группа пациенток в последующем переводилась на гормональную терапию препаратом Димиа®, с одновременным приемом антианемических лекарственных средств. По окончании лечения при контрольном исследовании общего анализа крови уровень гемоглобина в среднем составил 121 г/л (±7 г/л) при исходном значении в среднем 103 г/л (±7 г/л). После 10-дневного курса лечения всем пациентам обеих групп проводились контрольное ультразвуковое исследование органов малого таза и оценка показателей крови. Для полной оценки качества жизни пациенток с АМКПП в будущем всем девушкам обеих групп назначалась поддерживающая терапия. Исследуемая группа получала поддерживающую терапию препаратом Димиа® по контрацептивной схеме в течение 3–6 мес; контрольной группе назначалась циклическая витаминотерапия на протяжении 3 мес. По окончании терапии пациентки 1-й группы отмечали значительное сокращение не только продолжительности менструации, но и уменьшение объема теряемой крови. Кроме того, данные пациентки наблюдали улучшение состояния кожи и повышение качества жизни.

Заключение. В ходе исследования отмечено значительное улучшение результатов лечения аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков, а также снижение уровня менструальной кровопотери. В соответствии с полученными результатами исследования можно констатировать, что препарат Димиа® (дроспиренон+этинилэстрадиол) эффективен не только при АМКПП, но и может быть использован в качестве профилактики и лечения развития гиперпластических процессов эндометрия у девушек-подростков.

Ключевые слова: детская гинекология, аномальные маточные кровотечения, гормональный гемостаз, пубертатный период.

Для цитирования: Сибирская Е.В., Тургунова Г.М. Опыт применения препарата Димиа® в лечении аномальных маточных кровотечений пубертатного периода. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 59–62. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190583

Original Article

Experience of using the drug Dimia® for a treatment of abnormal uterine bleeding of puberty

Elena V. Sibirskaia^{1,2}, Gulnoza M. Turgunova²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

[✉]elsibirskaia@yandex.ru

Abstract

Abnormal uterine bleeding of puberty (AUBP) is pathological bleeding from the uterine body and cervix due to functional or structural changes in the endo- and myometrium in girls aged menarche to 17 years inclusive.

Aim. Evaluation of the efficacy of using the drug Dimia® (drospirenone + ethinyl estradiol) for AUBP and improvement of treatment outcomes at uterine bleeding in female adolescents.

Materials and methods. A clinical study was conducted in Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department. The study involved 50 female adolescents aged 13–17 years (average 14.7±1.1 years) with various types of AUBP. The main group included 25 patients who received drospirenone + ethinyl estradiol (Dimia®), the control group included 25 (50%) patients who received conservative hemostatic therapy. In the main group, the drug was prescribed according to the standard regimen (1 tablet 2 times a day for 10 days).

Results. Evaluation of the therapy efficacy was carried out during the entire course of treatment, i.e. daily for 10 days. With Dimia® therapy in the main group, a decrease in a volume of blood loss was observed on the 2nd day of treatment. In 24 (99%) patients, hemostasis was achieved on the 3rd day of treatment. In 8 (30%) patients of the control group who received conservative therapy, complete hemostasis was achieved by the 10th day of treatment and the remaining patients showed anemia of varying severity due to progressive bleeding. This group of patients was subsequently transferred to hormone therapy with Dimia® along with taking anti-anemic drugs. At the end of treatment, a control blood test showed that the hemoglobin levels averaged 121 g/l (±7 g/l), while the initial levels averaged 103 g/l (±7 g/l). After a 10-day course of treatment, control pelvic ultrasound and assessment of blood parameters were performed in all patients of both groups. In order to fully assess the quality of life of patients with AUBP in the future, all girls in both groups were prescribed maintenance therapy. The main group received supporting therapy with Dimia® according to the contraceptive regimen for 3–6 months; the control group was prescribed cyclic vitamin therapy for 3 months. At the end of therapy, patients of the 1st group noted a significant reduction not only in the duration of menstruation, but also in the volume of blood lost. In addition, these patients observed an improvement in skin condition and an increase in the quality of life.

Conclusions. The study showed a significant improvement in treatment outcomes at abnormal uterine bleeding in female adolescents, as well as a decrease in menstrual blood loss. In accordance with the study results, it can be stated that the drug Dimia® (drospirenone + ethinyl estradiol) is effective not only at AUBP, but can also be used as a prevention and treatment for endometrial hyperplastic processes in female adolescents.

Key words: pediatric gynecology, abnormal uterine bleeding, hormonal hemostasis, puberty.

For citation: Sibirskaia E.V., Turgunova G.M. Experience of using the drug Dimia® for a treatment of abnormal uterine bleeding of puberty. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 59–62. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190583

Введение

Невзирая на многолетнее изучение и расширяющийся запас фармацевтических препаратов, используемых для лечения маточных кровотечений пубертатного периода, каждое новое поколение сталкивается с различными трудностями этого состояния.

Одной из важных задач современной медицины является улучшение репродуктивного здоровья женщин в молодом возрасте. На репродуктивное здоровье заметное влияние оказывает гинекологическая патология пубертатного периода, в частности, аномальные маточные кровотечения. Женщины, имевшие маточные кровотечения в пубертатном периоде, в последующем входят в группу риска по нарушению менструального цикла и генеративной функции, гормонально обусловленным заболеваниям [1–4].

По современным данным отечественных и зарубежных авторов, частота аномальных маточных кровотечений пубертатного периода (АМКПП) составляет 22,5–37% [5–7]. Учитывая тенденцию к высоким цифрам АМКПП в популяции, а также рост числа рецидивов кровотечений и склонность к затяжному течению, в практическом отношении очень важным является выбор рационального метода лечения АМКПП [1, 3, 8]. Большинство ученых делают акцент на комплексном подходе в лечении АМКПП, не только на остановке кровотечения, но и нормализации ритма менструаций [1, 3, 4, 7, 9].

В целях остановки АМКПП в настоящее время применяются различные группы препаратов.

Первым этапом лечения АМКПП является консервативная гемостатическая терапия. Хирургическая коррекция проводится исключительно при выявлении органической патологии, а именно полипа, миомы матки, узловой формы эндометриоза.

Последними данными доказана эффективность в снижении объема кровопотери при АМКПП препаратов ингибиторов фибринолиза, нестероидных противовоспалительных препаратов, комбинированных эстроген-гестагенных пероральных контрацептивных и гестагенсодержащих препаратов.

Традиционно в терапии АМКПП последовательно применяют симптоматическую консервативную гемостатическую терапию и одновременно устраняют осложнения с проведением коррекции физического и психического статуса, а также профилактикой рецидивов АМКПП [1, 10–13]. Негормональная гемостатическая терапия рекомендуется для пациенток с АМКПП, не имеющих к началу терапии пролиферативных процессов эндометрия и осложнений данной патологии. Консервативная симптоматическая терапия оказывается эффективной при соблюдении вышеперечисленных условий в 95–98% случаев [2, 4, 8, 9].

Традиционным и наиболее распространенным способом гемостаза является назначение гормональных препаратов в различных режимах и дозах [2, 3, 5, 9, 10, 14].

Лечение пациенток с АМКПП, несмотря на широкий спектр гормональных препаратов, вызывает определенные трудности в назначении этих лекарственных средств в связи с частым наличием у детей заболеваний желудочно-кишечного тракта, холециститов, дискинезии желчевыводящих путей, хронического тонзиллита. Применение высоких доз гормональных препаратов такими пациентками не всегда хорошо переносится из-за сопутствующей экстрагенитальной патологии, поэтому в детской практике целесообразно использование низких доз гормональных средств, как на этапе остановки кровотечения, так и для его профилактики [9, 4, 7, 15].

Для лечения АМКПП используется дробное назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих этинилэстрадиол в малых дозах для проведения гемостаза, в частности по 1/2 таблетки через каждые 4 ч до

полного гемостаза, с последующим снижением дозы на 1/2 таблетки в день. Суммарная гемостатическая доза этинилэстрадиола при этом колеблется от 60 до 90 мкг, что более чем в 3 раза меньше традиционно используемой дозы во взрослой гинекологии для терапии дисфункциональных маточных кровотечений. На фоне использования данной схемы не только достигается полная остановка кровотечения, но и значительно снижаются побочные эффекты [2, 5, 6, 10, 12].

По данным литературы, применение КОК наиболее эффективно и оправдано на этапе гемостаза у девочек с гиперплазией эндометрия в сочетании с гипер- и нормоэстрогемией [4, 10].

Использование гестагенов для гемостаза дискутируется в литературе достаточно давно. Одни авторы рекомендуют назначение только гестагенных препаратов во II фазу самостоятельного менструального цикла больным с АМКПП на фоне нарушений любой формы, а также пациенткам с ановуляторными кровотечениями на фоне персистенции фолликула или абсолютной гиперэстрогемии. Другие предпочитают назначать препараты с гестагенным действием только девочкам с исходной гиперэстрогемией. Как правило, выбор препарата и количества циклов его приема зависит от уровня эстрогенной насыщенности и характера сопутствующей патологии. У пациенток с высоким уровнем эстрогенов и при ановуляции в сочетании с гиперплазией эндометрия хорошо зарекомендовал себя прием гестагенов во II фазу цикла по 10-дневной схеме в течение 3–6 циклов. Гормональный метод лечения позволяет достигнуть быстрой остановки кровотечения, что дает большое преимущество по сравнению с другими препаратами.

При неэффективности гормональной терапии, рецидивирующих и приводящих к анемии кровотечениях с целью гемостаза и диагностики патологических состояний эндометрия показано проведение выскабливания слизистой полости матки под контролем гистероскопии [4].

Несмотря на широкий спектр медикаментозных методов лечения в настоящее время широко внедряются и немедикаментозные, которые отличаются инвазивностью и отсутствием побочных эффектов. В последние годы для лечения АМКПП с успехом применяются различные рефлекторные методы: лазеропунктура, электростимуляция, иглоукалывание, иглорефлексотерапия и магнитотерапия [5, 10, 14, 16].

Неотъемлемым компонентом в лечении АМКПП должен быть успешно проведенный период реабилитации, который начинается с момента восстановления ритма менструаций и завершается переходом к зрелому типу функционирования репродуктивной системы. По имеющимся литературным данным, общая продолжительность периода реабилитации колеблется от 2 до 6 мес, в течение которых устраняются этиологические факторы АМКПП, достигается нормализация функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Всем пациентам с АМКПП, независимо от проведенного лечения, с целью реабилитации рекомендуется назначать циклическую витаминотерапию, седативную терапию, ноотропные и улучшающие микроциркуляцию препараты, фитотерапию, диетотерапию.

Цель нашего исследования – оценка эффективности применения препарата Димиа® (дроспиренон + этинилэстрадиол) при АМКПП и усовершенствование результатов лечения маточных кровотечений у девочек-подростков.

Материалы и методы

Клиническое исследование проведено на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница». Обследованы 50 девочек-подростков в возрасте 13–17 лет (в среднем 14,7±1,1 года) с различными вариантами

АМКПП. Все пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу исследования составили 25 пациенток, которые получали дроспиренон + этинилэстрадиол (Димиа®), в группу контроля вошли 25 (50%) пациенток, получавших консервативную гемостатическую терапию. Исследуемой группе препарат назначался по стандартной схеме приема, по 1 таблетке 2 раза в день в течение 10 дней.

В ходе исследования изучались анамнез, характер нарушений менструального цикла. Менструальную кровопотерю оценивали при помощи графической шкалы оценки менструального кровотечения [17].

Пациентки должны были фиксировать количество используемых тампонов или прокладок, а также интенсивность пропитывания их кровью, а также заполнять оценочную шкалу на протяжении всего курса лечения, т.е. в течение 10 дней.

В начале исследования каждой пациентке обеих групп, экстренно госпитализированных в стационар с АМКПП, было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза, выполнен общий анализ крови для оценки уровня гемоглобина.

Результаты

Оценка эффективности терапии осуществлялась на протяжении всего курса лечения, т.е. ежедневно в течение 10 дней. На фоне проводимой терапии препаратом Димиа® в исследуемой группе на 2-й день лечения отмечалось уменьшение объема кровопотери. У 24 (96%) пациенток на 3-й день лечения достигался полный гемостаз.

В контрольной группе пациенток, получавших консервативную терапию, у 8 (32%) больных отмечался полный гемостаз к 10-му дню лечения, у остальных – на фоне прогрессирующего кровотечения наблюдалась анемия различной степени тяжести. Данная группа пациенток в последующем переводилась на гормональную терапию препаратом Димиа® с одновременным приемом антианемических лекарственных средств.

По окончании лечения при контрольном исследовании общего анализа крови уровень гемоглобина в среднем составил 121 г/л (± 7 г/л) при исходном значении в среднем 103 г/л (± 7 г/л). После 10-дневного курса лечения всем пациенткам обеих групп проводились контрольное ультразвуковое исследование органов малого таза и оценка показателей крови.

Для полной оценки качества жизни пациенток с АМКПП в будущем всем девушкам обеих групп назначалась поддерживающая терапия. Исследуемая группа пациенток получала поддерживающую терапию препаратом

Димиа® по контрацептивной схеме в течение 3–6 мес; контрольной группе назначалась циклическая витаминотерапия на протяжении 3 мес. По окончании терапии пациентки 1-й группы отмечали не только значительное сокращение продолжительности менструации, но и уменьшение объема теряемой крови. Кроме того, данные пациентки наблюдали улучшение состояния кожи и повышение качества жизни.

Заключение

В ходе проведенного исследования отмечено значительное улучшение результатов лечения аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков, а также снижение уровня менструальной кровопотери. В соответствии с полученными результатами можно констатировать, что препарат Димиа® (дроспиренон + этинилэстрадиол) эф-

фективен не только при АМКПП, но и может быть использован в качестве профилактики и лечения развития гиперпластических процессов эндометрия у девушек-подростков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Адамьян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В. и др. Этиология, патогенез, клиника маточных кровотечений пубертатного периода (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2011; 5: 33–7. [Adamian L.V., Bogdanova E.A., Sibirskaia E.V. et al. Etiologia, patogenez, klinika matochnykh krvotечений pubertatnogo perioda (obzor literatury). Problemy reproduksii. 2011; 5: 33–7 (in Russian).]
2. Адамьян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В. и др. Современные методы лечения маточных кровотечений пубер-

- татного периода в ургентной гинекологии (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2012; 1: 38–41.
- [Adamian L.V., Bogdanova E.A., Sibirskaia E.V. et al. Sovremennye metody lecheniia matochnykh krvotочeniі pubertatnogo perioda v urgentskoi ginekologii (obzor literatury). Problemy reproduktcii. 2012; 1: 38–41 (in Russian).]
- Bradley LD, Gueye N-A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214 (1): 31–44.
 - Shivharee SB, Bulmera JN, Innesa BA et al. Menstrual cycle distribution of uterine natural killer cells is altered in heavy menstrual bleeding. *J Reprod Immunol* 2015; 112: 88–94.
 - Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М. Кровянистые выделения из половых путей у девочек в допубертате. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014; 4: 30–34.
[Adamian L.V., Sibirskaia E.V., Bogdanova E.A., Glybina T.M. Krovianistyie vydeleniia iz polovykh putei u devochek v dopubertate. Reproductivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2014; 4: 30–34 (in Russian).]
 - Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Богданова Е.А., Смал' Т.А. Диагностический поиск при появлении кровянистых выделений из половых путей у девочек в допубертатном периоде. Педиатрия. 2015; 5: 63–5.
[Sibirskaia E.V., Adamian L.V., Bogdanova E.A., Smal' T.A. Diagnosticheskiі poisk pri poavlenii krovianistykh vydelenii iz polovykh putei u devochek v dopubertatnom periode. Pediatriia. 2015; 5: 63–5 (in Russian).]
 - Huguelet PS, Buysers EM, Lange-Liss JH, Scott SM. Treatment of acute abnormal uterine bleeding in adolescents: what are providers doing in various specialties? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29: 286–91.
 - Сибирский В.К., Степанов В.Г. Управление знаниями и человеческий капитал в эпоху инноваций: монография. М.: ЧОУВО «МУ им. С.Ю. Витте», 2014.
[Sibirskii V.K., Stepanov V.G. Knowledge management and human capital in the age of innovation: Monograph. Moscow: ChOUVO "MU im. S.Iu. Vitte", 2014 (in Russian).]
 - Сибирская Е.В. и др. Диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений пубертатного периода. Федеральные клинические рекомендации. М., 2014.
[Sibirskaia E.V. et al. Diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding puberty. Federal clinical guidelines. Moscow, 2014 (in Russian).]
 - Кулаков В.И., Богданова Е.А. Руководство по гинекологии детей и подростков. М.: Триад-Х, 2005.
[Kulakov V.I., Bogdanova E.A. Guide to gynecology of children and adolescents. Moscow: Triada-Kh, 2005 (in Russian).]
 - Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Тарбая Н.О., Моксякова Е.Г. Эндометриоз у девочек пубертатного периода. Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016; 3: 78–80.
[Adamian L.V., Sibirskaia E.V., Tarbaia N.O., Moksiakova E.G. Endometrioz u devochek pubertatnogo perioda. Ros. vestn. detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2016; 3: 78–80 (in Russian).]
 - Holland-Hall C. Heavy menstrual bleeding in adolescents: Normal variant or a bleeding disorder? [Electronic resource]. *Contemporary OB/GYN*, 2013. URL: <http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/contemporary-obgyn/news/userdefinedtags/menstruation/heavy-menstrual-bleeding-adolescents>
 - Pecchioli Y, Oyewumi L, Allen LM, Kives S. The Utility of Routine Ultrasound in the Diagnosis and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 1–4.
 - Zia A, Rajpurkar M. Challenges of diagnosing and managing the adolescent with heavy menstrual bleeding. *Thromb Res* 2016; 143: 91–100.
 - Геворгян А.П., Сибирская Е.В. Первичная дисменорея с позиции сегодняшнего дня. Проблемы репродукции. 2018; 24 (6): 32–8. DOI: 10.17116/repro20182406132
[Gevorgian A.P., Sibirskaia E.V. Pervichnaia dismenoreia – faktory, vliiaiuschie na nee, ili Pervichnaia dismenoreia s pozitsii segodniashnego dnia. Problemy reproduktcii. 2018; 24 (6): 32–8. DOI: 10.17116/repro20182406132 (in Russian).]
 - Whitaker L, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 34: 54–65.
 - Wyatt KM, Dimmock PW, Walker TJ, O'Brien PM. Determination of total menstrual blood loss. *Fertil Steril* 2001; 76 (1): 125–31.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сибирская Елена Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. гинекологическим отделением ГБУЗ МДГКБ, гл. внештатный гинеколог детского и подросткового возраста г. Москвы.
E-mail: elsibirskaia@yandex.ru

Тургунова Гульноза Мурадждоновна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог ГБУЗ МДГКБ

Elena V. Sibirskaia – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Morozov Children's City Clinical Hospital. E-mail: elsibirskaia@yandex.ru

Guлноза M. Turgunova – Cand. Sci. (Med.), Morozov Children's City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Воспалительные заболевания органов малого таза: состояние проблемы

Р.Э. Кузнецов^{✉1,2}, Д.В. Скрипченко¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]r.e.kuznetsov@yandex.ru

Аннотация

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) составляют не менее 60% в структуре гинекологической заболеваемости. Актуальность проблемы индивидуализированного ведения больных с ВЗОМТ обусловлена не только существенными экономическими затратами, связанными с обследованием и лечением больных, но и высокой частотой осложнений, таких как бесплодие, эктопическая беременность, синдром хронических тазовых болей, генерализация воспалительного процесса вплоть до развития сепсиса. Современные особенности клинического течения заболевания обуславливают сложность своевременной диагностики ВЗОМТ. В статье представлен анализ литературы, посвященной факторам риска, особенностям клиники, диагностики и лечения ВЗОМТ.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, осложнения, принципы терапии.

Для цитирования: Кузнецов Р.Э., Скрипченко Д.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: состояние проблемы. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 63–67. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190565

Review

A modern overview on the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory diseases

Roman E. Kuznetsov^{✉1,2}, Dariia V. Skripchenko¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

[✉]r.e.kuznetsov@yandex.ru

Abstract

Pelvic inflammatory diseases (PID) is the most common nosology in the structure of gynecological morbidity. The urgency of the problem is due not only to high economic costs associated with the examination and treatment, but also to a high incidence of complications such as infertility, ectopic pregnancy, chronic pelvic pain, generalization of the inflammatory process until the development of sepsis. Modern features of clinical presentation makes it difficult to diagnose PID in time. The article presents a literature review of risk factors, clinical features, diagnosis and treatment of PID.

Key words: pelvic inflammatory diseases, complications, principles of therapy.

For citation: Kuznetsov R.E., Skripchenko D.V. A modern overview on the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory diseases. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 63–67. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190565

Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают одно из первых мест в структуре гинекологических заболеваний; в 60% наблюдений являются поводом к обращению за амбулаторной помощью, а в 30% служат причиной госпитализации [1]. Высокая распространенность ВЗОМТ среди молодых женщин делает проблему актуальной не только с экономической, но и медико-социальной точки зрения. В странах Европы среди женщин с верифицированным диагнозом ВЗОМТ не менее 75% моложе 25 лет с нереализованной репродуктивной функцией, при этом острые формы чаще наблюдаются среди пациенток 20–24 лет, а хронические – у женщин 25–34 лет [2]. По мнению большинства авторов, высокая распространенность воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы обусловлена миграционными процессами населения, ранним сексуальным дебютом, а также низкой информированностью населения о методах предохранения от инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [3]. Доказано, что ВЗОМТ нередко приводят к трубно-перитонеальному бесплодию (40%), эктопической беременности (3%), синдрому привычной потери плода (45%), повышению риска развития фетопатии, формированию синдрома хронической тазовой боли (12–24%) [4].

Не вызывает сомнения негативное влияние воспаления в органах репродуктивной системы на фертильность, течение и исходы беременности и родов у молодых женщин. Так, по данным S. Ozdemirci и соавт. [5], у беременных с ВЗОМТ и дисбиозом вульвовагинального тракта риск самопроизвольного прерывания беременности в I–II триместрах воз-

растает в 13 раз, преждевременных родов – в 6 раз, преждевременного излития околоплодных вод – в 7–9 раз, хориоамнионита – в 3 раза по сравнению с данными у здоровых женщин. На основании ретроспективного анализа [6] установлено, что риск внематочной беременности увеличивается в 1,5 раза у женщин с ВЗОМТ в анамнезе.

