

АКУШЕРСТВО/ГИНЕКОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Медикаментозное лечение миомы матки; возрастные особенности метаболизма и клеточного энергообмена у женщин; лечение доброкачественных заболеваний молочных желез; терапия климактерических расстройств; классификация послеродовых кровотечений

ОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Коррекция генитоуринарного менопаузального синдрома методом лазерной фракционной абляции; предоперационная подготовка у пациенток с пролапсом тазовых органов и генитальными свищами; концепция ускоренного восстановления после операций в онкогинекологии

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Тревожные расстройства, наиболее часто встречающиеся в повседневной практике врача-гинеколога; особенности подходов к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности





Плюс

451 мкг Метафолина®¹

каждый день

ДЖЕС® Плюс: ДЖЕС® для Новой Жизни

ДЖЕС® Плюс – это хорошо известный препарат ДЖЕС® плюс важный женский витамин В₉ (Метафолин®¹):

- лечение умеренной формы акне²
- лечение тяжелой формы предменструального синдрома²
- рекомендованная для женщин репродуктивного возраста суточная доза фолатов³

ПЕРВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ПРЕДОТВРАТИТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ СЕЙЧАС И ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩИХ ДЕТЯХ*²

Джес®Плюс. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микроинкапсулированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол бетадек кватрат (микроинкапсулированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг; кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Конtraceпция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; конtraceпция и лечение угревой сыпи (acne vulgaris) средней степени тяжести; конtraceпция у женщин с дефицитом фолатов; конtraceпция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоземблия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоземблия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения - в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с

сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, тяжелые острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ППВД), содержащими омбитасвир, паритапревир, дасабувир или комбинацию этих веществ; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона, этинилэстрадиола, кальция левомефолата или любого из вспомогательных веществ препарата Джес®Плюс. Препарат Джес®Плюс содержит лактозу, поэтому противопоказан пациенткам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Факторы риска развития тромбоза и тромбоземблий: курение, ожирение, дислипопroteinемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, несложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен; наследственный ангионевротиче-

ский отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама); послеродовый период. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (ациклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неутраченного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. Регистрационный номер: ЛЛ-001189, актуальная версия инструкции от 23.01.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

*Фолаты снижают риск рождения детей с дефектом нервной трубки³.

¹ Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck & Cie, Швейцария. Метафолин® – зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. ² Инструкция по применению лекарственного препарата Джес® Плюс от 23.01.2018 г. (При правильном применении препарата индекс Перля составляет <1). ³ Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. // Ann Intern Med. 2009; 150(9): 626–31.

L.RU.MKT.12.2017.0602

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

Реклама



PMЖ

№ 5(1), 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23-41
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399**директор**

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Ю.Е. Ефремова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 238481

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-41718выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникацийЗа содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ**Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,476**

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

25.05.2018

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Эффективная коррекция генитоуринарного
менопаузального синдрома методом
лазерной фракционной абляции***Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, М.Г. Венедиктова,
М.С. Утина, К.В. Морозова, В.А. Суворова, А.С. Васильева* 4**Медикаментозное лечение миомы матки
в период менопаузального перехода***Н.И. Тапильская, Р.И. Глушаков* 10**Возрастные особенности метаболизма
и клеточного энергообмена у женщин***Л.А. Пестряева, Т.Б. Третьякова, Е.Г. Дерябина,
И.В. Данькова, С.В. Кинжалова, С.В. Борисова* 16**Комплексный подход к лечению доброкачественных
заболеваний молочных желез***А.М. Плащинская, Ю.В. Красенков, А.Ф. Михельсон,
Е.Ю. Лебедеко, Т.Е. Феоктистова* 20**Клиническая эффективность биорегуляционной терапии
вторичной аменореи***О.И. Линева* 23

ОБЗОРЫ

**Возможности контроля овуляции
у пациенток с синдромом
поликистозных яичников на фоне терапии***Л.В. Сапрыкина, В.А. Гульшин* 29**Рациональный выбор комбинированного
орального контрацептива для предупреждения
незапланированной беременности
у женщин раннего репродуктивного возраста.
Преимущество объединения гормонов с фолатами***Е.В. Уварова* 33**Лечение климактерических расстройств
в менопаузе***В.Е. Радзинский, И.М. Ординц* 37**Предоперационная подготовка
у пациенток с пролапсом тазовых органов
и генитальными свищами***Д.Э. Елисеев, Ж.Л. Холодова, Р.С