Вопрос о факторах риска ВЗОМТ в настоящее время один из наиболее дискуссионных, что связано с развитием базы доказательной медицины, оптимизацией и унификацией схем антибактериальной терапии, усовершенствованием методов неинвазивной и инвазивной диагностики ВЗОМТ. По данным большинства исследователей, значимыми факторами риска в развитии ВЗОМТ являются: большое число половых партнеров, молодой возраст, применение внутриматочных контрацептивов (ВМК), низкий социальный статус, а также наличие экстрагенитальных заболеваний, в структуре которых преобладают заболевания желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, сахарный диабет и хроническая анемия [2, 7]. Проведение инвазивных вмешательств на органах малого таза и брюшной полости, в том числе в рамках протоколов вспомогательных репродуктивных технологий, рассматривается в качестве дополнительного фактора, способствующего активации условно-патогенной флоры с клинической манифестацией острого воспаления [8]. Описаны также случаи формирования гидро- и пиосальпинкса у девочек, имеющих в анамнезе хирургические вмешательства по поводу острого аппендицита, кишечной непроходимости, заболеваний мочевыделительной системы [9].

По данным З.Б. Хаятовой и соавт., в течение последних лет в Российской Федерации отмечен рост деструктивных

форм воспаления, что, по-видимому, обусловлено дефектами ранней диагностики ВЗОМТ [10]. Несвоевременной постановке диагноза способствуют и такие факторы, как поздняя обращаемость, самолечение, субклиническое течение и атипичная клиническая картина ВЗОМТ [11].

Данные, касающиеся современных особенностей клинической картины заболевания, информативности и специфичности лабораторных и инструментальных маркеров повышенного риска развития осложненных форм, а также необходимости применения и объемов хирургических вмешательств при ВЗОМТ, противоречивы. Ориентировать только на размеры воспалительных образований, с нашей точки зрения, спорны. Однако J. Dewitt и соавт. полагают что пациенты с размером tuboовариального образования 8 см и более, как правило, нуждаются в оперативном лечении [12]. Согласно исследованию T. Kinau и соавт. наиболее часто осложненные формы ВЗОМТ, требующие хирургического вмешательства, наблюдаются у женщин позднего репродуктивного периода, имеющих высокий паритет или неоднократные внутриматочные вмешательства в анамнезе [13]. В этой же группе женщин чаще отмечается резистентность к эмпирической антибактериальной терапии.

V. Karustian и соавт. обращают внимание на наличие и длительное использование ВМК как факторов, достоверно увеличивающих вероятность хирургического вмешательства, однако не согласны с тем, что размеры абсцесса и уровень лейкоцитоза следует рассматривать в качестве значимых прогностических факторов неизбежного оперативного лечения [14]. В отличие от данной работы метаанализ 22 научных исследований, проведенный T. Straub и соавт., показал, что риск развития ВЗОМТ на фоне ВМК низкий и составляет менее 1%. Более того, доказано, что развитие ВЗОМТ на фоне ВМК не является абсолютным показателем к его удалению [15].

K. Güngördük и соавт. [16] отмечают, что уровень С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ выше у пациенток, которым в последующем потребовалось хирургическое лечение. В клинических наблюдениях пациентов с осложненными формами ВЗОМТ С. Куо и соавт. [17] установили, что уровень СРБ, превышающий 8,0 мг/л, является важным прогностическим критерием высокой вероятности хирургического вмешательства. Согласно исследованию T. Paterelli и соавт. уровень СРБ и Д-димера положительно коррелирует с тяжестью заболевания [18]. Напротив, K. Кагаса и соавт. на основании результатов собственных исследований утверждают, что никакие из параметров, включая возраст, паритет, размеры образования, уровень СРБ, прокальцитонина или СОЭ, не являлись достоверными в прогнозировании осложненного течения tuboовариальных образований и необходимости оперативного лечения для достижения полной реконвалесценции [19].

Таким образом, изучение прогностической ценности основных (клинических) и дополнительных (лабораторных) критериев ВЗОМТ по-прежнему актуально и требует подтверждения с позиций доказательной медицины.

В настоящее время установлено, что большинство ВЗОМТ имеет полимикробную этиологию [20]. По данным M. Revzin и соавт., среди всех случаев в 30–40% наблюдений ВЗОМТ вызваны микст-инфекцией [21]. Принято считать, что инициирующим фактором развития воспаления являются хламидийная (30–37%) и гонококковая (40–50%) инфекции, которые более чем в 1/2 случаев имеют латентное или атипичное течение [22]. В то же время при осложненных формах воспаления отмечено снижение роли ИППП, и при обследовании группы пациентов с tuboовариальными абсцессами лишь у 12 и 14% соответственно выявлены *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*, а наиболее часто выявляемыми микроорганизмами оказались *Escherichia coli* и *Bacteroides* spp. [12].

В ряде других исследований подчеркивается, что ведущим этиологическим фактором гнойных воспалительных заболеваний придатков матки выступают бактерии рода *Staphylococcus* (53–56%) и *Streptococcus* (33%), условно-патогенная микрофлора, в том числе и ассоциированная с бактериальным вагинозом – *Gardnerella vaginalis*, *E. coli*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* (10–15%), анаэробы (18%), наиболее распространенные – *Peptostreptococcus* и *Clostridium* (17%), смешанная аэробная и анаэробная микрофлора (26%). В современных исследованиях вызывает дискуссии вопрос о роли *Mycoplasma genitalium* в развитии воспаления репродуктивных органов [20, 23, 24].

Особую диагностическую сложность создают недооцененные или трудно верифицируемые этиологические факторы, представленные сочетанием микробно-протозойно-вирусной инфекции. Согласно A. Nunayan и соавт. [25] у 30% молодых пациенток с осложненными формами ВЗОМТ идентифицируется сочетание микоплазменной, уреоплазменной инфекции с вирусом простого герпеса 1 и 2-го типа, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр и вирусом папилломы человека. Значительно реже определяются микобактерии туберкулеза и актиномицеты [20]. Генитальный туберкулез занимает первое место в структуре внелегочных форм туберкулеза, но прижизненно туберкулез маточных труб диагностируется лишь в 6,5% случаев, в 20% – посмертно [26]. Наряду с этим в литературе описаны наблюдения верифицированного абдоминального актиномикоза с развитием сепсиса на фоне длительного ношения ВМК или переноса эмбриона в рамках программы экстракорпорального оплодотворения [8]. За последние годы увеличилось число ВЗОМТ у ВИЧ-инфицированных больных. Отличительной особенностью таких ВЗОМТ является ассоциация вируса со смешанной аэробно-анаэробной флорой [27].

Клиническое течение ВЗОМТ за последние годы несколько изменилось и характеризуется редкой встречаемостью классических форм, латентным течением в острую фазу воспалительного процесса, преобладанием хронических форм, а также первично-хроническими формами и стойким рецидивирующим течением [4, 28]. Для ВЗОМТ выделяют два клинико-патогенетических варианта течения воспалительного процесса, клинические особенности которых зависят от доминирующего этиологического фактора. Первый вариант, чаще встречающийся при идентификации грамположительной флоры, характеризуется острым началом, выраженным болевым синдромом, общей интоксикацией. Для второго варианта более типично медленное развитие воспалительной реакции, сопровождающейся длительными тянущими болями внизу живота с признаками поражения нервной и эндокринной системы [2]. В клинике для постановки диагноза ВЗОМТ используется низкий диагностический порог ввиду распространенности латентно протекающих и подострых форм воспаления. Основные симптомы: боли разной интенсивности в нижних отделах живота, диспареуния, мено- и метроррагии, дизурия, лихорадка, гнойные выделения из половых путей или боли в правом подреберье, как манифестация синдрома Фитц-Хью–Куртиса. Бесплодие, привычное невынашивание беременности являются одновременно жалобой и осложнением ВЗОМТ. В структурной статистике женского бесплодия частота трубного фактора составляет 30–74%, перитонеального – 9,2–34% [1, 2, 26].

В рамках диагностического поиска, если принимать во внимание исключительно клинические данные, вероятность топической и нозологической ошибки превышает 20%. В связи с этим для достоверной верификации диагноза ВЗОМТ и определения степени тяжести заболевания используют дополнительные методы инструментальной и лабораторной диагностики.

Ультразвуковое исследование является основным скрининговым методом инструментального обследования

больных с ВЗОМТ, что обусловлено его высокой чувствительностью (98,6%) и специфичностью (93%), относительно дешевой и неинвазивностью. Однако при стертой клинической картине и неспецифической симптоматике диагностические возможности ультразвукового исследования могут быть ограничены. В таких случаях для верификации диагноза целесообразно применять компьютерную томографию (КТ), в том числе с контрастированием, и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Наиболее характерные КТ- и МРТ-признаки ВЗОМТ – утолщение крестцово-маточных связок, исчезновение фасциальных перегородок, визуализация свободной жидкости в позадиматочном пространстве, размытость контуров матки, инфильтрация тазовой клетчатки или ее отек, реактивный лимфаденит, наличие воспалительного экссудата в брюшной полости [20]. Чувствительность данных неинвазивных методов исследования в диагностике осложненных форм ВЗОМТ составляет 95%, специфичность – 89% [29].

Лапароскопия предоставляет возможность непосредственной визуализации маточных труб и «золотой стандарт» диагностики ВЗОМТ, однако она не является оптимальной диагностической процедурой ввиду инвазивности [21].

Бесспорным подтверждением наличия воспалительного процесса является клино-морфологическое исследование, при котором в слизистой маточных труб обнаруживаются гнойные васкулиты, миграция нейтрофилов в собственную пластинку, а также очаги изъязвлений эпителия, прикрытых гнойно-фибринозным экссудатом и формированием грануляционной ткани в дне очага. В 67,4% наблюдений воспаление поражает мышечную оболочку трубы и мезосальпинкс. При гнойных процессах в эпителии маточных труб наряду с деструктивными выявляются и пролиферативные процессы, вплоть до аденоматозной гиперплазии. При электронно-микроскопическом исследовании маточных труб, подверженных воспалению, выявляется выраженное повреждение миоцитов мышечной оболочки маточных труб. Также обращают на себя внимание выраженный цитоплазматический отек, расположение сократительных филаментов в виде разрозненных, рыхлых пучков, повреждения эндоплазматического ретикула, митохондрий. Обзорное исследование ультраструктуры маточных труб при воспалении обнаруживает выраженную инфильтрацию базофильными лейкоцитами как с признаками дегрануляции, так и сохраненных [30].

Современный технологический прогресс в электронной микроскопии позволил идентифицировать новый тип клеток – телоциты, представленные в полостных и паренхиматозных органах, включая репродуктивную систему. Морфологически телоциты представляют собой особый тип стромальных клеток небольшого размера с характерными отростками – телоподиями, включающими в себя тонкие сегменты (подомеры) и расширенные сегменты (подомы) [31]. В маточных трубах телоциты располагаются в мышечном слое и собственной пластинке, формируя трехмерную сеть между гладкомышечными, нервными клетками и кровеносными сосудами. Тесная взаимосвязь между клетками гладкой мускулатуры и телоцитами позволяет предположить участие телоцитов в сократительной активности маточных труб. Аналогично с телоцитами, локализованными в матке, телоциты маточных труб имеют на своей поверхности рецепторы к эстрогену и прогестерону (ER- α и PR-A), что также предполагает участие телоцитов в перистальтике маточных труб, в зависимости от изменений уровней эстрогенов (усиление сокращений) и прогестерона (ослабление сократительной активности) [32]. Выдвинуты гипотезы о возможном участии телоцитов в местной иммунорегуляции при воспалении. В литературе имеются сообщения о том, что телоциты участвуют в поддержании местного гомеостаза, процессе ангиогене-

за, восстановления и регенерации тканей, нейротрансмиссии. По данным ряда авторов, ультраструктурные повреждения и уменьшение числа телоцитов и их отростков в ткани маточных труб, мио- и эндометрия могут служить одной из причин развития иммуноопосредованного бесплодия [32]. J. Yang и соавт. [33] в экспериментальной модели острого сальпингита на крысах идентифицировали наличие ультраструктурных повреждений телоцитов и телоподий. Установлено, что на фоне воспалительной реакции в тканях маточных труб телоциты утрачивали свою интерстициальную трехмерную сеть, связанную гомо- и гетероцеллюлярными контактами между телоцитами и соседними клетками. A. Enciu и соавт. [34] выяснено, что в условиях оксидативного стресса, сопровождающего воспаление, не формируются новые телоподии. При оксидативном стрессе вновь образовавшиеся клеточные отростки укорочены на 25% по сравнению с телоцитами в здоровых тканях. Длина пути миграции телоподов уменьшилась на 30–40% в условиях оксидативного стресса. Однако на сегодняшний день в литературных источниках отсутствуют сведения о конкретных численных и морфологических изменениях телоцитов в тканях человека при развитии воспалительного процесса. Дальнейшие исследования в этой области нуждаются в более подробной доказательной базе [33]. Знания об ультраструктурных и функциональных изменениях телоцитов под влиянием воспаления позволят внести вклад в оценку течения и прогноза пациенток с ВЗОМТ.

Следует отметить, что на сегодняшний день нет единого мнения касательно ведения пациенток с ВЗОМТ с учетом отдаленных результатов и процента осложнений. Имеющиеся лечебно-диагностические алгоритмы недостаточно совершенны и требуют коррекции. Первая линия терапии ВЗОМТ остается эмпирической, несмотря на значительные позитивные изменения в микробиологической диагностике за последние 20–25 лет [4, 26]. По мнению большинства исследователей, лечение ВЗОМТ следует начинать с антибактериальной терапии. Максимальное покрытие спектра возможных возбудителей при подборе эмпирической терапии повышает шансы на успешное излечение и предотвращение развития бесплодия трубно-перитонеального генеза [2, 4, 7, 26]. При этом назначение антибактериальной терапии на основании результатов посева на флору только из цервикального канала, уретры и влагалища только в 30% наблюдений является эффективным ввиду значительных различий между микробиотой полости малого таза, где она представлена преимущественно грамположительными кокками или энтерококками, в то время как в цервикальном канале в основном – лактобактериями или анаэробами, ассоциированными с бактериальным вагинозом [28]. В исследовании J. DeWitt и соавт., проведенном с участием 135 пациенток с тубоовариальными абсцессами, показано, что наиболее эффективной лечебной комбинацией антибиотиков было сочетание цефокситина и доксициклина, в 91% случаев пациентки адекватно отвечали на данную комбинацию в сравнении с сочетанием цiproфлоксацина и метронидазола или гентамицина с клиндамицином [12]. В Российских практических рекомендациях по применению антибактериальных препаратов в амбулаторной практике в состав основной терапии ВЗОМТ включены амоксициллин/клавуланат в сочетании с доксициклином в течение 14 дней. В качестве альтернативных схем могут быть рассмотрены сочетание амоксицикла с джозамицином, а также доксициклина с цiproфлоксацином и метронидазолом, офлоксацина с метронидазолом, левофлоксацина или моксифлоксацина в качестве монотерапии [2]. Согласно другим исследованиям в настоящее время не рекомендуются пенициллины (короткого и пролонгированного действия) и тетрациклины, включая доксициклин, из-за низкой активности и высо-

кой (более 70%) резистентности *N. gonorrhoeae*. По зарубежным данным, быстро нарастает резистентность к ципрофлоксацину [2, 24]. Наиболее высокой антигонококковой активностью обладают цефалоспорины III поколения – цефтриаксон и макролид – азитромицин [35]. В условиях стационара могут быть использованы ступенчатые схемы лечения, в том числе и с применением азитромицина, когда препарат вначале назначается внутривенно, с последующим переходом на пероральный прием. Эффективность деэскалационной терапии подтверждена в ряде клинических исследований [11, 24].

На хирургическую тактику ведения пациенток с ВЗОМТ влияют возраст, реализация репродуктивной функции, тяжесть течения воспалительного процесса, наличие осложнений в виде диффузного или разлитого перитонита, а также сепсиса. Традиционно для большинства женщин с тубоовариальными абсцессами применялась агрессивная хирургическая тактика с тотальной лапаротомической гистерэктомией и двухсторонней сальпингоовариоэктомией. Хотя при таком подходе эффективность лечения довольно высокая, она также ассоциирована с большим количеством ранних и поздних (бесплодие, спаечная болезнь, постовариоэктомический синдромом и пр.) хирургических осложнений. С появлением высокоэффективных антибактериальных препаратов стало возможно проведение органосохраняющих вмешательств, позволяющих сохранить функцию яичников даже в случае разрыва абсцесса. Лапароскопическая санация является более предпочтительной, чем лапаротомия, так как позволяет быстрее купировать воспалительный процесс в придатках, способствует снижению интоксикации организма, нормализации лабораторных показателей и эхографической картины, более быстрой нормализации температуры тела, сокращает длительность стационарного лечения, уменьшает частоту раневых инфекций [11, 36]. По данным А.В. Чаунина, у молодых пациенток рационально проведение органосохраняющей санационной лапароскопии через 4–5 дней от начала антибактериальной терапии по мере стихания остроты воспалительного процесса [7]. В крупном систематическом обзоре, включающем 22 исследования, посвященные реконструктивной пластике маточных труб, сообщается, что самопроизвольная беременность наступила у 27% пациенток в течение 24 мес от момента операции, у 25% она закончилась живорождением, однако частота внематочной беременности составила 10% в данной группе пациенток, что в 10 раз превышает общепопуляционный риск [37].

Заключение

Принимая во внимание все изложенное, проблема ВЗОМТ не только не теряет своей актуальности, но и требует детального изучения с учетом современных представлений об этиологии, патогенезе, клинико-патоморфологической картине, диагностических и лечебных методах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Акушерство и гинекология. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. Изд. 4-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Obstetrics and gynecology. Ed. by V.N.Serov, G.T.Sukhikh. Ed. 4th, rev. and ext., Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
2. Ross J, Judlin P, Jensen J. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease, International Union against sexually transmitted infections. Int J STD AIDS 2014; 25: 1–7.
3. Голчук Е.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза. Здоровье женщины. 2015; 8: 159. [Gorchuk E.N. Vospalitel'nye zabolovaniya organov malogo taza. Zdorov'e zhenshchiny. 2015; 8: 159 (in Russian).]
4. Уткин Е.В., Кулавский В.А. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Utkin E.V., Kulavskiy V.A. Inflammatory diseases of the pelvic organs in women. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).]
5. Ozdemirci S, Demirdag E, Kasapoglu T et al. Obstetric outcome of second trimester antenatal bleeding. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 4: 1–5.
6. Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д. и др. Инфекционная патология влагалища и шейки матки у женщин со спонтанными преждевременными родами. Урал. мед. журн. 2017; 1: 62–4. [Dolgushina V.F., Shishkova Yu.S., Grafova E.D. et al. Infektsionnaya patologiya vlagalishcha i sheiki matki u zhenshchin so spontannymi prezhdevremennymi rodami. Ural. med. zhurn. 2017; 1: 62–4 (in Russian).]
7. Чаунин А.В. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки у женщин репродуктивного возраста: диагностика, современные принципы лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2010; с. 19–22. [Chaunin A.V. Gnoynye vospalitel'nye zabolovaniya pridatkov matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: diagnostika, sovremennyye printsipy lecheniya. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Omsk, 2010; p. 19–22 (in Russian).]
8. Asemota OA, Girda E, Duenas O et al. Actinomycosis pelvic abscess after in vitro fertilization. Fertil Steril 2013; 100 (2): 408–11.
9. Moraloğlu S, Ozen IO, Demiroğullari B, Başaklar AC. Pyosalpinx and hydrosalpinx in virginal adolescents: report of two cases. West Indian Med J 2013; 62 (3): 257–9.
10. Хаятова З.Б., Пекарев О.Г. Проблема воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста. Journal of Siberian Medical Sciences. 2011; 4: 3–10. [Khaitova Z.B., Pekarev O.G. Problema vospalitel'nykh zabolovaniy organov malogo taza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Journal of Siberian Medical Sciences. 2011; 4: 3–10 (in Russian).]
11. Bugg CW, Taira T. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis And Treatment In The Emergency Department. Emerg Med Pract 2016; 18: 1–24.
12. Dewitt J, Reining A, Allsworth JE, Peipert JF. Tuboovarian abscesses: is size associated with duration of hospitalization & complications? Obstet Gynecol Int 2010; p. 1–5.
13. Kinay T, Unlubilgin E, Cirik DA et al. The value of ultrasonographic tubo-ovarian abscess morphology in predicting whether patients will require surgical treatment. Int J Gynecol Obs 2016; 135 (1): 77–81.
14. Kapustian V, Namazov A, Yaakov O et al. Is intrauterine device a risk factor for failure of conservative management in patients with tubo-ovarian abscess? An observational retrospective study. Arch Gynecol Obs 2018; 297 (5): 1201–4.
15. Straub T, Reynaud M, Yaron M. Intrauterine device and pelvic inflammatory disease: Myth or reality? Gynecol Obstet Fertil Senol 2018; 46 (4): 414–8.
16. Güngördük K, Guzel E, Ascioglu O et al. Experience of tubo-ovarian abscess in western Turkey. Int J Gynecol Obstet 2014; 124 (1): 45–50.
17. Kuo CF, Tsai SY, Liu TC et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with tubo-ovarian abscess at a tertiary care hospital in Northern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2012; 45 (1): 58–64.
18. Patrelli TS, Franchi L, Gizzo S et al. Can the impact of pelvic inflammatory disease on fertility be prevented? Epidemiology, clinical features and surgical treatment: evolution over 8 years. J Reprod Med 2013, 58 (9–10): 425–33.
19. Karaca K, Ozkaya E, Kurek Eken M et al. Serum procalcitonin levels together with clinical features and inflammatory markers in women with tubo-ovarian abscess for discriminating requirements for surgery for full recovery. J Obstet Gynaecol 2018; 38 (6): 818–21.
20. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. Акушерство и гинекология. 2017; 6: 151–8. [Dikke G.B. Polimikrobnye assotsiatsii v etiologii vospalitel'nykh zabolovaniy polovykh organov u zhenshchin. Akusherstvo i ginekologiya. 2017; 6: 151–8 (in Russian).]
21. Revzin MV, Mathur M, Dave HB et al. Pelvic Inflammatory Disease: Multimodality Imaging Approach with Clinical-Pathologic Correlation. RadioGraphics 2016; 36 (5): 1579–96.
22. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ et al. Background review for the "2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections". Int J STD AIDS 2015; 86: 91–8.
23. Oakshott P, Aghaizu A, Hay P et al. Is Mycoplasma genitalium in women the "New Chlamydia"? A community-based prospective cohort study. Clin Infect Dis 2010; 51: 1160–6.
24. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. N Engl J Med 2015; 372: 2039–48.
25. Hunanyan AR, Sidorova IS, Kogan EA. The role of the combination of HPV infection and chronic endometritis in the pathogenesis of endometrial cancer. StatusPraesens 2012; 3: 23–6.
26. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Gynecology. National leadership. Ed. by G.M.Savelieva, G.T.Sukhikh, V.N.Serov. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
27. Войновский Е.А., Гафуров Ю.Т., Евсюков О.А. и др. Воспалительные заболевания органов малого таза у ВИЧ-инфицированных больных. Мед. вестник МВД. 2014; 1: 44–8.

- [Voinovskii E.A., Gafurov Iu.T., Evsiukov O.A. et al. Vospalitel'nye zabolovaniia organov malogo taza u VICH-infitsirovannykh bol'nykh. Med. vestnik MVD. 2014; 1: 44–8 (in Russian).]
28. Wang Y, Zhang Y, Zhang Q, Chen H. Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease. *Med Microbiol* 2018; 67 (10): 1519–26.
 29. Czeyda-Pommersheim F, Kalb B, Costello J et al. MRI in pelvic inflammatory disease: a pictorial review. *Abdominal Radiol* 2016; 42 (3): 935–50.
 30. Подзолкова Н.М. Патогенез, диагностика и лечение гнойных воспалительных заболеваний придатков матки. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993; с. 110–6. [Podzolokova N.M. Patogenez, diagnostika i lechenie gnoinykh vospalitel'nykh zabolovaniy pridatkov matki. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 1993; p. 110–6 (in Russian).]
 31. Janas P, Kucybata I, Padon-Pokracka M, Huras H. Telocytes in female reproductive system: An overview of up-to-date knowledge. *Adv Clin Exp Med* 2018; 27: 559–65.
 32. Varga I, Urban L, Kajanova M, Polak S. Functional histology and possible clinical significance of recently discovered telocytes inside the female reproductive system. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294: 417–22.
 33. Yang J, Chi C, Liu Z et al. Ultrastructure damage of oviduct telocytes in rat model of acute salpingitis. *J Cell Mol Med* 2015; 19 (7): 1720–8.
 34. Enciu AM, Popescu LM. Telopodes of telocytes are influenced in vitro by redox conditions and ageing. *Mol Cell Biochem* 2015; 410 (1–2): 165–74.
 35. Duarte R, Fuhrich D, Ross J. A review of antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 272–7.
 36. Chappell CA, Wiesenfeld HC. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Severe Pelvic Inflammatory Disease and Tuboovarian Abscess. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55 (4): 893–903.
 37. Chu J, Harb HM, Gallos ID et al. Salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx: a systematic review and meta-analysis. *Human Rep* 2015; 30 (8): 1882–95.
 38. Lee MH, Moon MH, Sung CK et al. CT findings of acute pelvic inflammatory disease. *Abdom Imag* 2014; 39 (6): 1350–5.
 39. Levenson RB, Camacho MA, Horn E et al. Eliminating routine oral contrast use for CT in the emergency department: impact on patient throughput and diagnosis. *Emerg Radiol* 2012; 19 (6): 513–7.
 40. Sam JW, Jacobs JE, Birnbaum BA. Spectrum of CT findings in acute pyogenic pelvic inflammatory disease. *RadioGraphics* 2002; 22 (6): 1327–34.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кузнецов Роман Эдуардович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. 23-м гинекологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: r.e.kuznetsov@yandex.ru

Скрипченко Дария Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dariaspring@yandex.ru

Roman E. Kuznetsov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. E-mail: r.e.kuznetsov@yandex.ru

Daria V. Skripchenko – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dariaspring@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Патологические выделения из половых путей: международные стандарты оказания медицинской помощи

Е.И. Боровкова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
 katanikitina@mail.ru**Аннотация**

В статье приведены актуальные классификации физиологических и патологических выделений из половых путей, представлена таблица-опросник для уточнения возможных факторов, спровоцировавших появление жалоб. Согласно международным протоколам и российским рекомендациям изложены методы диагностики и терапии урогенитального хламидиоза, трихомониаза, бактериального вагиноза и кандидозной инфекции.

Ключевые слова: бели, урогенитальный хламидиоз, бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, трихомониаз.

Для цитирования: Боровкова Е.И. Патологические выделения из половых путей: международные стандарты оказания медицинской помощи. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 68–72. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190476

Lecture

Pathological vaginal discharge: international healthcare standards

Ekaterina I. Borovkova Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
 katanikitina@mail.ru**Abstract**

The article presents modern classifications of physiological and pathological vaginal discharge as well as a questionnaire table for clarification of various factors that resulted in symptoms onset. Diagnostic and treatment methods for urogenital chlamydia, trichomoniasis, bacterial vaginosis, and candida infections are presented according to international protocols and Russian guidelines.

Key words: leukorrhoea, urogenital chlamydia, bacterial vaginosis, candida vulvovaginitis, trichomoniasis.

For citation: Borovkova E.I. Pathological vaginal discharge: international healthcare standards. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 68–72. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190476

Одной из основных причин обращения женщин к гинекологу являются жалобы на аномальные выделения из половых путей. Причиной этому могут быть патологические (инфекционные, неинфекционные) и физиологические состояния (табл. 1) [1].

Чаще всего в практике врачи сталкиваются именно с инфекционными причинами, связанными с бактериальным вагинозом (БВ), аэробным вагинитом (АВ), кандидозной инфекцией и инфекциями, передаваемыми половым путем (хламидиоз, трихомониаз, гонорея) [1].

Периодическими выделениями, сочетающимися со жжением в области вульвы, могут проявляться психосексуальные расстройства, однако данный диагноз может быть поставлен только после исключения других причин. Всегда при распространении жалобы на область вульвы необходимо исключать возможную заинтересованность смежных органов: кожи, мышц тазового дна, мочевого пузыря, позвоночника. Для уточнения характера и специфики жалоб важно изначально крайне подробно собрать анамнез заболевания (табл. 2) [1, 2].

После сбора анамнеза проводится осмотр, который в ряде случаев позволяет поставить предварительный диагноз. Точность клинического диагноза зависит от наличия специфических признаков заболевания (табл. 3, 4) [1, 3].

Урогенитальный хламидиоз

Термин «урогенитальный хламидиоз» обозначает группу заболеваний и симптомов, вызываемых облигатным внутриклеточным микроорганизмом *Chlamydia trachomatis*. Частота хламидийной инфекции в популяции достигает 8–15%, ежегодно в мире регистрируется около 90 млн новых случаев. Источником инфекции является человек, болеющий острой или хронической формой с манифестным или бессимптомным течением. Возбудитель урогенитального хламидиоза обитает в эпителии мочеполовых органов, поэтому основным путем передачи инфекции является половой [2, 4].

В 50–70% случаев урогенитальный хламидиоз протекает мало- или асимптомно. Клинические проявления урогенитального хламидиоза:

Таблица 1. Классификация причин обильных белей
Table 1. Classification of plethoric leucorrhoea causes

Физиологические	Эстрогензависимые (пубертатный период, беременность, прием комбинированных оральных контрацептивов)
	Связанные с менструальным циклом (овуляторные, предменструальные)
	Связанные с половой активностью
Патологические (инфекционные)	Не передаваемые половым путем (кандидоз, БВ, АВ)
	Передаваемые половым путем (трихомониаз, хламидиоз, гонорея)
Неинфекционные	Инородное тело
	Опухолевый процесс любой локализации
	Атрофический вагинит
	Эктопия шейки матки или полип цервикального канала
	Аллергические реакции
	Мочевые и ректальные фистулы

Фактор	Характеристика
Демографические данные	Возраст, образ жизни (сидячий, активный), занятия спортом (велосипед, конный спорт, бег)
Длительность заболевания	Недели, месяцы, годы
Хронология	Начало, факторы, провоцирующие выраженность в настоящее время
Область боли	Локализована или генерализована
Описание боли	Горение, жжение, раздражение. Спонтанная или спровоцированная. Постоянная или временная
Выраженность	От 0 до 10 баллов
Факторы, ухудшающие или облегчающие	Менструальный цикл, сидячее положение, использование тампона, половой акт
Проведенное ранее лечение	Все использованные препараты, кремы, с указанием эффективности
Половая активность	Частота, использование лубрикантов, болезненность
Контрацепция	Метод, возраст начала, препарат
Диспареуния	Время появления, были ли безболезненные половые акты и когда, когда появляется боль
Акушерско-гинекологический анамнез	Аборты, роды, перинео- и эпизиотомия, послеродовые осложнения и послеродовая депрессия
Менструальная функция	Дата последней менструации, продолжительность, обильность, болезненность, характер вольвудинии во время менструации и использовании тампонов/прокладок
Травмы	Травмы вульвы, влагалища, промежности, позвоночника
Семейный анамнез	Заболевания кожи, аутоиммунные заболевания, заболевания органов желудочно-кишечного тракта, атопический дерматит, вульвудиния
Сопутствующие состояния	Мигрени, эндометриоз, синдром раздраженного кишечника, хронические запоры, интерстициальный цистит, фибромиалгия, хроническая тазовая боль, депрессия, хронический стресс

	Цвет	Консистенция	Запах	Зуд
Норма	Светло-белые	Мукоидная	Нет	Нет
<i>Candida</i>	Белые	Творожистые густые	Нет	Да
Трихомоноз	Зеленые, серые	Жидкие пенящиеся	Неприятный, резкий	Да
Гонорея	Зеленоватые	Жидкие	Нет	Нет
БВ	Белые, серые	Жидкие	Резкий, неприятный	Нет
Опухолевый процесс	Кровянистые	Жидкие	Резкий	Нет
Инородное тело	Серые или кровяные	Гнойные	Резкий	Нет
Атрофический вагинит	Прозрачные сукровичные	Жидкие	Нет	Нет
Эктопия шейки матки	Прозрачные	Жидкие	Нет	Нет

Состояние	Характеристика признаков	Нозологические формы
Нормоценоз pH 4–4,5	Доминируют лактобактерии, нет спор, мицелия, грамотрицательной флоры, псевдогифов, L до 10, единичные эпителиальные клетки	Типичное состояние нормального биотопа влагалища
Промежуточный тип	Умеренное количество лактобактерий, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. L до 15, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки	У здоровых женщин, редко субъективные жалобы и клинические проявления
БВ pH ≥ 4,5	Снижение или отсутствие лактобактерий, обильная грамотрицательная/грамположительная флора; «ключевые клетки». Количество L варьируемо	БВ
Вагинит pH ≥ 5–6	L ≥ 20, много макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз. Гонококки, трихомонады, мицелий, псевдогифы, споры	АВ, гонорея, трихомоноз, кандидозный вагинит

Примечание. L – лейкоциты.

- обильные выделения из половых путей;
- умеренная боль внизу живота;
- слизистые или гнойные выделения из эндоцервикса;
- межменструальные кровянистые выделения;
- гиперемия экзоцервикса, истинная эрозия экзоцервикса;
- дизурия, диспареуния.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), показаниями для диагностики урогенитального хламидиоза являются [5]:

- наличие диагностированной хламидийной инфекции у матери (обследуются новорожденные);

- хронический цистит;
- хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы;
- эктопия шейки матки;
- нарушение менструального цикла по типу метроррагий;
- самопроизвольные и искусственные аборты в анамнезе;
- лечебные и диагностические выскабливания слизистых оболочек шейки и тела матки, другие внутриматочные вмешательства;
- использование методов внутриматочной контрацепции;
- частая смена половых партнеров;

Класс	Рекомендации
B	Материалом для исследования <i>Ch. trachomatis</i> являются влагалищные выделения
B	Проведение дополнительных тестов на подтверждение <i>Ch. trachomatis</i> не показано (только ПЦР-диагностика)
A	Серологическая диагностика показана только при венерической лимфогрануле или врожденной пневмонии
A	Терапия первого выбора – 1 г азитромицина per os
B	Альтернативная схема: доксициклин 100 мг 2 раза в день 7 дней или джозамицин 500–1000 мг 2 раза в день 7 дней
C	При выявлении <i>Mycoplasma genitalium</i> : азитромицин 500 мг в 1-й день, далее по 250 мг 2–5 дней

Препарат	Доза	Длительность, дни	Применение у беременных
Метронидазол	500 мг 2 раза в сутки внутрь	7	Разрешен со II триместра
Клиндацин Б Пролонг	1 аппликатор 5 г во влагалище	3	Разрешен со II триместра
Метронидазол гель 0,75%	1 аппликатор 5 г во влагалище	5	Не рекомендован
Клиндамицин капсулы	100 г во влагалище 1 раз в сутки	3	Не рекомендован
Клиндамицин гидрохлорид	300 мг 2 раза в сутки внутрь	7	Разрешен с 12 нед

- реактивный артрит;
- хронический конъюнктивит;
- атипичная пневмония;
- лихорадка неясного генеза.

«Золотым стандартом» диагностики является полимеразная цепная реакция (ПЦР), контроль проводится через 4 нед после окончания терапии (табл. 5) [5, 6].

Во время беременности препаратами выбора являются макролидные антибиотики. Один из них – полусинтетический антибиотик рокситромицин. Механизм его действия обусловлен нарушением внутриклеточного синтеза белка микроорганизмов. При низких концентрациях препарат оказывает бактериостатическое действие, при высоких – бактерицидное. Рокситромицин активен в отношении грамположительных бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, метициллинчувствительных штаммов *Staphylococcus aureus*; в отношении грамотрицательных бактерий: *Moraxella catarrhalis* и в отношении *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia* spp. [5].

Лечебная схема рокситромицина: по 150 мг 2 раза в сутки (каждые 12 ч) или 300 мг 1 раз в сутки за 15 мин до еды или натощак, курс 7 дней.

Трихомониаз

По данным ВОЗ, заболеваемость в мире трихомониазом составляет более 300 млн человек в год. Заболевание классифицируется на [7]:

- свежий трихомониаз: острый, подострый, торпидный (малосимптомный);
- хронический трихомониаз (торпидное течение и давность заболевания свыше 2 мес или неустановленная длительность заболевания);
- трихомонадоносительство (отсутствие объективных и субъективных симптомов заболевания).

У человека паразитируют 3 вида трихомонад: урогенитальные (*Trichomonas vaginalis*), ротовые (*Trichomonas tenax*) и кишечные (*Trichomonas hominis*). Трихомонады являются факультативными анаэробами. У женщин трихомонады поражают большие вестибулярные железы, преддверие влагалища и само влагалище, могут обнаруживаться в полости матки, маточных трубах. Инкубационный период при трихомониазе составляет в среднем 5–15 дней [2].

Острый трихомониаз протекает бурно, с обильными раздражающими кожу выделениями и сильным зудом наружных половых органов. Беспокоят жжение и болезненность при мочеиспускании. Выделения из половых путей

отмечают 50–75%, неприятный запах – 10%, зуд половых органов – 25–80% инфицированных пациенток.

В качестве диагностических методов используются микроскопия нативного препарата (выявление подвижных форм трихомонад), микроскопия мазка, окрашенного метиленовым синим, и ПЦР проб из влагалища и уретры. «Золотым стандартом» является бактериологическое исследование, чувствительность которого достигает 95%.

Терапию необходимо проводить обоим половым партнерам. По рекомендациям ВОЗ, оптимальным является применение препаратов 5-нитроимидазолового ряда (метронидазол или тинидазол). В последнее время общепринятой является схема однократного приема высокой дозы этих препаратов, эффективность достигает 90%. Однако возможно назначение и альтернативной схемы (метронидазол по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–7 дней, тинидазол по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней) [5, 8].

Бактериальный вагиноз

БВ – полимикробный невоспалительный синдром, связанный с нарушением микробиоценоза влагалища и характеризующийся снижением количества лактофлоры и увеличением уровня условно-патогенных грамотрицательных анаэробных микроорганизмов [9].

Распространенность БВ составляет от 15 до 80%. БВ не передается половым путем, однако установлено, что существует определенная корреляционная зависимость между его возникновением и сексуальным поведением.

Этиологическим фактором БВ является ассоциация анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов. На фоне БВ чрезмерно разрастаются популяции *Mycoplasma hominis*, *U. urealyticum*, *Mobiluncus species*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* и *Prevotella* [9].

Ведущий и часто единственный симптом БВ – повышенное количество белей (у 87%): обильные, гомогенные, белого цвета, с резким неприятным запахом тухлой рыбы. Зуд в области наружных половых органов отмечают 26% больных, жжение – 28%, диспареунию – 23%. Дизурические расстройства наблюдаются у 15% женщин, боли в области влагалища или промежности – у 21% [9, 10].

Микроскопия с окрашиванием по Граму является одним из основных методов диагностики заболевания. Для оценки используют следующие шкалы [5]:

1. Шкала Нугента (Nugent score) основывается на оценке относительной доли бактериальных морфотипов в мазке из влагалища, окрашенном по Граму.

Таблица 7. Терапия неосложненного кандидоза
Table 7. Uncomplicated *Candida* infections treatment

<i>Интравагинальные препараты</i>	
Фентиконазол	1000 мг однократно или по 600 мг 2 капсулы с интервалом 3 дня
Бутаконазол	2% крем 5 г 3 дня
Натамицин	Свечи или крем 6 дней
Клотримазол	1 или 2% (2% крем, 5 г 1 раз в день в течение 6 дней)
Миконазол	2–4% крем 4 г в сутки 5–7 дней
Нистатин (Тержинан)	1 таблетка (100 000 МЕ) 14 дней (Тержинан 10 дней)
Терконазол	0,4% крем 5 г 7 дней
<i>Перорально</i>	
Флуконазол	150 мг однократно или каждые 72 ч 3 дозы
Итраконазол	200 мг однократно или по 1 таблетке в сутки 3 дня

2. Критерии Хей–Айсона (Hay–Ison criteria) позволяют оценить не только бактерии, ассоциированные с БВ, но и другие микроорганизмы. Кроме того, данные критерии гораздо проще для применения в клинической практике:

- 0-я степень – признаки БВ и лактобациллы отсутствуют, в мазках определяются только эпителиальные клетки;
- 1-я степень (нормальная картина) – преобладают морфотипы лактобацилл;
- 2-я степень (промежуточная) – определяется смешанная микрофлора, небольшое количество лактобацилл, присутствуют морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus*;
- 3-я степень (БВ) – в микрофлоре преобладают морфотипы *Gardnerella* spp. и/или *Mobiluncus* spp. и «ключевые» клетки. Лактобациллы могут отсутствовать или определяться в незначительном количестве;

- 4-я степень – не имеет отношения к БВ. В мазке определяются грамположительные гонококки, лактобациллы отсутствуют (характерно для АВ).

Чаще всего в клинической практике используют критерии Амсея. Для постановки диагноза необходимо наличие трех из четырех признаков:

1. Определяются серовато-белые выделения из влагалища.
2. pH выделений более 4,5.
3. Неприятный рыбный запах. Для усиления и уточнения рекомендуется применять 10% раствор гидроксида калия (КОН-тест).
4. При микроскопии «ключевые» клетки составляют не менее 20% от всех эпителиальных клеток.

Препаратами выбора при лечении БВ являются 5-нитроимидазолы: метронидазол, орнидазол, тинидазол, тернидазол и др. (табл. 6) [5, 9].

Таблица 8. Терапия осложненного рецидивирующего кандидоза Table 8. Recurrent complicated <i>Candida</i> infections treatment	
Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит	Флуконазол 150 мг каждые 72 ч 3 дозы, далее по 150 мг 1 раз в неделю 6 мес или Флуконазол 200 мг 1 раз в неделю 2 мес, далее по 200 мг 1 раз в 14 дней 4 мес и 200 мг 1 раз в месяц 6 мес или Флуконазол 200 мг 1 раз в неделю 4 нед, далее 1 раз каждые 10–15 или 20–30 дней
	или
	Клотримазол 200 мг (10 г 2% крема) во влагалище 2 раза в неделю или по 500 мг во влагалище 1 раз в неделю 6 мес Итраконазол 100–200 мг/сут до 6 мес
Кандидозный вульвовагинит, вызванный не <i>albicans</i> -видами <i>Candida</i>	<i>C. glabrata</i> : капсулы с борной кислотой 600 мг/сут 14 дней, нистатин 100 000 МЕ 14 дней (нистатин свечи, мазь, Тержинан №10, фентиконазол 600 мг 2 раза с интервалом в 3 дня) При неэффективности: 17% флюцитозин крем по 5 г во влагалище на ночь 14 дней <i>Candida krusei</i> : во влагалище клотримазол, миконазол, натамицин или терконазол 7–14 дней
При других типах кандидозной инфекции	Системная терапия флуконазолом
Беременность	Местная терапия клотримазолом, натамицин или миконазол 6–7 дней

Кандидозный вульвовагинит

Колонизация слизистой оболочки влагалища представителями рода *Candida* отмечается более чем у 60% здоровых женщин. Ведущей причиной развития вульвовагинального кандидоза у 90% женщин является чрезмерная колонизация слизистой оболочки влагалища *Candida albicans* (у 10% женщин происходит колонизация другими представителями рода *Candida*, например *Candida glabrata*) [11]. К факторам риска данного заболевания относят интенсивную антибиотикотерапию, беременность, первичный и вторичный иммунодефициты (включая таковой при сахарном диабете или на фоне иммуносупрессивной терапии).

В настоящее время выделяют неосложненный и осложненный рецидивирующий характер течения кандидозной инфекции.

Для неосложненного кандидозного вульвовагинита характерны [11, 12]:

- Единичные, нечастые эпизоды (≤ 3 эпизодов в год).
- Легкое течение.
- Инфицирование *C. albicans*.
- Заболевание соматически здоровых и небеременных женщин.

Выбор терапии при неосложненном кандидозном вульвовагините зависит от предпочтений пациентки. Эффективность как местных, так и системных препаратов высока (табл. 7) [11, 12].

При частоте рецидивов кандидозной инфекции более 4 раз в год и развитии заболевания у пациенток с сахарным диабетом, ожирением или на фоне беременности ставится диагноз осложненного кандидозного вульвовагинита и лечебная тактика определяется с учетом типа возбудителя (табл. 8) [11, 12].

Препаратом первого выбора для системной терапии является флуконазол. Для местной терапии предпочтение отдается клотримазолу. Клотримазол представляет собой противогрибковое средство группы производных имидазола для местного применения. Оказывает действие за счет нарушения синтеза эргостерола, являющегося составной частью клеточной мембраны грибов. Обладает широким спектром действия. Активен в отношении дерматофитов, плесневых грибов, грибов рода *Candida*, *Malassezia furfur*, *Corynebacterium minutissimum*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *T. vaginalis* [5, 11].

Терапия рецидивирующего кандидозного вульвовагинита проводится и системно, и местно, а длительность лечения определяется частотой рецидивов и эффективностью проводимого лечения. Дополнительное обследование должно включать исключение ВИЧ-инфекции, железодефицитной анемии и сахарного диабета.

Пациенткам с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом дополнительно рекомендуется отказаться от употребления алкоголя, сахара, продуктов с глютеном [11].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Rodrigues MM, Fernandes PA, 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.
2. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64: 1.
3. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: 1650.
4. Van Schalkwyk J, Yudin MH; Infectious Disease Committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37: 266.
5. Powell AM, Nyirjesy P. Recurrent vulvovaginitis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014; 28: 967.
6. Gaydos CA, Beqaj S, Schwelke JR et al. Clinical Validation of a Test for the Diagnosis of Vaginitis. Obstet Gynecol 2017; 130: 181.
7. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. J Low Genit Tract Dis 2016; 20: 11.
8. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS 2018; 29 (13): 1258–72. DOI: 10.1177/0956462418785451
9. Schwelke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of Bacterial Vaginosis: A Conceptual Model. J Infect Dis 2014; 10: 338–43.
10. Mason MJ, Winter AJ. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. Sex Transm Infect 2017; 93: 8–10.
11. Balkus JE, Manhart LE, Lee J et al. Periodic presumptive treatment for vaginal infections may reduce the incidence of sexually transmitted bacterial infections. J Infect Dis 2016; 213: 1932–7.
12. Holzer I, Farr A, Hagmann M, Petricevic L. The colonization with Candida species is more harmful in the second trimester of pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2017; 295: 891–5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

Ekaterina I. Borovkova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: katanikitina@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Местный противогрибковый препарат сертаконазол: антимикотик резерва или средство первой линии эмпирической терапии вульвовагинитов?

И.Е. Фадеев✉, Т.Н. Полётова, Е.Е. Масс

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉iefadeev@mail.ru

Аннотация

В статье представлен обзор исследований клинической и лабораторной эффективности противогрибкового препарата сертаконазол. Сертаконазол обладает целым рядом преимуществ перед другими антимикотиками. Эффективно подавляет рост и разрушает клетки патогенных грибов рода *Candida*, в том числе и устойчивых к стандартной терапии, а также широкого спектра патогенных бактерий и трихомонад, подавляет воспаление, уменьшает зуд, не вызывает резистентности, не влияет на рост лактобацилл влагалища, используется местно, не попадая в системный кровоток, терапевтическая концентрация в эпителии сохраняется при режиме введения 1 раз в неделю. Хотя полученные лабораторные и клинические данные позволили включить сертаконазол в качестве средства выбора в рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов 2019 г. по лечению кандидоза у беременных во II–III триместре, складывается впечатление, что данный антимикотический препарат на сегодняшний день еще недооценен в клинической практике.

Ключевые слова: кандидоз, вульвовагинит, сертаконазол, Залаин.

Для цитирования: Фадеев И.Е., Полётова Т.Н., Масс Е.Е. Местный противогрибковый препарат сертаконазол: антимикотик резерва или средство первой линии эмпирической терапии вульвовагинитов? Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 73–76. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190558

Best Practice

Local antifungal drug sertaconazole: a reserve antimycotic or a first-line medication of empirical therapy for vulvovaginitis?

Igor E. Fadeev✉, Tatiana N. Poletova, Elizaveta E. Mass

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
✉iefadeev@mail.ru

Abstract

The article provides an overview of studies of a clinical and laboratory efficacy of the antifungal drug sertaconazole. Sertaconazole has a number of advantages over other antimycotics. It is effective in inhibiting growth and destroying cells of pathogenic fungi *Candida* spp., including those resistant to standard therapy, as well as a wide range of pathogenic bacteria and *Trichomonas*. It also reduces inflammation, and itching, does not cause resistance, does not affect the growth of vaginal lactobacilli, is applied topically, does not penetrate the systemic circulation, its therapeutic concentration in the epithelium is maintained with the regimen of administration once a week. Although obtained laboratory and clinical data allowed to include sertaconazole as a means of choice in the Recommendations of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists on the treatment of candidiasis in pregnant women in the II–III trimester (2019), it seems that this antimycotic drug is still underestimated in clinical practice.

Key words: candidiasis, vulvovaginitis, sertaconazole, Zalain.

For citation: Fadeev I.E., Poletova T.N., Mass E.E. Local antifungal drug sertaconazole: a reserve antimycotic or a first-line medication of empirical therapy for vulvovaginitis? Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 73–76. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190558

Введение

Вульвовагиниты, обусловленные грибковой инфекцией, были и остаются крайне распространенной проблемой. Не менее 75% женщин переносят данное заболевание хотя бы однажды в течение жизни [1–4]. Около 1/2 переболевших в разные сроки отмечают рецидивы. Упорно рецидивирующий кандидозный вульвовагинит с 4 и более обострениями в течение 1 года, казалось бы, малая часть в структуре заболевания – всего 5–10% пациенток [2, 3]. Но с учетом общей распространенности кандидоза среди женщин во всем мире даже зарегистрированные случаи осложненного рецидивирующего вульвовагинального кандидоза составляют гигантскую цифру.

Усилия врачей в случаях острого эпизода кандидозного вульвовагинита направлено, таким образом, на эрадикацию возбудителя и профилактику рецидивов. Однако стойкая эрадикация грибов часто невозможна – почти у 1/2 здоровых людей грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры и полному уничтожению не поддаются [5]. С учетом постоянного присутствия грибов *Candida* на коже и слизистых оболочках человека в норме основной причиной рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ВВК) признаются прежде всего стойкие дефекты локальных защитных барьеров – иммунологического и эпителиального и сопряженные с ними нарушения

нормального биоценоза влагалища. К последнему приводят прием антибиотиков, гормональная контрацепция, длительная терапия глюкокортикоидами, цитостатиками, нарушения углеводного и жирового обмена [6, 7]. Кроме того, развитию ВВК могут способствовать современные «блага» цивилизации, к которым можно отнести ношение тесного синтетического белья, плотно облегающего тело и создающего микроклимат с повышенной влажностью и температурой [8].

Физиологическая иммуносупрессия во время беременности и связанный с ней кандидозный вульвовагинит заслуживают особого внимания. На фоне влагалищного кандидоза возрастает частота осложнений беременности. Кандидоз плода приводит к преждевременным родам и даже к внутриутробной гибели. Новорожденные подвержены кандидозу в виде локализованной инфекции, иногда в результате кандидемии, – диссеминированного поражения [9].

Со стороны возбудителя важнейшими факторами хронизации процесса являются приобретенная устойчивость к стандартной терапии доминирующего вида *Candida albicans* (редко) [10], способность патогенных грибов кандиды формировать биопленки, существенно повышая устойчивость возбудителя к терапевтическим концентрациям флуконазола [11–13], и все более широкое распростране-

ние кандидозной инфекции non-albicans: наиболее часто *Candida glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* (реже другие виды: *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, *C. famata*), изначально резистентной к флуконазолу и производным имидазола, – первой линии средств, рекомендованных для стандартной терапии ВВК [14].

Согласно современным представлениям ВВК подразделяют на следующие клинические формы:

- Неосложненный – впервые выявленный или спорадический (менее 4 раз в год) с умеренными проявлениями вагинита, вызванный *C. albicans*, у женщин с неослабленным иммунитетом.
- Осложненный – тяжело протекающий (выраженные объективные симптомы: эритема, отек, ulcerация, трещины слизистых оболочек и кожи), или рецидивирующий (4 обострения и более в год), или вызванный non-albicans-видами грибов, или вульвовагинальный кандидоз у женщин с сахарным диабетом, иммунодефицитом (например, ВИЧ-инфекция), истощением или получающих иммуносупрессивную терапию (например, кортикостероидами) [10, 15].

Терапия ВВК не представляет трудностей только в неосложненных случаях, вызванных *C. albicans*. Несмотря на сохранение ведущей роли *C. albicans* в этиологии кандидоза (85–90% случаев), за последние 10 лет распространенность ВВК, вызванного прочими видами *Candida* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondi*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis* и др.), увеличилась почти вдвое [14]. В настоящее время кандидоз, обусловленный видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, многие авторы выделяют особо как non-albicans-кандидоз, подчеркивая значение проблемы [16].

Кроме того, наряду с моноинфекцией ВВК нередко может сочетаться с другой инфекционной патологией. За последнее время значительно увеличилась частота смешанных вульвовагинитов. По данным литературы, 80% больных обращаются в женскую консультацию с симптомами вульвовагинита, имеющего смешанную бактериально-грибково-трихомонадную этиологию, что осложняет диагностику и излечение заболевания [17].

В случаях осложненного рецидивирующего ВВК выбор терапии непрост и стандартные рекомендации далеко неоднозначны. Подавление возбудителя инфекции при отсутствии отрицательного воздействия на организм человека – основные требования к лекарственным препаратам. Принципы терапии различных клинических форм заболевания имеют существенные различия в способе введения лекарственных веществ, дозировке и продолжительности лечения.

В соответствии с фармакологической классификацией [18] для лечения ВВК в настоящее время используют следующие основные антимикотические препараты:

- полиенового ряда (натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В);
- имидазолового ряда (сертаконазол, клотримазол, кетоконазол, омоконазол, миконазол, бифоназол, гинезол и др.);
- триазолового ряда (флуконазол, итраконазол);
- прочие препараты (гризеофульвин, флуцитозин, нитрофунгин, декамин, препараты йода и др.).

Различают следующие пути введения противогрибковых средств:

- 1) системный (пероральный, внутривенный и др.);
- 2) местный (вагинальные суппозитории, таблетки и глобулы, кремы, растворы).

Для лечения острых форм заболевания обычно бывает достаточно применения антимикотических средств местного действия или однократный прием препарата per os, поскольку не последнюю роль играют удобство и кратность применения лекарственной формы. При выраженных клинических симптомах заболевания и хронических

формах ВВК часто целесообразна комбинированная терапия антимикотиками системного и местного действия.

Особого внимания в современных условиях, на наш взгляд, заслуживает антимикотик сертаконазол, представляющий собой производное бензотиафена и имидазола, выпускаемый в виде вагинальных суппозитория и крема.

Сертаконазол в терапевтических дозировках оказывает не только фунгистатическое, как большинство антимикотических препаратов, но и фунгицидное воздействие на возбудителя.

Механизм действия сертаконазола обусловлен наличием в структуре традиционного для имидазолов азолового кольца и принципиально нового соединения – бензотиафена.

Азоловая структура антимикотических препаратов препятствует синтезу эргостерина (эргостерол), одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки, обуславливая тем самым фунгистатический эффект. Непосредственной мишенью для действия азолов является фермент С-14α-деметилаза ланостерола, участвующий в синтезе эргостерола (ему соответствует холестерин человека). Для того чтобы ингибиторы эргостеролового синтеза оказывали свое действие, необходимы их проникновение внутрь грибковой клетки, накопление в достаточной концентрации, перемещение к микросомам, на которых расположен фермент-мишень, и связь с этим ферментом.

Однако известно, что патогенные грибы формируют механизмы устойчивости к азольным соединениям: снижение концентрации препарата в клетке за счет препятствий его поступлению или, наоборот, усиленного выведения из клетки, разрушение или химическая модификация препарата на его пути к мишени, нарушенное взаимодействие с мишенью за счет ее видоизменения или исчезновения. Кроме того, существуют адаптационные механизмы, при которых количество ферментов-мишеней возрастает до такой степени, что препарата для связи с ними не хватает, а также запасные пути метаболизма [16].

Для преодоления устойчивости к азолам при разработке нового антимикотика сертаконазола в его состав введен принципиально новый компонент – бензотиафен – высоколипофильное соединение, облегчающее проникновение лекарственного препарата в эпителий. Обладающий структурным сходством с аминокислотой триптофаном бензотиафен легко встраивается в клеточную мембрану. В результате взаимодействия вещества с липидами мембраны грибов нарушается ее проницаемость. Это провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, приводящий к ее гибели. При этом эффект проявляется при минимальных концентрациях препарата [19].

Комбинированная химическая структура сертаконазола, таким образом, обеспечивает тройной механизм фармакологического действия в отношении грибов рода *Candida*: фунгицидный, фунгистатический и ингибирующий диморфную трансформацию (превращение колонии грибов из сапрофитной планктонной формы в потенциально инвазивную) [20]. Благодаря сочетанному механизму действия минимизируется риск развития рецидивов после применения препарата.

Спектр противомикробного действия сертаконазола чрезвычайно широк: перекрывает все виды грибов рода *Candida*; другие патогенные дрожжевые грибы – *Torulopsis*, *Trichosporon*, *Malassezia (Pityrosporum orbiculare)*; дерматофиты – *Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*; филаментные грибы-оппортунисты – *Scopulariopsis*, *Altermania*, *Acremonium*, *Aspergillus*, *Fusarium*. Кроме того, в терапевтических концентрациях препарат эффективно подавляет рост грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая анаэробные, а также простейших, особенно рода *Trichomonas*. При этом на рост защитных лактобактерий сертаконазол влияния не оказывает [19, 21, 22].

Такой широкий спектр противомикробного действия крайне выгоден в ситуациях смешанных вульвовагинитов, а также кандидозных вульвовагинитов, протекающих в виде стертых и атипических форм заболевания, обусловленных non-albicans-этиологией и грибами других родов, заболеваемость которыми в последнее время растет и достигает, по некоторым данным, 20–30% [23, 24].

В настоящее время накоплено достаточно научных данных о клинической эффективности и безопасности сертаконазола. Ранее наши собственные исследования продемонстрировали хороший эффект препарата Залаин® (сертаконазол) в терапии кандидозных и смешанных вульвовагинитов. Эффективность применения сертаконазола у 45 пациенток с острым кандидозным и смешанным вульвовагинитом с выделенной *C. albicans* в режиме 300 мг вагинально однократно либо повторно с интервалом в 7 дней составила 100% клинического излечения и 97,2% – микологического излечения через 1 мес после начала терапии [17].

Сравнительное исследование местного применения сертаконазола и эконазола, в которое были включены 369 женщин с признаками кольпита и положительными данными посева на кандиды, показало значимое преимущество сертаконазола по снижению уровня рецидива кандидозной инфекции через 1 мес после клинического и лабораторного излечения 19,8% против 32,7% лабораторного рецидива в группе эконазола [25].

По данным В.Н. Серова, обследование и лечение сертаконазолом проведено 84 пациенткам с осложненным рецидивирующим ВВК, ранее получавшим терапию различными антимикотиками: флуконазолом, клотримазолом, натамицином, кетоконазолом, миконазолом, эконазолом. В рамках исследования назначался препарат Залаин®: по 300 мг вагинально на ночь на 1 и 8-й день лечения. Все

больные были полностью комплаентны. Отличную переносимость препарата отметили 80 (95,2%) пациенток, клиническое улучшение после 1-го дня терапии – 76 (90,5%), на 9-й день все пациентки демонстрировали клиническое излечение. При контрольной микроскопии и микробиологическом исследовании на 14-й день после проведенной терапии грибы рода *Candida* при микроскопии не выявлены, в посевах – выявлены только у одной пациентки в незначительном количестве – 10^2 КОЕ/мл. На 28-й день ни микроскопическое, ни микробиологическое исследование не показали наличия дрожжеподобных грибов рода *Candida* [26].

В другом отечественном исследовании препаратом Залаин® (сертаконазол) пролечены 36 беременных на сроке 28 нед и более с острым кандидозным вульвовагинитом. Безопасность сертаконазола при беременности обусловлена отсутствием всасывания препарата в кровь и полным отсутствием системного действия при местном применении. Назначение вагинальных суппозиторий, содержащих 300 мг сертаконазола, подтвердило его стойкую клиническую эффективность не только в купировании симптоматики, но и в значительном снижении частоты инициации преждевременных родов, и в профилактике проявлений кандидоза у новорожденных [9].

Складывается впечатление, что данный антимикотический препарат недооценен в клинической практике, хотя полученные лабораторные и клинические данные позволили включить сертаконазол в качестве средства выбора в рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов 2019 г. по лечению кандидоза у беременных во II–III триместре [10].

При этом оптимальное лечение осложненного рецидивирующего кандидоза с высокой вероятностью наличия

грибов *non-albicans*, резистентных к производным имидазола и флуконазолу, согласно мнению отечественных экспертов, пока не разработано и оптимальная продолжительность его неизвестна. Средствами первой линии в последних рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов традиционно остаются полиеновые препараты (нистатин, натамицин), которые требуют ежедневного местного введения в течение не менее чем 3–6 мес в качестве поддерживающей противорецидивной терапии [10]. Очевидно, что альтернативное применение эффективного против грибов *non-albicans* сертаконазола в режиме 1 раз в неделю значительно удобнее и, соответственно, способно улучшить приверженность многомесячной поддерживающей терапии и ее результаты.

Заключение

Нам представляется рациональным с учетом механизма действия, широкого микробиологического спектра, клинической эффективности, безопасности и удобства применения вагинальной формы сертаконазола рассматривать препарат в том числе в качестве средства первой линии эмпирической терапии острого вульвовагинита до получения результатов микроскопических и микробиологических исследований или в случаях, когда проведение лабораторной диагностики по каким-то причинам невозможно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 253–73.
- Fischer G. Coping with chronic vulvovaginal candidiasis. *Med Today* 2014; 15 (2): 33–40.
- Rathod SD, Buffer PA. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Womens Health* 2014; 14 (1): 43.
- Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Prilepskaya V.N. Vulvovaginal candidiasis: clinic, diagnosis, principles of therapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
- Cauchie M, Desmet S, Lagrou K. Candida and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. *Res Microbiol* 2017; 168: 802–10.
- Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42 (6): 905–27.
- Matsubara VH, Wang Y, Bandara HM et al. Probiotic lactobacilli inhibit early stages of Candida albicans biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016; 100 (14): 6415–26.
- Раевская О.А., Лещук О.В. Новые реалии – новые возможности. Излечение рецидивирующего и хронического кандидозного вульвовагинита. Возможно ли это? Информационный бюллетень. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: StatusPraesens, 2019. [Raevskaya O.A., Lishchuk O.V. New realities – new opportunities. Cure of recurrent and chronic Candida vulvovaginitis. Is it possible? Newsletter. Ed. by V.E.Radzinsky. Moscow: StatusPraesens, 2019 (in Russian).]
- Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Ломова Н.А. и др. Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом. *Мед. совет.* 2019; 7: 8–12.
- [Kokoeva D.N., Medzhidova M.K., Lomova N.A. i dr. Profilaktika prezhdevremennykh rodov u beremennykh s vaginal'nym kandidozom. *Med. sovet.* 2019; 7: 8–12 (in Russian).]
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2019. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. Ed. 2-e, ispr. and dop. Moscow: Russian society of obstetricians and gynecologists, 2019 (in Russian).]
- Fox EP, Cowley ES, Nobile CJ et al. Anaerobic bacteria grow within Candida albicans biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures. *Curr Biol* 2014; 24 (20): 2411–6.
- Pierce CG, Vila T, Romo JA et al. The Candida albicans biofilm matrix: composition, structure and function. *J Fungi (Basel)* 2017; 3 (1).
- Zahran KM, Agban MN, Ahmed SH et al. Patterns of Candida biofilm on intrauterine devices. *J Med Microbiol* 2015; 64 (Pt. 4): 375–81.
- Краснопольский В.И., Серова О.Ф. Клиническая эффективность орунгала при хроническом вагинальном кандидозе. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2003; 1: 30–2. [Krasnopol'skii V.I., Serova O.F. Klinicheskaia effektivnost' orungala pri khronicheskom vaginal'nom kandidoze. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2003; 1: 30–2 (in Russian).]
- Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2015. www.cdc.gov
- Сергеев А.Ю., Маликов В.Е., Жариков Н.Е. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам. Национальная академия микологии, серия «Медицинская микология». 2001 (Вып. 4). [Sergeev A.Yu., Malikov V.E., Zharikov N.E. Etiologiya vaginal'nogo kandidoza i problema ustoichivosti k antimikotikam. Natsional'naya akademiya mikologii, seria "Meditsinskaya mikologiya". 2001 (Vyp. 4) (in Russian).]
- Подзолкова Н.М., Никитина Т.И., Вакатова И.А. Новый противогрибковый препарат «Залаин» для лечения острого вульвовагинального кандидоза. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (3): 37–9. [Podzolkova N.M., Nikitina T.I., Vakatova I.A. Novyi protivogribkovyi preparat "Zalain" dlia lecheniia ostrogo vul'vovaginal'nogo kandidoza. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (3): 37–9 (in Russian).]
- Строчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Смоленск: МАКМАХ, 2007. [Strachounski L.S., Belousov Y.B., Kozlov S.N. Antibacterial therapy. Practical guide. Smolensk: MAKMAK, 2007 (in Russian).]
- Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Giusiano G et al. Sertaconazole: An antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11 (4): 347–58.
- Croxall JD, Plosker GL. Sertaconazole: A review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs* 2009; 69 (3): 339–59.
- Patel A, Patel K, Patel Dr.J. Development and evaluation of mucoadhesive vaginal tablet of sertaconazole for vaginal Candidiasis. *Int J Pharm Tech Res* 2011; 3 (4): 2175–82.
- Verma K, Bhat M, Bariya GC. A comparative study of antifungal activity of topical per vaginal application of tablet sertaconazole and clotrimazole in cases of vulvovaginal candidiasis. *Int J Health Sci Res* 2015; 5 (2): 111–5.
- Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM et al. Azole Antifungal Resistance in Candida albicans and Emerging Non-albicans Candida Species. *Front Microbiol* 2017; 7: 2173.
- Прилепская В.Н., Байрамова Г.П. Вагинальный кандидоз: этиология, клиника, диагностика, принципы терапии. *Контрацепция и здоровье.* 2002; 1: 3–8. [Prilepskaya V.N., Bairamova G.P. Vaginal'nyi kandidoz: etiologiya, klinika, diagnostika, printsipy terapii. *Kontratsepsiia i zdorov'e.* 2002; 1: 3–8 (in Russian).]
- Dellenbach P, Thomas JL, Guerin V et al. Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71 (1): 47–52.
- Серов В.Н. Проблема вульвовагинального кандидоза в гинекологической практике. *РМЖ.* 2014 (6): 418–22. [Serov V.N. Problema vul'vovaginal'nogo kandidoza v ginekologicheskoi praktike. *RMZh.* 2014 (6): 418–22 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Фадеев Игорь Евгеньевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: iefadeev@mail.ru

Полютова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Масс Елизавета Евгеньевна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Igor E. Fadeev – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: iefadeev@mail.ru

Tatiana N. Poletova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Elizaveta E. Mass – Clinical Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Лечебные эффекты PRP-терапии в лечении атрофического вагинита и склероатрофического лишая вульвы

Е.В. Иванова^{✉1}, Л.Г. Созаева²

¹Клинический институт эстетической медицины, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]DoctorIvanovaEV@gmail.com

Аннотация

Одной из актуальных проблем гинекологии является сохранение здоровья женщины в разные возрастные периоды, особенно в период менопаузальной перестройки организма. Генитоуринарный менопаузальный синдром – это комплекс симптомов, развивающийся в эстрогензависимых тканях у женщин не только пери- и постменопаузального возраста, но также и в период лактационной аменореи, при лечении в репродуктивном возрасте гормонассоциированных заболеваний органов мочеполовой системы. Патогенетической основой синдромной терапии является применение местных эстрогенсодержащих препаратов. Однако некоторым женщинам применение эстрогенов противопоказано в силу отягощенного экстрагенитального соматического статуса. В качестве альтернативного метода лечения широко используется применение плазмы, богатой тромбоцитами (PRP).

Ключевые слова: плазмотерапия, PRP-терапия, эстетическая гинекология, генитоуринарный синдром, склероатрофический лишай вульвы.

Для цитирования: Иванова Е.В., Созаева Л.Г. Лечебные эффекты PRP-терапии в лечении атрофического вагинита и склероатрофического лишая вульвы. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 77–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190430

Best Practice

Therapeutic benefit of PRP-therapy in treatment of atrophic vaginitis and vulva lichen sclerosis

Elena V. Ivanova^{✉1}, Larisa G. Sozaeva²

¹Clinical Institute of Aesthetic Medicine, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

[✉]DoctorIvanovaEV@gmail.com

Abstract

Preservation of women's health in different age periods, especially in the time of menopausal changes is one of the pressing problems in gynecology. Genitourinary menopausal syndrome is a complex of symptoms developing in estrogen-dependent tissues in women not only of peri- and postmenopausal age but also at time of lactation amenorrhea and treatment of genitourinary system hormone-associated disorders in reproductive age. The pathogenic basis for syndrome therapy is the use of estrogen-containing preparations for topical use. Although some women have contraindications for estrogens use because of impaired extragenital physical status. Platelet-rich plasma (PRP) therapy is widely used as an alternative treatment method.

Key words: plasma therapy, PRP-therapy, aesthetical gynecology, genitourinary syndrome, vulva lichen sclerosis.

For citation: Ivanova E.V., Sozaeva L.G. Therapeutic benefit of PRP-therapy in treatment of atrophic vaginitis and vulva lichen sclerosis. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 77–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190430

Введение

Большинство женщин после наступления менопаузы отмечают наличие сухости, зуда, жжения в области наружных половых органов и влагалища, дисфункции тазовых органов.

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), ранее известный как атрофический вагинит или вульвовагинальная атрофия, поражает более 1/2 женщин в постменопаузе [1]. В результате низкого уровня эстрогенов после менопаузы развиваются неприятные симптомы, включая сухость влагалища, зуд, диспареунию, учащенное мочеиспускание, а также инфекции мочевыводящих путей. Даже при наличии сексуальной дисфункции, которая мешает партнерским отношениям, женщины зачастую смущаются обратиться за консультацией к доктору. В результате симптомы ГУМС остаются недиагностированными, не корректируются, что еще больше усугубляет течение заболевания, нарушая качество жизни пациенток во всех его проявлениях. Среди методов терапии активно применяются местные эстрогенсодержащие препараты. Новые варианты лечения включают селективные модуляторы рецепторов эстрогена, вагинальный дегидроэпиандростерон и лазерную терапию. Процедуры, отпускаемые без рецепта, включают вагинальные смазки, увлажнители и дилататоры. Физиотерапия тазового дна может быть показана некоторым женщинам с сопутствующей дисфункцией мышц тазового дна. Секс-терапия может быть полезна для женщин с сексуальной дисфункцией [2].

Атрофический вагинит – заболевание, связанное в большинстве случаев с дефицитом половых гормонов (эстрогенов) в организме женщины, является одной из наиболее частых гинекологических проблем в пери- и постменопаузе. Процессы атрофии эпителия слизистой оболочки влагалища возникают через 7–10 лет после прекращения менструаций. Усугубляющиеся со временем зуд и жжение приводят к выраженной диспареунии, контактным кровянистым выделениям, рецидивирующим воспалительным процессам во влагалище, что в конечном итоге заставляет многих женщин отказаться от половой жизни и значительно снижает качество жизни.

Атрофический вагинит и склероатрофический лишай (СЛ) вульвы являются частой проблемой женщин в менопаузальном периоде. Основными симптомами, с которыми пациентки обращаются на прием к врачу-гинекологу, являются зуд и жжение, сухость в области вульвы и влагалища, диспареуния, дизурические расстройства.

В последнее время в гинекологической практике активно используется PRP-терапия – метод, основанный на применении аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (Platelet Rich Plasma) человека с использованием изделий медицинского назначения швейцарской компании RegenLab. Плазмотерапия является альтернативой хирургическому лечению при широком спектре медицинских расстройств [3]. Помимо гинекологии PRP активно применяется в разных областях медицины, таких как

Эффективность применения PRP RegenLab в лечении СЛ вульвы: а – до лечения; б – через 3 нед; в – через 6 нед; г – через 12 нед.
Effectiveness of PRP RegenLab use in vulva LS treatment: a – before treatment; b – after 3 weeks; c – after 6 weeks; d – after 12 weeks.



ортопедия, косметология, трихология, спортивная медицина.

Метод основан на использовании собственной цельной крови пациента. В результате центрифугирования крови в течение 5 мин получается препарат аутологичной плазмы, обогащенный тромбоцитами. Тяжелые форменные элементы (эритроциты и гранулоциты) располагаются под инертным сепарирующим гелем.

Тромбоцит является дирижером процессов регенерации тканей благодаря наличию огромного количества факторов роста, цитокинов и хемокинов [4]. При механическом и химическом повреждении тканей происходят миграция тромбоцитов в данную область и запуск естественных процессов регенерации.

Метод PRP-терапии является безопасным, представляя собой полностью закрытую стерильную систему от момента взятия крови в пробирку до введения препарата в ткани. Эффективность терапии зависит от общего состояния пациентки и принимаемых препаратов. Поэтому очень важно консультирование женщин перед проведением процедуры для выявления показаний и противопоказаний. Необходимо четкое соблюдение протокола приготовления препарата [5]. Методика приготовления препарата PRP проста в исполнении:

- 1) взятие венозной крови пациента (4–8 мл) в вакуумную пробирку из медицинского боросиликатного стекла с тиксотропным запатентованным инертным сепарирующим гелем с антикоагулянтом (цитрат натрия);
- 2) центрифугирование пробирок при 3100 об/мин в течение 5 мин;
- 3) в результате кровь разделяется на форменные элементы, расположенные под сепарирующим инертным гелем, и плазму, богатую тромбоцитами;
- 4) препарат готов к введению в ткани.

Типы препаратов PRP

Компанией разработано несколько видов пробирок для получения PRP:

1. Пробирка для получения аутологичной богатой живыми тромбоцитами плазмы с пролонгированной дегрануляцией тромбоцитов и максимальным эффектом регенерации тканей. Из 8 мл цельной крови в результате получается 4–5 мл аутологичной плазмы. Данный способ подразумевает введение полученной плазмы, богатой тромбоцитами, в ткани без дополнительной активации и направлен главным образом на регенерацию.
2. Пробирка для получения аутологичного тромбофибринового геля, выполняющего функцию объемного матрикса и активатора дегрануляции факторов роста тромбоцитов, получаемых в пробирке, описанной выше. Из

8 мл цельной крови получается 5 мл аутологичной тромбофибриновой сыворотки. Способ предусматривает введение в ткани комбинации аутологичной плазмы и дополнительного физиологического активатора дегрануляции тромбоцитов и полимеризации фибрина. В качестве активатора используется аутологичный тромбин, который вызывает переход растворимого фибриногена в плотную субстанцию гель-фибрин и способствует пролонгированному выделению факторов роста тромбоцитами. Источником собственного тромбина является аутологичный тромбин-фибриновый гель, получаемый из плазмы крови при центрифугировании. Он не только способствует максимальному проявлению биологического эффекта препарата, но и преобразует препарат PRP из жидкого состояния в аутогель без нагревания. Клинический эффект представлен в повышении упругости, тургора, эластичности, частичной регрессии атрофических рубцов, выравнивании цвета кожи.

3. Метод клеточного матрикса относится к инновационным, разработанным компанией. Используются пробирки для получения запатентованной комбинации гиалуроновой кислоты и обогащенной тромбоцитами плазмы. Синергизм биологического действия PRP и гиалуроновой кислоты в едином клеточном матриксе важен с практической точки зрения, так как при этом клинические эффекты значительно более выражены и превосходят отдельное применение указанных компонентов. Пробирка содержит 2 мл неретикулированной гиалуроновой кислоты в концентрации 20 мг/мл, всего 40 мг, из 4 мл цельной крови и 2 мл гиалуроновой кислоты получается 4 мл препарата. В основу метода легла возможность получения сбалансированной гиалуроновой кислоты, вырабатываемой путем ферментации, и PRP в одной пробирке.

Состав и активация PRP

В α -гранулах тромбоцитов содержится большое количество цитокинов и факторов роста. Факторы роста включают в себя тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, основной фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов, инсулиноподобный фактор роста и интерлейкин-8. В дополнение к факторам роста тромбоциты содержат другие вещества, такие как фибронектин, витронектин и сфингозин-1-фосфат, которые инициируют заживление ран [6]. Активация и дегрануляция тромбоцитов происходят при контакте с ионами кальция и коллагеном. Действие факторов роста в тканях и регенерация обусловлены следующими этапами: хемотаксис, регенерация клеток, пролиферация и миграция клеток, синтез внеклеточного матрикса, ремоделирование, ангиогенез и эпителизация [7].

Противопоказания к проведению процедуры

Абсолютные противопоказания: тромбоцитопения (менее 100 тыс./мкл, гемоглобин менее 100 г/л), аномалии и дисфункции тромбоцитов, острые нарушения кровообращения, антикоагулянтная или антиагрегантная терапия, онкологические заболевания (особенно костной системы и крови), сепсис, высокая температура, озноб, острые и хронические инфекционные заболевания, острая интоксикация, системная красная волчанка, системная склеродермия, псориаз в стадии обострения.

Относительные противопоказания: хронические заболевания печени в стадии обострения, интоксикация после недавно перенесенных респираторных и кишечных инфекций (процедуры PRP можно проводить через 2 нед после выздоровления), хроническая интоксикация на фоне длительного активного потребления алкоголя и наркотических средств, приема лекарств, использование нестероидных противовоспалительных средств менее чем за 2 дня до процедуры забора крови, инъекции кортикостероидов менее чем за 2 нед до процедуры, беременность.

Применение PRP при разных гинекологических заболеваниях

Для лечения вагинальной атрофии при ГУМС в настоящее время широко используются инъекции PRP подслизисто на область стенок влагалища. При введении богатой тромбоцитами плазмы в слизистую тромбоциты высвобождают комплексы факторов роста, активизирующие пролиферацию дифференцированных клеток (в том числе фибробластов), ангиогенез и синтез компонентов внеклеточного матрикса (коллагенов I и III типа), пролиферацию и дифференциацию тканевых стволовых клеток, обеспечивая выраженный регенеративный и репаративный эффект. При использовании инновационного препарата клеточно-

го матрикса находящаяся в пробирке нестабилизированная гиалуроновая кислота работает как каркасный структурный элемент, родственной коже, в то время как PRP обеспечивает репаративный и регенерирующий эффект. Присутствие гиалуроновой кислоты непосредственно в момент полимеризации фибрина обеспечивает формирование трехмерных пространственных плотно упакованных ячеек, в которых находятся тромбоциты. Эти ячейки колонизируются фибробластами, что приводит к увеличению синтеза компонентов внеклеточного матрикса. Так, при введении препарата в ткани формируется биологически обогащенная сеть – матрикс, который облегчает миграцию и пролиферацию клеток, способствует гидродинамике тканей и обеспечивает распространение микроэлементов, метаболитов и гормонов. Клеточный матрикс является резервуаром для активации факторов роста и увеличивает время их пребывания в ткани по сравнению с PRP в отдельности. Лечебный эффект при использовании клеточного матрикса позволяет достичь выраженного увлажнения тканей, восстановить плотность, эластичность и складчатость слизистой влагалища, сбалансировать необходимый pH, обеспечить выработку гликогена, рост лактобактерий и тем самым нормализовать биоценоз влагалища. В результате в ходе лечения возможно достичь значимой увлажненности тканей, возможности вести полноценную половую жизнь и значительно повысить качество жизни женщины. Терапия проводится курсами с интервалом 3–4 нед до достижения значимой стагнации атрофических процессов вульвовагинальной зоны, подтвержденной и морфологическими исследованиями эпителиального покрова, и показателями кариопикнотического индекса.

При лечении стрессового недержания мочи используются методики парауретрального введения клеточного

матрикса [8, 9] и аутологичного тромбино-фибринового геля. В результате применения этих методов удается достичь выраженного каркасного и волумизирующего эффекта, что значительно уменьшает симптомы недержания мочи у женщин.

Препараты PRP используются в гинекологии для лечения различных заболеваний [10].

Применение PRP в лечении дистрофии вульвы

СЛ вульвы является хроническим заболеванием с рецидивирующим течением. По мере прогрессирования заболевания ткани истончаются, появляются микротрещины, происходит инфицирование, соединительная ткань деформирует малые и большие половые губы вплоть до сращения тканей, уменьшения входа во влагалище, уменьшения клитора или полного его исчезновения, развиваются симптомы диспареунии и болезненного мочеиспускания. Качество жизни женщины значительно ухудшается, а половая жизнь становится невозможной, что приводит к выраженным эмоциональным и психологическим проблемам [11]. Среди методов терапии используется гормональная терапия препаратами, содержащими эстрогены, кортикостероиды. Однако у ряда женщин терапия неэффективна или противопоказана. Применение PRP-терапии является альтернативным высокоэффективным методом лечения. В исследование Behnia-Willison были включены 28 пациенток со СЛ, устойчивым к стероидной терапии. Инъекции PRP проводились во все участки поражения вульвы трижды с интервалом 4–6 нед и повторно через 12 мес. Пациенты продемонстрировали клинические улучшения в виде уменьшения размеров поражения, и у 28,6% больных поражения, вызванные СЛ, исчезли полностью после лечения PRP. Таким образом, авторы пришли к выводу, что инъекции PRP можно считать эффективным методом лечения СЛ.

Клинический случай

Пациентка О., 61 год, в менопаузе 6 лет, с подтвержденным по данным гистологического исследования СЛ, без эффекта от местной терапии.

Жалобы: зуд, жжение, болезненность, сухость в области наружных половых органов и влагалища.

Произведено: инъекции препарата клеточного матрикса в поврежденные участки, использовано 2 пробирки – 8 мл – введение субдермально и подслизисто, игла 27G в папулярной, болюсной и линейно-ретроградной технике.

Результаты: уменьшение в размерах поврежденных участков после применения клеточного матрикса (см. рисунок). Исчезновение сухости и зуда после терапии, отсутствие необходимости в гормональной терапии. Белесоватые участки на малых половых губах также уменьшились в размерах.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Иванова Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, сертифицированный тренер RegenLab, КИЭМ. E-mail: DoctorIvanovaEV@gmail.com

Созаева Лариса Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Пациентка чувствовала себя комфортно, и ее качество жизни значительно улучшилось.

Заключение

Применение методик PRP-терапии является инновационным и высокоэффективным в лечении различных гинекологических заболеваний, потенцирует процессы регенерации, восстановления аутологичной микрофлоры вне зависимости от возраста, паритета, степени менопаузальных расстройств с местными (локальными) явлениями нарушения трофики тканей, ассоциированной с ГУМС. Метод доступен, прост и легко выполняем. Исследования, появляющиеся в российских медицинских журналах и зарубежной доступной литературе, подтверждают эффективность, безопасность и переносимость PRP-терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Сметник В.П. Критерии репродуктивного старения. Гинекология. 2009; 11 (5): 4–9. [Smetsnik V.P. Kriterii reproduktivnogo starenia. Gynecology. 2009; 11 (5): 4–9. (in Russian).]
- Faubion SS, Sood R, Kapoor E. Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician. Mayo Clin Proc 2017; 92 (12): 1842–9. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.08.019
- Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy: future or trend? Arthritis Res Ther 2012; 14: 219.
- Lai LP, Stitik TP, Foye PM et al. Use of platelet-rich plasma in intra-articular knee injections for osteoarthritis: a systematic review. PM R 2015; 7: 637–48.
- Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. J Cutan Aesthet Surg 2014; 7: 189–97.
- International Cellular Medicine Society. Platelet Rich plasma (PRP) guidelines [Internet] Las Vegas: International Cellular Medicine Society, 2011.
- Sundman EA, Cole BJ, Karas V et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. Am J Sports Med 2014; 42: 35–41.
- Аполихина И.А., Саидова А.С., Кубицкая Ю.В. Способ лечения стрессового и смешанного типов недержания мочи у женщин. М., 2010; с. 2–3. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Kubitskaia Iu.V. A method for the treatment of stress and mixed types of urinary incontinence in women. Moscow, 2010; p. 2–3 (in Russian).]
- Аполихина И.А., Соколова А.В., Саидова А.С., Горбунова Е.А. Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами, в сочетании с гиалуроновой кислотой – новый метод малоинвазивного лечения стрессового недержания мочи у женщин. Мед. совет. 2018; 13: 16–20. [Apolikhina I.A., Sokolova A.V., Saidova A.S., Gorbunova E.A. Autologichnaia plazma, obogashchennaya trombocitami, v sochetanii s gialuronovoi kislotoi – novyi metod maloinvazivnogo lechenia stressovogo nederzhaniia mochi u zhenshchin. Med. sovet. 2018; 13: 16–20 (in Russian).]
- Everts PA, Hoogbergen MM, Weber TA et al. Is the use of autologous platelet-rich plasma gels in gynecologic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial? Curr Pharm Biotechnol 2012; 13: 1163–72.
- Casabona F, Priano V, Vallerino V et al. New surgical approach to lichen sclerosus of the vulva: the role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration. Plast Reconstr Surg 2010; 126: 210e–211.

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Менопаузальная гормональная терапия в профилактике нарушений липидного обмена

Н.М. Подзолкова^{✉1}, В.И. Подзолков², А.И. Тарзиманова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]podzolkova@gmail.com

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности женщин старших возрастных групп. Прогрессирование данных заболеваний у женщин тесно связано с естественными процессами угасания репродуктивной функции. Дефицит эстрогенов, возникающий в постменопаузе, способствует развитию нарушений липидного обмена: снижению уровня антиатерогенной фракции холестерина и повышению концентрации проатерогенных фракций, особенно липопротеина (а). В настоящее время имеются доказательства, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может иметь кардиопротективную эффективность при условии, что она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы. Проведенные рандомизированные клинические исследования доказывают высокую эффективность проводимой МГТ в профилактике появления атеросклероза у женщин в ранней постменопаузе. Большое значение имеет индивидуализация МГТ, т.е. выбор оптимального для конкретной женщины эстрогенного, прогестагенного компонентов, их дозы и пути введения. Наиболее значимый кардиопротективный эффект МГТ доказан для комбинации 17β-эстрадиола и дидрогестерона. Одним из современных препаратов комбинированной МГТ можно считать препарат Фемостон[®], который позитивно влияет на показатели липидного спектра и уменьшает инсулинорезистентность.

Ключевые слова: нарушения липидного обмена, менопаузальная гормональная терапия, профилактика атеросклероза, 17β-эстрадиол и дидрогестерон.

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Менопаузальная гормональная терапия в профилактике нарушений липидного обмена. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 81–85. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190557

Lecture

Menopausal hormone therapy in the prevention of lipid metabolism disorders

Nataliya M. Podzolkova^{✉1}, Valerii I. Podzolkov², Aida I. Tarzimanova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]podzolkova@gmail.com

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in older women. The progression of these diseases in women is closely related to a natural processes of reproductive function decline. Estrogen deficiency which occurs in postmenopausal women contributes to lipid metabolism disorders: a decrease in anti-atherogenic HDL levels and an increase in levels of pro-atherogenic LDL, especially lipoprotein (a). Currently, there is evidence that menopausal hormone therapy (MHT) can have cardioprotective efficacy, provided that it begins at a time close to the onset of menopause. Randomized clinical trials proved a high efficacy of MHT for the prevention of atherosclerosis in early postmenopausal women. Individualization of MHT, i.e., selection of estrogen and progestogen components, their dose and route of administration which are optimal for a particular woman, is of great importance. The most significant cardioprotective effect of MHT has been proven for the combination of 17β-estradiol and dydrogesterone. One of modern drugs for combined MHT is Femoston[®], which exerts beneficial effect on lipid metabolism and reduces insulin resistance.

Key words: lipid metabolism disorders, menopausal hormone therapy, prevention of atherosclerosis, 17β-estradiol and dydrogesterone.

For citation: Podzolkova N.M., Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Menopausal hormone therapy in the prevention of lipid metabolism disorders. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 81–85. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190557

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности женщин старших возрастных групп [1]. Прогрессирование ССЗ у женщин тесно связано с естественными процессами угасания репродуктивной функции, которые сопровождаются нарушением баланса половых гормонов, как эстрогенов и прогестерона, так и андрогенов. Особым критическим моментом для здоровья женщины является прекращение менструальной функции [2].

Современная женщина почти 1/3 жизни проводит в постменопаузе, поскольку современные демографические тенденции характеризуются прогрессивным увеличением продолжительности жизни населения. В связи с этим в развитых странах число людей старших возрастных групп достигло 1/3. По данным демографов Организации Объединенных Наций, уже в 2009 г. доля лиц в возрасте 60 лет и старше в таких регионах, как США, Япония и Западная Европа, составляла 18–30%, а в возрасте 80 лет и старше – 20–21%. При этом, по расчетам Организации Объединенных Наций, эти показатели к 2050 г. возрастут до 27–44 и

29–35% соответственно [3]. В России в 2009 г. 18% населения было в возрасте 60 лет и старше, а 16% – 80 лет и старше. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует, что к 2050 г. в России эти показатели достигнут 32 и 19% соответственно [3].

В развитии ССЗ в постменопаузе играют роль изменения в трех взаимосвязанных компонентах: нарушение обмена липидов, увеличение жесткости сосудистой стенки и изменения в системе гемостаза [4]. Рядом авторов высказывается мнение о большей распространенности метаболических факторов риска среди женщин [5]. Защитное влияние эстрогенов на обмен липидов состоит в следующем: снижается содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) путем увеличения числа печеночных рецепторов к ЛПНП и усиливается их катаболизм; уменьшается активность печеночной триглицеридлипазы, что ведет к повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) из-за задержки их клиренса [4]. Появление нарушений липидного обмена у женщин в постменопаузе возникает из-за дефицита эстрогенов. По данным исследования EUROASPIRE, у женщин в постменопаузе в среднем

на 25% снижается уровень «защитной», антиатерогенной фракции холестерина ЛПВП. Одновременно происходит повышение концентрации проатерогенных фракций, в том числе ЛПНП и особенно липопротеина (а) – ЛП(а) [6].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень ЛП(а) является единственным наиболее распространенным фактором риска ранней манифестации ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [7]. Можно выделить несколько патофизиологических механизмов, лежащих в основе его высокой атеротромбогенности. ЛП(а) оказывает патологическое воздействие на различные типы клеток, включая стимулирование экспрессии молекул адгезии и снижение барьерной функции эндотелия сосудов, стимуляцию миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, выраженный аутокринный антиангиогенный эффект, индукцию воспалительной экспрессии цитокинов в моноцитах и макрофагах [8–10]. Наличие в составе ЛП(а) окисленных фосфолипидов предполагает его участие в процессе воспаления в стенке сосуда или створках аортального клапана [11, 12].

Полученные результаты крупных проспективных наблюдений демонстрируют многократное увеличение риска периферического атеросклероза у женщин в постменопаузе при повышении уровня ЛП(а) [13]. В исследовании ASTRONOMER доказано, что увеличение концентрации ЛП(а) на 10 мг/дл приводит к 10% увеличению риска быстропрогрессирующего стеноза аортального клапана [14].

Помимо этого ЛП(а) активно участвует не только в обмене липидов, но и функционировании проангиогенной системы, которая также играет важнейшую роль в развитии ССЗ. Результаты обширного метаанализа, включившего данные 10 исследований (общее число пациентов – 13 541, из них 5660 имели в анамнезе тромбоз глубоких вен и/или легочную эмболию), свидетельствуют об увеличении риска развития венозных тромбозов (ВТЭ) в 1,5 раза при концентрации ЛП(а) более 30 мг/дл [15, 16].

Изменения в системе гемостаза в условиях эстрогенного дефицита характеризуются прокоагулянтной и антифибринолитической направленностью. В постменопаузе увеличивается уровень фибриногена, VII фактора свертывания, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и возникают другие изменения, в комплексе означающие усиление прокоагулянтной активности крови [2]. Рост уровня фибриногена, VII фактора и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа обуславливает увеличение числа как нефатальных, так и фатальных сердечно-сосудистых событий. Выявляемое в постменопаузе увеличение величин антитромбина III и протеина С может быть объяснено с позиций сопутствующей компенсаторной активации системы фибринолиза. Данная реакция является положительной, поскольку дефицит ингибиторов коагуляции повышает риск ВТЭ и, возможно, артериального тромбоза [4].

Накопленные данные о многочисленных кардиопротективных свойствах эстрогенов делают их привлекательными с позиций профилактики развития ССЗ у женщин в постменопаузе. В настоящее время накоплены доказательства того, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может иметь кардиопротективную эффективность при условии, что она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы. Этот подход к выбору тактики МГТ называют «окно возможностей» или «гипотеза выбора времени». В противоположность этому начало МГТ более чем через 10 лет после менопаузы не обладает протективным эффектом и даже может причинять вред [17].

Проведенные рандомизированные клинические исследования доказывают высокую эффективность МГТ в профилактике появления атеросклероза у женщин в ранней

постменопаузе. Наиболее интересны выводы исследования ELITE, согласно которым установлено достоверное замедление утолщения комплекса интима-медиа стенки сонной артерии у женщин в ранней постменопаузе, получавших 17β-эстрадиол (на 0,0078 мм в год; $p=0,008$), по сравнению с плацебо (на 0,0044 мм в год; $p>0,05$) [18]. У женщин, находящихся в постменопаузе более 10 лет, различий в динамике толщины комплекса интима-медиа на фоне МГТ и без нее выявлено не было (0,0088 и 0,0100 мм в год соответственно; $p=0,29$). Можно согласиться с выводами авторов, по мнению которых МГТ у женщин с большой продолжительностью постменопаузы не обладает вазопротективным действием и не оказывает существенного влияния на формирование атеросклероза [18].

Существует несколько возможных объяснений этому временному феномену. Согласно первому предположению, назначение МГТ в фазу периода менопаузального перехода может способствовать восстановлению оптимального функционального состояния рецепторного аппарата эстрогенов во многих органах и системах. Более позднее назначение МГТ, как показали исследования WHI и HERS, далеко не всегда приводит к восстановлению функции рецепторов эстрогенов [19, 20]. Помимо этого высказываются и другие предположения, например, допускается, что эстрогены, которые входят в состав МГТ, могут иметь протективные свойства на ранних стадиях атеросклероза и быть потенциально опасными при уже сформировавшемся атеросклеротическом поражении сосудистой стенки. Вероятно, на ранних этапах формирования атеросклеротической бляшки эстрогены реализуют свои благоприятные эффекты посредством улучшения липидного профиля: уменьшения ЛПНП и ЛП(а). В противоположность этому при сформировавшейся бляшке эстрогены способны индуцировать экспрессию матриксной металлопротеазы, что приводит к нестабильности фиброзной покрышки и последующему ее разрушению. Также считают, что эстрадиол оказывает протективные эффекты за счет опосредованного через рецепторы эстрадиола снижения активности воспалительного процесса, в том числе за счет регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и фактор некроза опухоли α [21].

Не менее важное значение имеет индивидуализация МГТ, т.е. выбор оптимального для конкретной женщины эстрогенного, прогестагенного компонентов, их дозы и пути введения. Наиболее значимый кардиопротективный эффект МГТ доказан для комбинированных препаратов. Показано, что применение комбинированной пероральной терапии эстрадиолом и дидрогестероном на протяжении 24 мес сопровождается значимым повышением уровня ЛПВП (+7%; 95% доверительный интервал – ДИ 1–14), снижением уровня ЛПНП (-11,8%; 95% ДИ 6,3–19) и ЛП(а) [22, 23].

В настоящее время доказаны преимущества 17β-эстрадиола перед другими существующими эстрогенными компонентами МГТ. Это касается как большей физиологичности применения 17β-эстрадиола у женщин в постменопаузе, так и более существенной безопасности, в первую очередь в отношении коагуляционного потенциала. Оральные эстрогены оказывают более выраженное влияние на липидный спектр крови по сравнению с трансдермальными препаратами, так как при первичном прохождении через печень кривая концентрации гормонов в 4–5 раз выше, чем при парентеральном пути введения [24].

Дозировка эстрогена в составе препаратов для МГТ также имеет принципиальное значение. Эстрадиол дозозависимо повышает активность матриксных металлопротеаз. В связи с этим применение эстрогена в низкой дозе может сопровождаться некоторым увеличением уровня матриксных металлопротеаз, не вызывающим сосудистое ремоделирование.

В противоположность этому высокие дозы эстрогенов приводят к гиперстимуляции высвобождения матриксных металлопротеаз, что сопровождается активным ремоделированием сосудистого русла. Стартовая доза эстрогена у женщин с атеросклеротическим поражением сосудистого русла должна быть как можно более низкой [4].

Прогестагенная составляющая комбинированных препаратов для МГТ оказывает различное, едва ли не определяющее влияние на сердечно-сосудистый риск и метаболический профиль. Микронизированный прогестерон и дидрогестерон в меньшей степени влияют на развитие ССЗ в отличие от прогестенов с остаточной андрогенной активностью [25]. В исследовании ESTHER показано, что микронизированный прогестерон и производные прегнана (дидрогестерон) не влияют на риск развития ВТЭ (относительный риск – ОР 0,7, 95% ДИ 0,3–1,9; и ОР 0,9, 95% ДИ 0,4–2,3 соответственно), что делает их применение более оправданным с позиции безопасности по сравнению с производными непрегнанового ряда, для которых показано 4-кратное повышение риска развития ВТЭ (ОР 3,9, 95% ДИ 1,5–10,0) [26].

Одним из наиболее современных препаратов комбинированной МГТ, содержащих микронизированный 17β-эстрадиол и дидрогестерон, можно считать Фемостон®. Препарат представлен в широком спектре дозировок: две циклические формы – Фемостон® 1 и Фемостон® 2 (разница в содержании 17β-эстрадиола – 1 или 2 мг) и две монофазные формы – Фемостон® конти и Фемостон® мини. Это позволяет применять препарат в зависимости от выраженности симптомов климакса и периода менопаузы практически у любой пациентки и так долго, как этого требует ее самочувствие.

Дидрогестерон по действию схож с натуральным прогестероном. Его синтезируют из натурального растительного сырья, подвергая микронизации и ультрафиолетовому трехмерному воздействию, но достигаемые небольшие отличия химической структуры способствуют повышению его биодоступности при приеме внутрь, придают метаболическую стабильность, а также обеспечивают отсутствие эстрогенных, андрогенных, анаболических и минералокортикоидных свойств, т.е. более высокую селективность. Дидрогестерон и его основной метаболит 20-дигидродидрогестерон обладают мощным антиэстрогенным действием на эндометрий, снижая его пролиферативную активность. При одновременном применении с 17β-эстрадиолом характеристики дидрогестерона не меняются. В свою очередь прием дидрогестерона не оказывает существенного влияния на фармакокинетику 17β-эстрадиола и его основных метаболитов [27].

Одним из наиболее значимых кардиопротективных эффектов препарата Фемостон® является его позитивное влияние на показатели липидного спектра. В исследовании I. Godsland и соавт. показано, что назначение пероральной терапии Фемостоном способствовало снижению уровня ЛПНП, ЛП(а) и триглицеридов, а также повышению уровня ЛПВП. Авторы показали, что применение длительной комбинированной МГТ приводит к уменьшению инсулинорезистентности и способствует достоверному снижению уровня глюкозы натощак у пациенток с метаболическим синдромом [28].

На фоне терапии Фемостоном восстанавливается до нормальных значений число неактивных тромбоцитов и уменьшается число активированных форм [29]. Соответственно, уменьшаются число тромбоцитов, вовлеченных в агрегат, число малых и особенно средних и больших агрегатов. Очень важным моментом с точки зрения привлекательности Фемостона для пациенток является тот факт, что на фоне терапии указанным препаратом в течение 1 года происходит снижение массы тела, нормализация индекса массы тела, уменьшение индекса атерогенности крови [27].

Результаты многоцентровых исследований показывают, что для получения максимального эффекта с точки зрения положительного влияния на ССЗ продолжительность МГТ должна быть не менее 5 лет [30]. Существенным прорывом в МГТ стало появление монофазного ультранизкодозированного препарата Фемостон® мини, который является средством выбора для длительного лечения женщин, находящихся в постменопаузе более 3 лет. Этот препарат представляет собой оптимальную комбинацию практически натуральных ингредиентов и полностью соответствует принципам, на которых основана современная МГТ. Фемостон® мини содержит 0,5 мг микронизированного 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона. Это позволяет применять его и у женщин в постменопаузе более 3 лет в качестве стартовой дозировки при наличии симптомов климакса и как продолжение терапии Фемостоном конти через 3–5 лет после начала монофазной терапии. Сбалансированное соотношение эстрогена и гестагена обеспечивает высокий уровень безопасности в отношении риска развития кровотечений и дисплазии эндометрия [30].

Представленные четыре формы Фемостона позволили разработать современный алгоритм выбора режима МГТ. В перименопаузе при умеренном дефиците половых гормонов и для профилактики постменопаузального остеопороза назначают Фемостон® 1/10 (низкодозированный циклический режим МГТ), это может быть стартовой дозировкой в перименопаузе. При сохранении симптомов перименопаузальных нарушений (нейровегетативных, психоэмоциональных, метаболических) в течение 3 мес дозировку увеличивают – применяют циклический режим МГТ с использованием препарата Фемостон® 2/10 продолжительностью от 2 до 5 лет в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе гиперпластических процессов матки. Фемостон® 2/10 может также применяться как стартовая терапия для пациенток с хирургической и ранней менопаузой с последующим переходом на Фемостон® 1/10 через 1 год лечения для снижения эстрогенной нагрузки. В дальнейшем в постменопаузе для предупреждения урогенитальной атрофии и постменопаузального остеопороза, а также если менопаузальные нарушения стали беспокоить пациентку только в постменопаузе (и при ультразвуковом контроле М-эхо не более 4–5 мм), применяют низкодозированный режим МГТ с использованием препаратов Фемостон® 1/5 конти и Фемостон® мини.

Заключение

Таким образом, нарушения липидного обмена являются одним из наиболее значимых факторов риска ССЗ у женщин в постменопаузе. Назначение МГТ в ранней постменопаузе, выбор оптимального режима дозирования и пути введения препарата для каждой пациентки позволяют не только позитивно влиять на показатели липидного обмена, но и снизить риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Blood. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation* 2013; 127 (11): 1254–63, e1–29.
2. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Подзолкова Н.М. Менопаузальная гормональная терапия и сердечно-сосудистая профилактика: желаемое или действительное? *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2019; 18 (3): 94–106.

- [Podzolkov V.I., Bragina A.E., Podzolkova N.M. Menopauzal'naiia gormonal'naia terapiia i serdechno-sosudistaia profilaktika: zhelaemoe ili deistvitel'noe? Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2019; 18 (3): 94–106 (in Russian).]
- Мировые демографические прогнозы. Обзор 2006 года. Резюме. Организация Объединенных Наций. <http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2006/Russian.pdf> 26.02.2015. World population projected to reach 9.6 billion by 2050 with most growth in developing regions, especially Africa, says UN. http://esa.un.org/unpd/wpp/Documentation/pdf/WPP2012_Press_Release.pdf 26.02.2015
 - [Mirovye demograficheskie prognozy. Obzor 2006 goda. Reziyume. Organizatsiia Ob'edinennykh Natsii. <http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2006/Russian.pdf> 26.02.2015. World population projected to reach 9.6 billion by 2050 with most growth in developing regions, especially Africa, says UN. http://esa.un.org/unpd/wpp/Documentation/pdf/WPP2012_Press_Release.pdf 26.02.2015 (in Russian).]
 - Menopause: diagnosis and management. NICE guideline 2015. [nice.org.uk/guidance/ng23](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23)
 - Baber RJ, Panay N, Fenton A; the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–50.
 - De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J et al. The gender gap in risk factor control: Effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol* 2016; 209: 284–90.
 - Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 78–87. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.08.006
 - Liu L, Boffa MB, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) inhibits in vitro tube formation in endothelial cells: identification of roles for Kringle V and the plasminogen activation system. *PLoS One* 2013; 8 (1): e52287. DOI: 10.1371/journal.pone.0052287
 - Van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation* 2016; 134: 611–24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838
 - Scipione CA, Sayegh SE, Romagnuolo R et al. Mechanistic insights into Lp(a)-induced IL-8 expression: a role for oxidized phospholipid modification of apo(a). *J Lipid Res* 2015; 56 (12): 2273–85. DOI: 10.1194/jlr.M060210
 - Bouchareb R, Mahmut A, Nsabiya MJ et al. Autotaxin Derived From Lipoprotein(a) and Valve Interstitial Cells Promotes Inflammation and Mineralization of the Aortic Valve. *Circulation* 2015; 132: 677–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016757
 - Capoulade R, Chan KL, Yeang C et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1236–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.020
 - Forbang NI, Criqui MH, Allison MA et al. Sex and ethnic differences in the associations between lipoprotein(a) and peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg* 2016; 63 (2): 453–8. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.08.114
 - Sanchez Muñoz-Torrero JF, Rico-Martín S, Álvarez LR et al. Lipoprotein(a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis* 2018; 276: 10–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.001
 - Dentali F, Gessi V, Marcucci R et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43 (6): 614–0. DOI: 10.1055/s-0036-1598002
 - Гиперлиппротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. *Рос. кардиологический журн.* 2019; 24 (5): 101–8. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-101-108>
 - [Giperlipoproteidemiia(a) kak opasnoe geneticheski obuslovennoe narushenie lipidnogo obmena i faktor riska aterotromboza i serdechno-sosudistyx zabolovanii. *Ros. kardiologicheskii zhurn.* 2019; 24 (5): 101–8. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-101-108> (in Russian).]
 - Shively CA, Register TC, Appt SE, Clarkson TB. Effects of long-term sertraline treatment and depression on coronary artery atherosclerosis in premenopausal female primates. *Psychosom Med* 2015; 77 (3): 267–78. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000163
 - Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW. Effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241
 - Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
 - Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
 - Hodis HN, Collins P, Mock WJ et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012; 12: 217–28. DOI: 10.3109/13697137.2012.656401
 - Hanggi W, Lippuner K, Riesen W et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 708–17.
 - Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001; 76 (1): 13–24. DOI: 10.1016/S0015-0282(01)01829-5
 - Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW. Effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1221–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241
 - Santen RJ. Use of cardiovascular age for assessing risks and benefits of menopausal hormone therapy. *Menopause* 2017; 24: 589–95. DOI: 10.1097/GME.0000000000000847
 - Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric* 2016; 19 (4): 349–56. DOI: 10.1080/13697137.2016.1183624
 - Willy Hanggi et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br J Obs Gynaecol* 1997; 104: 708–17.
 - Godsland IF, Manassiev NA, Felton CV et al. Effects of low and high dose oestradiol and hydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2004; 60 (5): 541–9.
 - Canonico M et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (2): 340–5.
 - The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24 (7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Подзolkova Nataliya Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

Подзolkov Valeriy Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: podzolkov@list.ru

Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: tarzimanova@mail.ru

Nataliya M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

Valerii I. Podzolkov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: podzolkov@list.ru

Aida I. Tarzimanova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: tarzimanova@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций

И.С. Захаров^{1,2}, Г.И. Колпинский^{1,2}, Н.В. Шаламанова², И.Ю. Колесник², Т.В. Лебедева², О.В. Титаренко²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

²ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр», Кемерово, Россия

[✉]isza@mail.ru

Аннотация

В связи с морфофункциональными изменениями в организме женщины, возникающими в период постменопаузы, увеличивается риск остеопоротических переломов. Учитывая междисциплинарность проблемы остеопороза, важную роль играет комплексный подход к ведению пациенток с данной патологией, включающий взаимодействие различных специалистов (гинеколога, ревматолога, эндокринолога). В коррекции остеопоротических изменений необходимо придерживаться индивидуального подбора медикаментозной терапии, учитывая пользу и риск используемых препаратов. В статье представлен современный взгляд на лечение остеопороза у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. Изложенные данные основываются на обновленных клинических рекомендациях Европейского общества эндокринологов, опубликованных в марте 2019 г., а также на метаанализах последних исследований, касающихся вопросов лечения. Уделено внимание критериям отбора для применения той или иной группы антиостеопоротических препаратов.

Ключевые слова: остеопороз, постменопаузальный период, антиостеопоротическая терапия.

Для цитирования: Захаров И.С., Колпинский Г.И., Шаламанова Н.В. и др. Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 86–89. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190530

Lecture

A comprehensive approach to the treatment of osteoporosis in the postmenopausal period in the context of international clinical guidelines

Igor S. Zakharov^{1,2}, Gleb I. Kolpinskiy^{1,2}, Nataliia V. Shalamanova², Irina Yu. Kolesnik², Tatiana V. Lebedeva², Olesia V. Titarenko²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center, Kemerovo, Russia

[✉]isza@mail.ru

Abstract

Due to the morpho-functional changes in the woman's body that occur during the postmenopause, the risk of osteoporotic fractures increases. Given the interdisciplinarity of the problem of osteoporosis, an important role is played by a comprehensive approach to the management of patients with this pathology, including the interaction of various specialists (gynecologist, rheumatologist, endocrinologist). In the correction of osteoporotic changes, it is necessary to adhere to the individual selection of drug therapy, taking into account the benefits and risks of the drugs used. The article presents a modern view on the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. The data presented is based on updated clinical guidelines of the European Society of Endocrinology, published in March 2019, as well as on meta-analyses of recent research on treatment issues. Attention is paid to the selection criteria for the use of a particular group of anti-osteoporotic drugs.

Key words: osteoporosis, postmenopausal period, antiosteoporotic therapy.

For citation: Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Shalamanova N.V. et al. A comprehensive approach to the treatment of osteoporosis in the postmenopausal period in the context of international clinical guidelines. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 86–89. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190530

Остеопороз занимает одно из ведущих мест в структуре неинфекционных заболеваний [1]. Женщины в большей степени подвержены остеопоротическим изменениям в сравнении с мужчинами [2]. Учитывая междисциплинарность проблемы, важно организовать комплексное ведение пациенток с остеопорозом, включающее взаимодействие различных специалистов медицинского учреждения (гинеколога, ревматолога, эндокринолога), а в выборе терапии необходимо придерживаться индивидуального подхода, учитывая пользу и риск используемых препаратов [3].

В марте 2019 г. были опубликованы обновленные клинические рекомендации Европейского общества эндокринологов (European Society of Endocrinology, ESE), касающиеся ведения пациенток с остеопорозом, находящихся в постменопаузальном периоде [4]. При составлении рекомендаций эксперты сформулировали следующие тезисы:

- риск будущих переломов у женщин в постменопаузе должен определяться с использованием инструментов оценки, специфичных для каждой страны;

- при планировании лечения должны быть учтены предпочтения пациентов;
- для снижения вероятности возникновения остеопоротических переломов наряду с коррекцией диеты и образа жизни должна использоваться медикаментозная терапия;
- у женщин в постменопаузе, имеющих факторы риска, лекарственная терапия способна снизить частоту переломов; при проведении лечения решение о выборе препарата необходимо принимать на основании соотношения риск/польза с учетом профиля безопасности.

В настоящее время прогнозирование вероятности остеопоротических переломов необходимо выполнять на основании инструмента FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [5]. Данный алгоритм основан на оценке таких факторов риска, как возраст, пол обследуемого, индекс массы тела, переломы в анамнезе, переломы у ближайших родственников, курение, прием глюкокортикоидов, наличие ревматоидного артрита и других заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу, злоупотребление алкоголем.

С целью диагностики остеопоротических изменений используются лучевые методы, ключевое место среди которых занимает двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия [6, 7]. Лабораторные методы имеют вспомогательное значение, определяя баланс между костеобразованием и резорбцией костной ткани.

При интерпретации результатов рентгеновской денситометрии у женщин в постменопаузе основываются на оценке показателей Т-критерия, который при остеопорозе находится в пределах от -2,5 и ниже. В первую очередь диагностическую ценность имеют результаты исследования минеральной плотности (МПК) поясничных позвонков и бедренной кости. Так, считается, что снижение МПК поясничных позвонков на 1 SD увеличивает риск переломов шейки бедра в 1,6, а позвонков – в 2,3 раза [8].

Таким образом, пациентки, имеющие высокий риск остеопоротических переломов, должны проходить полноценное обследование и лечение в условиях многопрофильного медицинского учреждения.

Согласно Консенсусу экспертов ESE, о рекомендациях которого было упомянуто, у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск остеопоротических переломов, терапию стоит начинать с использования бисфосфонатов (алендроната, ризендроната, золендроновой кислоты или ибандроната).

В рандомизированных исследованиях были продемонстрированы определенные преимущества алендроната и золендроновой кислоты в сравнении с другими представителями данной группы препаратов. При этом указывается, что ибандронат не рекомендуется применять для снижения риска невертебральных переломов. Опубликованный в 2019 г. метаанализ продемонстрировал, что у пациентов, применяющих алендронат, риск позвоночных переломов по сравнению с плацебо-группой уменьшился на 44% (отношение рисков – ОР 0,56; 95% доверительный интервал – ДИ 0,46–0,67), а риск перелома бедренной кости – на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,39–0,92); при использовании золендроновой кислоты риск позвоночных переломов уменьшился на 56% (ОР 0,44; 95% ДИ 0,23–0,84), перелома бедренной кости – на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,43–0,79) [9]. Важной особенностью терапии бисфосфонатами является то, что в отличие от других антиостеопоротических препаратов остеопротективный эффект сохраняется в течение нескольких лет после прекращения лечения [10, 11].

При проведении данного вида терапии у женщин в постменопаузальном периоде необходимо вновь оценить риск переломов через 3–5 лет. Если вероятность переломов остается высокой – нужно продолжить лечение. У женщин с низким и средним риском стоит рассмотреть возможность так называемых «бисфосфонатных каникул». Термин «бисфосфонатные каникулы» включает временное прекращение приема бисфосфонатов сроком до 5 лет. В зависимости от показателей МПК и клинических особенностей конкретного пациента продолжительность этого периода может быть изменена. При перерыве терапии бисфосфонатами переоценка риска остеопоротических переломов выполняется с интервалом в 2–4 года. «Бисфосфонатные каникулы» способствуют снижению вероятности возникновения нежелательных эффектов, связанных с приемом данной группы препаратов. В то же время адекватный перерыв в терапии не приводит к значимому увеличению рисков остеопоротических переломов [12].

Альтернативным вариантом начальной терапии при остеопорозе в постменопаузальном периоде может являться назначение деносумаба – препарата, являющегося моноклональным антителом к лиганду рецептора ядерного фактора кВ, действие которого основано на подавлении формирования остеокластов при отсутствии зависимости от активности костного ремоделирования. Последнее обстоятельство способствует равнозначному остеопротективному

воздействию как на трабекулярную, так и на кортикальную костную ткань. Проведенный метаанализ, в котором сравнивалось терапевтическое действие деносумаба и плацебо, показал, что применение лекарственного препарата снижает риск переломов позвонков на 68% (ОР 0,32; 95% ДИ 0,26–0,40), а переломов бедренной кости – на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,37–0,98) [9]. В исследовании FREEDOM Extension у пациентов, которые в течение 7 лет применяли деносумаб, отмечались низкие показатели новых рентгенографически подтвержденных переломов позвонков (0,9–1,86% в год) и переломов бедра (0–0,61% в год) [13].

Деносумаб вводится подкожно каждые 6 мес. Спустя полгода после окончания применения препарата отмечается активация резорбтивных процессов, поэтому «лекарственные каникулы» при использовании деносумаба не рекомендуются. У лиц с остеопорозом в постменопаузальном периоде, принимающих деносумаб, требуется повторно оценивать риск переломов через 5–10 лет. При сохранении высокого уровня риска имеется необходимость либо в продолжении терапии деносумабом, либо в рассмотрении варианта использования других антиостеопоротических препаратов. Лица, у которых для лечения остеопороза использовался деносумаб, отмечали большую приверженность терапии по сравнению с пациентами, использующими некоторые бисфосфонаты (алендронат) [14]. Важно отметить, что у женщин в постменопаузальном периоде, имеющих остеопороз, лечение деносумабом не должно задерживаться или прекращаться без последующей антирезорбтивной терапии прочими препаратами. Это позволит избежать синдрома «рикошета» в ремоделировании костной ткани, сохраняя стабильные показатели уровня МПК и снижая риск переломов. Проведенные исследования продемонстрировали уменьшение показателей МПК до исходного уровня через 18–24 мес в случае, если после прекращения терапии деносумабом не проводилось лечение другими антиостеопоротическими препаратами [15, 16].

Для снижения риска вертебральных остеопоротических переломов в постменопаузе у лиц, которые не переносят бисфосфонаты или деносумаб, эксперты ESE рекомендуют применять селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, в частности ралоксифен. Проведенный метаанализ, который оценивал эффективность ралоксифена, показал снижение риска переломов позвонков на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,52–0,69) и не выявил существенного влияния на снижение риска переломов бедренной кости и прочих внепозвоночных переломов [9]. Необходимо отметить, что ряд побочных эффектов, таких как венозная тромбоэмболия, приливы и судороги, ограничивает использование данной группы препаратов [17]. Учитывая высокий риск венозной тромбоэмболии на фоне применения ралоксифена, прием препарата следует прекратить в случае состояния, приводящего к длительной иммобилизации. Влияние ралоксифена на уровень МПК меньше, чем у препаратов менопаузальной гормональной терапии, в то же время нет сравнительных данных в отношении воздействия на вероятность возникновения переломов [18].

К препаратам, увеличивающим костеобразование, относятся паратгормон и паратгормон-родственные протеиновые аналоги. В России согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза (2016 г.) используется терипаратид – генно-инженерный фрагмент молекулы паратгормона [19]. Данная группа препаратов рекомендована к применению у женщин с остеопорозом в постменопаузе и у лиц с высоким риском остеопоротических переломов, а также у пациенток с переломами позвоночника. Метаанализ определил снижение риска переломов позвоночника на 74% (ОР 0,26; 95% ДИ 0,18–0,39) и на 39% внепозвоночных переломов (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44–0,85) при использовании терипаратида по сравнению с плацебо-группой [9]. Тери-

паратид несколько увеличивает уровень сывороточного кальция и может привести к гиперкальциемии, поэтому до начала терапии необходимо провести оценку сывороточного кальция.

Назначают паратгормон сроком до 2 лет. У пациенток, которые завершили курс лечения терипаратидом, для сохранения уровня МПК ткани необходимо продолжить лечение с использованием антирезорбтивных препаратов других групп. Необходимо отметить, что при лечении препаратами данной группы имеются некоторые ограничения: первое – необходимость в ежедневных инъекциях, что неизбежно снижает комплаенс, второе – терипаратид является достаточно дорогостоящим препаратом, что также является важным барьером.

С позиции врача-гинеколога препаратами 1-й линии в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза являются эстрогены. Метаанализ, в котором сравнивалось влияние менопаузальной гормональной терапии с плацебо, показал снижение риска переломов позвонков на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,89) и снижение риска переломов бедренной кости на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,52–0,98) [9]. Однако в клинических рекомендациях ESE указано, что менопаузальная гормональная терапия должна использоваться только у женщин, перенесших гистерэктомию. Критериями включения в группу лиц, которым может проводиться МГТ, являются:

- возраст менее 60 лет;
- наличие прочих климатических расстройств;
- длительность постменопаузы менее 10 лет;
- низкий риск тромбоза глубоких вен;
- непереносимость бисфосфонатов и деносумаба;
- отсутствие инфаркта миокарда, инсульта, рака молочной железы в анамнезе.

Представляет интерес тот факт, что, согласно рекомендациям ESE, у пациенток с остеопорозом в постменопаузе, имеющих высокий риск переломов и не переносящих бисфосфонаты, деносумаб, эстрогены, тиболон, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов или терипаратид, рекомендован назальный спрей кальцитонина. Однако необходимо отметить, что в России, на основании Письма Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 21 сентября 2012 г. №04И-876/12 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Миакальдик», назальный спрей кальцитонина в настоящее время не применяется и не включен в Федеральные клинические рекомендации (2016 г.) в связи с высоким риском развития злокачественных новообразований.

В качестве дополнения к антиостеопоротической терапии рекомендовано сочетанное применение кальция и витамина D. Остеопротективная роль кальция доказана как при поступлении в организм с пищевыми продуктами, так и в виде кальцийсодержащих препаратов. Использование в пищевом рационе добавок кальция считается доступным, малобюджетным и эффективным способом снижения риска переломов, связанных с остеопорозом [20]. P. Barrionuevo и соавт. (2019 г.) в опубликованном метаанализе показали, что при использовании комбинации препаратов кальция и витамина D не было выявлено значимого снижения риска переломов позвонков, но отмечалось уменьшение риска переломов бедренной кости на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,71–0,93). Кроме того, учитывая, что деносумаб может способствовать развитию гипокальциемии, необходимо компенсировать дефицит витамина D и обеспечить достаточное поступление кальция еще до начала лечения данным препаратом [21]. В то же время многие эксперты считают, что увеличение потребления кальция с пищей является самым подходящим и безопасным способом укрепления костной ткани.

Для оценки эффективности проводимой антиостеопоротической терапии и мониторинга динамики изменений

МПК используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия позвоночника и бедренной кости с интервалом 1 раз в 1–3 года. Альтернативным способом оценки неудовлетворительного ответа на антиостеопоротическую терапию или низкой приверженности лечению является мониторинг маркеров костного метаболизма (С-концевые телопептиды коллагена 1-го типа для антирезорбтивной терапии или N-концевые пропептиды проколлагена 1-го типа для костной анаболической терапии).

Заключение

С 1997 г. Всемирной организацией здравоохранения 20 октября объявлен Днем борьбы с остеопорозом. Объединенные усилия гинекологов, ревматологов, эндокринологов, терапевтов и травматологов должны способствовать оказанию своевременной и качественной помощи лицам, подвергшимся скрытой эпидемии настоящего времени. При этом ключевую роль будет играть рациональный подход к лекарственной терапии остеопоротических изменений, учитывающий индивидуальные особенности пациентов, в соответствии с международными клиническими рекомендациями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии – 2010. International Osteoporosis Foundation, 2010. Остеопороз и остеопатии. 2011; 2.
[Lesniak O.M. Audit of osteoporosis problem in Eastern Europe and Central Asia – 2010. International Osteoporosis Foundation, 2010. Osteoporoz i osteopatii. 2011; 2 (in Russian).]
2. Колпинский Г.И., Захаров И.С. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза. Кемерово, 2015.
[Kolpinskiy G.I., Zakharov I.S. Diagnosis and prediction of postmenopausal osteoporosis. Kemerovo, 2015 (in Russian).]
3. Захаров И.С., Ушакова Г.А., Колпинский Г.И. Комплексная диагностика постменопаузального остеопороза с позиции врача акушера-гинеколога. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 8–10.
[Zakharov I.S., Ushakova G.A., Kolpinskiy G.I. Complex diagnosis of postmenopausal osteoporosis from a position of obstetrician-gynecologist. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 8–10 (in Russian).]
4. Eastell R, Rosen CJ, Black DM et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104 (5): 1595–622.
5. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Calcif Tissue Int 2019; 104 (3): 235–8.
6. These are the Official Positions of the ISCD as updated in 2015. Available at: <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult> (accessed June 18, 2015)
7. Шкарабуров А.С., Колпинский Г.И., Захаров И.С. и др. Использование лучевых методов в диагностике постменопаузального остеопороза. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017; 2 (2): 70–6.
[Shkaraburov A.S., Kolpinskiy G.I., Zakharov I.S. et al. X-ray techniques for diagnostics of postmenopausal osteoporosis. Fundamental'naya i klinicheskaya medicina. 2017; 2 (2): 70–6 (in Russian).]
8. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Metaanalysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. Br Med J 1996; 312: 1254–9.
9. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104 (5): 1623–30.
10. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al.; Flex Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. JAMA 2006; 296 (24): 2927.
11. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 2012; 27 (2): 243–54.
12. Adams AL, Adams JL, Raebel MA et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: a population-based cohort study. J Bone Miner Res 2018; 33 (7): 1252–9.

13. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML et al. 10 Years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5 (7): 513–23.
14. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int* 2011; 22 (6): 1725–35.
15. Brown JP, Roux C, Torring O et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28 (4): 746–52.
16. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (4): 972–80.
17. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 161 (10): 711–23.
18. Reid IR, Eastell R, Fogelman I et al. A comparison of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on bone and lipids in healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164 (8): 871–9.
19. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63 (6): 392–426.
[Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. et al. Russian clinical guidelines on the diagnosis, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii*. 2017; 63 (6): 392–426 (in Russian).]
20. Amling M. Calcium and vitamin D in bone metabolism: Clinical importance for fracture treatment. *Unfallchirurg* 2015; 118 (12): 995–9.
21. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prolia

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Захаров Игорь Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ, ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ». E-mail: isza@mail.ru

Колпинский Глеб Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии ФГБОУ ВО КемГМУ, ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ». E-mail: glebss@mail.ru

Шаламанова Наталия Викторовна – зав. консультативной поликлиникой ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ». E-mail: shalamanovanataliya@gmail.com

Колесник Ирина Юрьевна – зам. глав. врача по лечебной работе ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ»

Лебедева Татьяна Васильевна – зав. отд-ния акушерства и гинекологии поликлиники №2, ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ»

Титаренко Олеся Вячеславовна – врач-эндокринолог ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ»

Igor S. Zakharov – D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center. E-mail: isza@mail.ru

Gleb I. Kolpinskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center. E-mail: glebss@mail.ru

Natalia V. Shalamanova – Head of the Consultative Polyclinic, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center. E-mail: shalamanovanataliya@gmail.com

Irina Yu. Kolesnik – Deputy Chief Doctor, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center

Tatiana V. Lebedeva – Head Department of Obstetrics and Gynecology, polyclinic №2, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center

Olesia V. Titarenko – endocrinologist, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

Менопауза: вопросы и решения

Для цитирования: Менопауза: вопросы и решения. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 90–96. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190556

Conference Proceedings

Menopause: issues and solutions

For citation: Menopause: issues and solutions. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 90–96. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190556

На прошедшем I Национальном междисциплинарном конгрессе по проблемам менопаузы с международным участием, состоявшемся на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, врачи многих специальностей (гинекологи, эндокринологи, урологи, геронтологи и др.) активно обсуждали проблемы менопаузального периода, в частности урогенитальное старение как одну из основных проблем в постменопаузе, а также вопросы назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и anti-age-стратегии в гинекологии.

С результатами разработок таргетной терапии вульвовагинальной атрофии с позиций молекулярной микроскопии аудиторию познакомил Игорь Моисеевич Кветной – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела патоморфологии ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», профессор кафедры патологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», заслуженный деятель науки РФ. Бурное развитие и широкое внедрение в биомедицину молекулярно-биологических методов верификации экспрессии генов, кодирующих синтез сигнальных молекул, позволило создать новое прикладное направление – молекулярную микроскопию – и значительно расширить возможности персонализированной диагностики, лечения и профилактики заболеваний, в том числе возраст-ассоциированной патологии репродуктивной системы. Понятие сигнальных молекул включает в себя биологически активные вещества, которые участвуют в поддержании гомеостаза. Они осуществляют передачу сигналов от одной клетки к другой и специфически воздействуют на клетки-мишени. Специфичность такого воздействия определяют белки-рецепторы клетки-мишени, связывающие только собственные лиганды.

В постменопаузе недостаток эстрогенизации тканей приводит к атрофическим процессам стенок влагалища, которые теряют упругость; складчатость слизистой оболочки исчезает, она становится сухой и блестящей. Постепенно исчезает функциональный слой слизистой, снижается выработка гликогена и молочной кислоты, нарушается влагалищный биотоп, секрет влагалища становится нейтральным или щелочным. Для микробиоты влагалища в постменопаузе характерны низкий титр или полное отсутствие лактобацилл, низкая общая микробная обсемененность, представленная в основном облигатно-анаэробными грамположительными бактериями. На фоне снижения или отсутствия доминирующей микрофлоры влагалища они становятся агрессивным компонентом биоценоза, что приводит к формированию порочного круга для развития вульвовагинальной атрофии (ВВА).

Для выявления возможных молекулярных мишеней таргетной терапии при ВВА проведено изучение молекулярно-клеточных механизмов биологической активности препарата Триожиналь® в клеточной культуре эпителия влагалища человека методом лазерной сканирующей им-

мунофлуоресцентной конфокальной микроскопии. Исследователями был создан монослой эпителиальных клеток, воздействие на которые оказывали четыре препарата: Триожиналь® (эстриол, микронизированный прогестерон и лактобактерии *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini*), Овестин (эстриол), Гинофлор Э (эстриол и лактобактерии ацидофильные), Утрожестан (микронизированный прогестерон). В контрольной группе в культуральную среду вводили физиологический раствор. Иммуноцитохимическое окрашивание клеток для верификации экспрессии сигнальных молекул проводили по методикам коммерческих протоколов. Использовали следующие первичные моноклональные антитела:

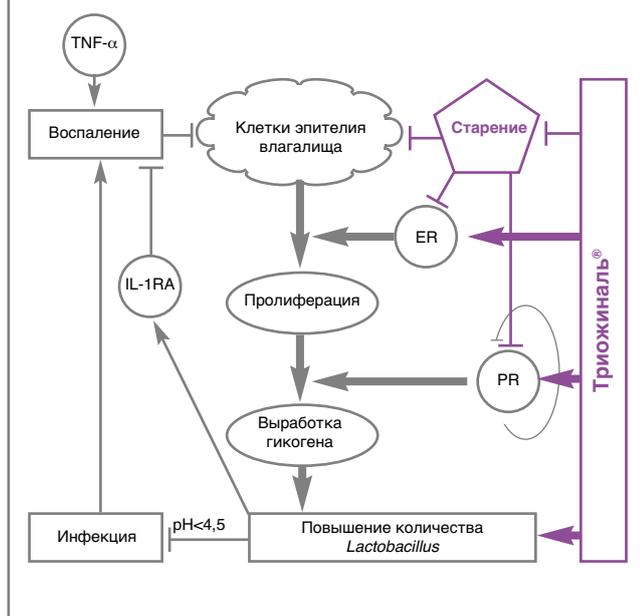
- IL-1RA – белок семейства цитокинов интерлейкина-1. Гиперэкспрессия IL-1RA отражает ускоренное клеточное старение.
- PR – рецепторы прогестерона, стимулируют синтез факторов дифференцировки эпидермиса через активацию митогенактивируемых протеинкиназ. Активация PR запускает экспрессию генов, кодирующих синтез «белков клеточного цикла», что приводит к усилению пролиферации клеток и росту тканей.
- ER – рецепторы к эстрогенам. Эстрогены, воздействуя на ткани-мишени, среди которых и эпителий влагалища, не только работают как уникальный агент, стимулирующий пролиферацию клеток, но и способствуют секреторной функции клеток. Такое многогранное действие объясняется тем, что эстрогены стимулируют синтез не только собственных рецепторов, но и рецепторов к прогестерону и андрогенам.
- TNF-α – фактор некроза опухолей – многофункциональный цитокин, участвующий в развитии воспаления, может служить молекулярным маркером нарушений клеточной пролиферации и дифференцировки.
- Ki-67 – фактор пролиферации – интегральный маркер процесса клеточной пролиферации. Экспрессия Ki-67 значительно снижается при старении клеточных популяций.

В работе показано, что под действием препарата Триожиналь® достоверно снижалась экспрессия IL-1RA, TNF-α и достоверно повышалась экспрессия PR, ER, Ki-67 по сравнению с показателями контроля, и эти эффекты стали самыми выраженными среди всех участвующих в исследовании препаратов. Препарат воздействует на сигнальные молекулы, которые способствуют пролиферации клеток, а значит, и регенерации тканей, профилактирует воспалительные явления и способствует повышению количества лактобактерий (рис. 1).

Таким образом, проведенные исследования показали, что препарат Триожиналь® обладает выраженными геропротекторными, регенераторными и гомеостатическими эффектами, что дает основание для его дальнейшего изучения и применения как таргетного фармакологического препарата для профилактики и лечения ВВА. Изучение механизмов действия препарата современными методами

Рис. 1. Молекулярные механизмы таргетного действия препарата Триожиналь® на эпителий влагалища.

Fig. 1. Molecular mechanisms of targeted actions of Triogynal® on the epithelium of the vagina.



молекулярной микроскопии показало его перспективность в качестве потенциального мощного биорегулятора процессов клеточного метаболизма.

Связь уробиомы, генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) и инфекций мочевых путей (ИМП) у женщин осветила Лариса Ивановна Мальцева – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ. Известно, что существуют как урологические, так и вагинальные симптомы ГУМС. Дефицит гормонов, прежде всего эстрогенов и прогестерона, изменения вагинальной микрофлоры и прочие факторы могут способствовать изменениям в мочеполовом эпителии и урогенитальном микробиоме и, как следствие, возникновению инфекционных заболеваний мочевых путей у 8–10% женщин в постменопаузе. Наиболее частым симптомом становится бактериурия, основным этиологическим фактором – *Escherichia coli*, нередко резистентная к различным видам антибиотиков. Традиционно считается, что инфекция мочевых путей у женщин распространяется восходящим путем, из влагалища. Менопауза предрасполагает к рецидивированию ИМП.

Одним из наиболее важных открытий последнего времени стал тот факт, что урогенитальный тракт здорового человека содержит геномы более 100 различных микроорганизмов. В нем обнаружены и вирусные сообщества – большинство из них бактериофаги, но выделены также герпес- и папилломавирусы. Роль мочевой микробиоты чрезвычайно велика: бактерии необходимы для надлежащего развития мочевых путей; комменсальные микроорганизмы могут вытеснять патогены, блокировать их доступ к уроэпителию, выделять противомикробные соединения, направленные на уничтожение патогенных организмов, участвовать в регуляции транспорта в эпителии.

Микробиом мочевой системы женщин и мужчин различен: у женщин преобладают *Lactobacillus* (микробиота мочевого пузыря и влагалища схожи, поскольку органы анатомически связаны), у мужчин – *Corynebacterium*. В постменопаузе состав меняется, начинают превалировать, к примеру, *Mobiluncus*. Микробиом у женщин с не-

держанием мочи состоит из бактерий, которые считаются уропатогенами, – *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*. Что касается микробиома кишечника, именно он играет ключевую роль в развитии и прогрессировании заболеваний мочевой системы. Так, микробиота кишечника регулирует концентрацию эстрогенов путем секреции β-глюкуронидазы, а нарушение состава микробиоты этой локализации, уменьшение ее разнообразия приводят к снижению циркулирующих эстрогенов из-за недостатка бактерий, метаболизирующих женский половой гормон, и, соответственно, к нарушению функции органов-мишеней.

Применение антибиотиков у женщин в менопаузе с рецидивирующей ИМП способствует формированию антибиотикорезистентности. Для предотвращения рецидивирующих инфекций целесообразным представляется назначение пробиотиков и локальных эстрогенов. Использование последних, в свою очередь, помогает восстановить микрофлору влагалища с преобладанием лактобацилл, улучшить дифференцировку и целостность эпителия в мочеполовом тракте. Эстрогенное воздействие на эпителий – это повышенное производство антимикробных пептидов и более тесное межклеточное соединение, препятствующее реактивации патогенных микроорганизмов. Метаанализ 15 исследований показал, что применение вагинальной формы эстрогенов снижает частоту инфекционных заболеваний мочевыводящих путей, значительно снижает кислотность влагалища, усиливает рост *Lactobacillus* и вызывает меньше нежелательных явлений по сравнению с применением оральных эстрогенов.

Однако монотерапия эстрогенами не решает проблему вторичного инфицирования мочевых путей. Необходимо осуществлять дотацию нормальной лактофлоры и возмещение утраченного прогестерона. Комплексным препаратом, включающим все три упомянутых компонента, стал Триожиналь®. Эстриол в его составе способствует восстановлению эпителиального слоя влагалища и уротелия, прогестерон участвует в дифференцировке эпителия, создает условия для существования лактобактерий и синтеза гликогена, оказывает противовоспалительное действие, лактобактерии LCR быстро восстанавливают микрофлору и уровень кислотности. К особенностям указанного штамма относятся возможность сохранять жизнеспособность и стабильную концентрацию, быстрое восстановление кислотности, образование биопленки, ингибирование роста патогенов за счет конкурентного за рецепторы эпителия. Применение препарата Триожиналь® способствует снижению выраженности симптомов ГУМС и улучшению результатов лечения рецидивирующей мочевой инфекции у женщин в пери- и постменопаузе. Именно к такому выводу пришли Дмитрий Юрьевич Пушкарь – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, и его коллеги*.

Вульвовагинальному старению был посвящен доклад Мекана Рахимбердыевича Оразова – доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Известно, что распространенность ГУМС достоверно высокая: результаты многоцентрового исследования 2019 г. показали, что симптомы ВВА диагностируются у 36,8% женщин. В возрасте 40–45 лет это заболевание встречается в 19,2%, в возрасте 52–55 – показатели увеличиваются до 53,8%. Проблемой становится тот факт, что атрофия влагалищного эпителия – это «молчаливое» состояние, при котором женщина считает естественными процессы старения и ассоциированного с

*Журнал «Гинекология», № т. 20, 2018 г.

Рис. 2. Термин ГУМС точнее отражает патогенез симптомов.

Fig. 2. The term genitourinary menopausal syndrome more accurately reflects the pathogenesis of symptoms.



ним дискомфорта, считая, что помочь ей невозможно. Этот факт указан и в европейских исследованиях: так, лишь 54% женщин обсуждают свое сексуальное здоровье с врачами и лишь в том случае, когда врач их об этом спрашивает, а 33% пациенток и вовсе умалчивают о своих проблемах. Из более чем 2 тыс. женщин в возрасте 55–85 лет, имеющих соответствующие клинические проявления ГУМС, лишь 11% пациенток сочли необходимым обратиться к врачу на имеющиеся нарушения.

У женщин с ГУМС в менопаузе отмечается значительное ухудшение качества жизни из-за снижения уровня физической активности, ухудшения ментального статуса, изменения социального и ролевого функционирования, сексуальной дисфункции. Каждая 7-я пара имеет тенденцию к семейной дисгармонии (дисгамии), ассоциированной с симптомами женского вульвовагинального старения.

Для описания гормонозависимых возрастных изменений, затрагивающих наружные половые органы, влагалище, уретру, мочевой пузырь, принят термин ГУМС. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в рубрике 95.2 указан постменопаузальный атрофический вагинит. Достоверными факторами риска этого состояния становятся помимо самой менопаузы курение, злоупотребление алкоголем, отсутствие физической нагрузки. В возрасте после 40 лет дефицит эстрогенов и прогестерона в итоге создает предпосылки для развития условно-патогенной микрофлоры, провоцирующего восходящее инфицирование мочевых путей (рис. 2).

Клинические фенотипы ГУМС можно наблюдать и в репродуктивном возрасте. Возникают они при первичной овариальной недостаточности, приеме некоторых препаратов (тамоксифена, даназола, агонистов гонадотропина, селективных модуляторов рецепторов эстрогенов, ингибиторов ароматазы), системных заболеваниях соединительной ткани, длительном приеме кортикостероидов. Симптомы ВВА испытывают пациентки после билатеральной оофорэктомии, лучевой терапии органов малого таза, химиотерапии.

Ведущим симптомом вульварного старения становится боль или дискомфорт в области вульвы, которые зависят от нарушения гистоархитектоники дермально-эпидермальной границы вульвы. К другим симптомам относят сухость, жжение, раздражение и зуд в области влагалища и вульвы, а также контактные кровотечения и диспареунию. На фоне выраженной атрофии вульвы может произойти

частичное или полное заращение малых половых губ. К признакам уретрального старения относят дизурические расстройства, рецидивирующие инфекции уrogenитального тракта, атрофию уретрального эпителия, уретро- и цистоцеле. Эти симптомы обуславливают сексологические симптомы старения – диспареунию, дизоргазмию, аноргазмию, снижение либидо, возбуждения и lubricации.

Биоценоз влагалища в пери- и постменопаузе характеризуется снижением числа лактобактерий, уменьшением выработки гликогена. Возрастает риск реализации патогенов, клиническая картина инфицирования зачастую носит стертый характер (определяются локальные участки эритемы, видны петехии, просвечивающие кровеносные сосуды, появляются вагинальные выделения). Интересны результаты исследования 2019 г., в котором оценивался биоценоз влагалища женщин в постменопаузе, получавших и не получавших локальную МГТ: оказалось, что разница весьма значительна. Так, у женщин, не получавших локальную МГТ, было заметно повышение концентрации *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, которые обуславливают антибактериальную резистентность и лежат в основе развития неспецифического вагинита и ИМП.

К диагностическим критериям ГУМС относят уменьшение или отсутствие поверхностных эпителиальных клеток, наличие парабазальных круглых клеток эпителия, отсутствие лейкоцитов и лактобацилл, наличие грамотрицательных микроорганизмов и грамположительных кокков. Важно акцентировать внимание на показателях вагинальной pH-метрии, коррелирующей с изменениями парабазальных и поверхностных клеток влагалищного эпителия и объективными признаками старения и вульвовагинальной атрофии. ГУМС нужно дифференцировать с аллергическим вагинитом или вульвитом, неинфекционными вульварными дерматозами, вульводинией, интерстициальным циститом и пр.

«Золотым стандартом» лечения ВВА является локальная гормонотерапия (уровень доказательности IA), которая улучшает сексуальную функцию. Согласно рекомендациям Российской ассоциации по менопаузе, при лечении уrogenитальной атрофии локальные формы гормональной терапии имеют преимущества перед системной (уровень доказательности IB). Среди гормональных препаратов для локальной терапии ГУМС, зарегистрированных в России, спикер обратил внимание на Триожиналь® – капсулы, содержащие микронизированный эстриол 0,2 мг, дополнен-

ный микронизированным прогестероном 2 мг и лактобактериями *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее 2×10^7 КОЕ. Закономерным становится вопрос: если монотерапия эстриолом обеспечивает восстановление пролиферации эпителия при дефиците эстрогенов, зачем в состав препарата включен прогестерон?

Известно, что в уретральном и вагинальном эпителии присутствуют рецепторы как к эстрогенам, так и прогестерону, андрогенам, глюкокортикоидам. Эстрогены отвечают за прочность тканей и пролиферацию, тогда как прогестерон – за эластичность и трофику (прогестерон выполняет роль ингибитора патологической клеточной пролиферации эпителиоцитов влагалища, регулятора дифференциации эпителиальных клеток). Эстрогены способствуют синтезу гликогена в эпителиоцитах влагалища, прогестерон – его высвобождению. Эстроген и прогестерон – это взаимодополняющая коалиция, целью которой становится сохранение вульвовагинального здоровья женщины. Таким образом, Триожиналь® – патогенетически обоснованная терапия симптомов ВВА. При атрофическом вульвовагините, обусловленном дефицитом эстрогенов, препарат назначают по 2 капсулы в сутки в течение 20 дней до облегчения симптомов (интенсивный курс), затем по 1 капсуле в сутки (базовая и поддерживающая терапия). Доза препарата корректируется в зависимости от достигнутого эффекта. Длительность терапии не должна составлять более 3 мес, при необходимости возможно повторение курсов терапии. Триожиналь® также назначают с целью подготовки пациенток в постменопаузе к плановым гинекологическим операциям для профилактики послеоперационных осложнений (в составе комплексной терапии) по 2 капсулы в сутки в течение 2 нед до операции и в течение 2 нед после.

Эффективность и безопасность локального применения эстриола и прогестерона в лечении ВВА доказана как в европейских, так и отечественных клинических исследованиях. Так, проведенное на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России исследование по оценке эффективности терапии Триожиналем по сравнению с монотерапией эстриолом продемонстрировало более выраженное и статистически значимое снижение интенсивности симптомов ГУМС, эффективное восстановление нормоценоза и значительное повышение доли лактобактерий в общей бактериальной массе, а также более эффективное купирование ВВА именно после курса лечения препаратом Триожиналь®.

В состав препарата Триожиналь® также входит лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini*. Лактобактерии LCR образуют защитную биопленку, нормализуют pH влагалища, препятствуют адгезии патогенов и способны в 6 раз сильнее вырабатывать молочную кислоту, чем обычные лактобактерии. Входящий в состав препарата лактозы моногидрат является питательной средой для лактобактерий LCR, а секретируемые LCR метаболиты усиливают антимикробные действия.

Что касается альтернативных методов терапии ВВА (например, при наличии противопоказаний к гормональной терапии), используют низкомолекулярную гиалуроновую кислоту, но доказательной базы у таких способов лечения нет. Лазерное remodelирование вульвы и влагалища или карбокситерапия предназначены для быстрого купирования симптомов ВВА, но не подходят для лечения стрессового недержания мочи, не профилактируют и не лечат генитальный пролапс.

С точки зрения купирования ментального дистресса хорошо себя зарекомендовалинутрицевитические комплексы метаболитически-активных веществ, к примеру, Фамвیتال®, включающий антиоксиданты, микроэлементы, витамины и микро-нутриенты для поддержания здоровья и красоты пациенток.

К недоказанным, но весьма перспективным принципам терапии ВВА и купирования симптомов ГУМС относят интравагинальное применение дегидроэпиандростерона, осемифена, внутривлагалищного окситоцинового геля, вагинального тестостеронсодержащего крема, витамина D.

Обзор последних рекомендаций по назначению МГТ провела Вера Ефимовна Балан – доктор медицинских наук, профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии». Известно, что у современной женщины в климактерическом периоде существует потребность оставаться социально активной. Однако угасание репродуктивной системы связано со снижением работоспособности, а также с увеличением частоты соматической патологии. Существующая Программа сохранения здоровья женщины в пери- и постменопаузе отражает комплексный подход, включающий ведение здорового образа жизни, психологическую и социальную поддержку, тщательный медицинский контроль за состоянием здоровья и медикаментозную профилактику. Важнейшим инструментом в руках гинеколога становится МГТ, однако он задействован недостаточно. Частота назначений и длительность приема МГТ снизились после публикации результатов исследования WHI по следующим причинам: врачи опасаются повышения рисков сердечно-сосудистых заболеваний (которые наоборот снижаются при назначении МГТ), рака молочной железы – РМЖ (достаточно низкие, чтобы быть значимыми) и венозной тромбоземболии (также весьма низкие при использовании трансдермальных форм и микронизированного прогестерона).

Новые рекомендации 2018 г. по менопаузе и сахарному диабету (СД) касаются следующих моментов. МГТ оказывает положительный эффект на гликемический профиль даже у женщин с СД 2-го типа. У женщин с ожирением и СД 2-го типа или у любой женщины с умеренным сердечно-сосудистым риском препаратом выбора может стать трансдермальный 17β-эстрадиол. Из исследованных гестагенов в составе МГТ предпочтение стоит отдавать микронизированному прогестерону и дидрогестерону как метаболитически нейтральным гестагенам.

Согласно рекомендациям по менопаузе Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов от 2017 г., применение трансдермальных эстрогенов имеет меньшую вероятность развития тромботического риска и, возможно, риска развития инсульта и ишемической болезни сердца по сравнению с пероральными эстрогенами. Также в рекомендациях отмечено, что, если имеется необходимость применения прогестагенного компонента, более безопасной альтернативой является микронизированный прогестерон. С этими пунктами созвучны рекомендации Североамериканского общества по менопаузе – они добавляют кроме прочего тезисы о микронизированном прогестероне. Так, он имеет меньшее влияние на риск РМЖ, имеет средневыраженный седативный эффект и не оказывает влияния на когнитивные функции в дневное время. В сочетании с эстрадиолом микронизированный прогестерон показал значимую частоту и степень облегчения вазомоторных симптомов у женщин 40–65 лет.

Доказано, что нарушения сна тесно связаны с метаболическими расстройствами и повышением массы тела – в частности, за счет изменения пищевого поведения. Эту ситуацию тоже можно исправить: эстрогены оказывают благоприятное действие на аппетит, метаболизм и потребность в физической активности, а прием прогестерона значительно повышает общее время сна и снижает время до засыпания и бодрствования. Таким образом, МГТ с микронизированным прогестероном нивелирует вазомоторные симптомы, значительно улучшает сон, способствует купированию чувства тревоги, повышению уровня свободного

тироксима, повышению пика грелина ночью, стимуляции III фазы сна, липолизу, при этом не повышая риск РМЖ (исследование типа случай-контроль продемонстрировало отсутствие увеличения риска РМЖ при более чем 4-летнем использовании МГТ с применением микронизированного прогестерона). Систематический обзор эффективности МГТ с применением микронизированного прогестерона демонстрирует отсутствие негативного влияния на массу тела у женщин в постменопаузе с исходно нормальной массой тела.

Естественной и хирургической менопаузе как ageing-триггеру было посвящено выступление **Лилианы Викторовны Покуль** – доктора медицинских наук, доцента кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. Существующая онкологическая настроженность в отношении назначения МГТ заставляет специалистов как можно глубже изучать этот вопрос. Так, более чем 300 работ показали отсутствие роста заболеваемости раком яичников в связи с приемом МГТ. В 2 клинических исследованиях при применении МГТ у больных раком яичников негативного влияния на безрецидивный интервал и общую выживаемость отмечено не было. WHI – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование – позволило заключить, что на фоне МГТ риск рака яичников не повышается. Что касается рака шейки матки, больные с таким диагнозом – кандидаты для назначения МГТ для ликвидации явлений постовариэктомиического синдрома. Плоскоклеточный рак вульвы и влагалища, так же как и рака шейки матки, не является гормонозависимым. Вопрос повышения риска РМЖ у женщин старше 50 лет, получающих МГТ, сложен. Так, показатели зависят от прогестагена, входящего в состав терапии (повышение риска связано с синтетическим препаратом, в то время как цифра может быть снижена при назначении микронизированного прогестерона или дидрогестерона). В любом случае до назначения МГТ следует оценить риск РМЖ – повышенные показатели могут быть уменьшены путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском, включая низкую плотность молочных желез, а также путем коррекции образа жизни пациентки.

Постовариэктомиический синдром приводит к дефициту стероидов, что в свою очередь провоцирует дестабилизацию клеточных мембран и мембран митохондрий – органелл, реализующих «дыхательную» функцию. При повреждении митохондрии переключаются на процесс образования свободных радикалов – причину оксидативного стресса. Эту ситуацию корректируют экзо- и эндогенные антиоксиданты. Важными жирорастворимыми антиоксидантами являются стероиды, в частности эстрогены, которые благодаря липофильности имеют мембранотропные свойства. При гиперпродукции свободных радикалов эстрогены предупреждают нарушения микросомального окисления, противодействуют повреждению биомембран. В составе МГТ отдается предпочтение натуральным аналогам эстрогенов. Что касается опасений по поводу возникновения нежелательных эффектов эстрогенотерапии, на этот счет у Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов существуют следующие рекомендации: применение трансдермальных эстрогенов по сравнению с пероральными имеет меньшую вероятность развития тромботического риска и, возможно, риска развития инсульта и ишемической болезни сердца; если имеется необходимость применения прогестагенного компонента, то микронизированный прогестерон является более безопасной альтернативой. Пероральный прогестерон имеет средневывраженный седативный эффект, улучшающий сон и не оказывающий негативного влияния на когнитивные функции в дневное время.

Известно, что метаболизм эстрогенов нарушает дефицит нутриентов. Назначение комплексов, содержащих

достаточное количество Cu, Zn, Cr, Fe, Se (например, Фамвитель®), обеспечивает работу антиоксидантной системы, способствует улучшению оксигенации и микроциркуляции. Содержащиеся в составе препарата Фамвитель® витамины группы В (В₂, В₃, В₆) способствуют «правильному» метилированию эстрогенов, что позволяет назначать его на фоне приема МГТ.

Закономерности женского старения проследила **Марина Борисовна Хамошина** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. Нарушения клеточного метаболизма, в основе которых лежит митохондриальная дисфункция, приводят к гипоксии органов, оксидативному стрессу, снижению чувствительности клеток к инсулину, прогрессированию инсулинорезистентности и, как следствие, к нарушению всех видов обмена веществ и метаболическому синдрому. Когда адаптационный и восстановительный резерв исчерпан, наступает состояние, в МКБ-10 проходящее под пунктом R54, – старость, старческая астения, слабость. Процессы старения затрагивают и репродуктивную систему, проявляясь дефицитом эстрогенов и менопаузальным синдромом, проявлением которого, в частности, становятся гемолитико-уремический синдром, остеопороз, снижение когнитивных функций, болезнь Альцгеймера и пр.

Основным патогенетически обоснованным инструментом поддержания качества жизни является МГТ. К ее позитивным эффектам также относят профилактику остеопороза, положительное влияние на соединительную ткань, снижение частоты колоректального рака и пр. Что касается когнитивных функций, результаты клинических исследований показали улучшение оперативной и долгосрочной памяти на фоне приема комбинации эстрадиола и микронизированного прогестерона.

Учитывая формирование метаболического синдрома в менопаузе, важно выбрать препараты, содержащие метаболитически нейтральные гестагены (прогестерон, дидрогестерон), – они становятся ключевым фактором потенцирования благоприятного влияния эстрогенов на метаболические процессы и сердечно-сосудистую систему. Если метаболический синдром уже сформировался, а также женщина страдает от снижения либидо, предпочтение стоит отдавать трансдермальному пути введения эстрогенов. Терапией сопровождения становятся антивозрастные и/или антиоксидантные препараты – в частности, витаминно-минеральный комплекс Фамвитель®. В нем оптимально подобраны нутриенты для женщин в менопаузе. Кроме того, его эффективность подтверждена клинически: у пациенток 38–65 лет, принимавших средство, подтверждены: антиоксидантное действие Фамвиталя, многостороннее воздействие на ключевые факторы старения кожи и ее придатков и поддержание клеточного метаболизма в тканях.

Тему рационально-критического подхода к выбору нутрицевтиков в антивозрастной медицине продолжила **Ольга Алексеевна Громова** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН. Для долгосрочного здоровья, здорового старения и сокращения риска неинфекционных заболеваний необходимо придерживаться принципов сбалансированного адекватного питания, а именно: сокращать потребление красного мяса и продуктов его переработки, избегать продуктов с высоким гликемическим индексом и пр. При дефиците микронутриентов в клетках появляется SA-β-галактозидаза – маркер старения, тормозящий деление фибробластов. Но существуют вещества, обладающие геропротекторным эффектом, в частности эпигаллокатехин-3-галлат – полифенол зеленого чая. Он профилактует старение кожи, вызванное воздействием ультрафиолета, оказы-

вает противоопухолевый эффект. Так, согласно результатам некоторых клинических исследований, употребление зеленого чая способствует защите от рака ротовой полости, гортани и глотки, ассоциируется со снижением заболеваемости раком пищевода даже среди курящих и злоупотребляющих алкоголем, а также снижает риск возникновения и метастазирования РМЖ. Комплекс Фамвитель® содержит 200 мг сухого экстракта листьев *Camellia sinensis*, а также экстракт виноградных косточек – источник антоцианов, катехинов и других антиоксидантов. Антоцианы связывают свободные радикалы кислорода и препятствуют повреждению мембран клеток, стимулируют фазу роста волос, улучшают строение волокон и клеток соединительной ткани. По данным некоторых исследований, экстракт виноградных косточек содержит ресвератол, обладающий антиоксидантной, противовоспалительной активностью и способный улучшать работу митохондрий. Результаты экспериментальных исследований показали, что ресвератол может на 25% увеличивать продолжительность жизни и проявлять противоопухолевое действие. Фамвитель® – ис-

точник масла бораго, концентрированной γ -линоленовой кислоты, которая оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие, регулирует уровень сахара, улучшает нервную проводимость, повышает гидратацию кожи, предотвращает образование морщин. Также в состав препарата входит витамин С, повышающий содержание коллагена в коже и замедляющий ее старение, витамины группы В, повышающие крепость ногтей, улучшающие состояние кожи, а также омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, оказывающие противоопухолевое действие. Еще одной отличительной чертой Фамвители становится содержание в утренней капсуле органической соли пиколината хрома – его усвоение в кишечнике составляет 40–60%, остальная часть поглощается микробиотой, инициируя процессы восстановления обмена глюкозы и жиров. Компоненты Фамвитель® воздействуют на хронические болевые синдромы, когнитивные нарушения, астенический синдром. Эта противовозрастная система может быть рекомендована как дополнение к питанию для женщин, входящих в менопаузальный период.

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019

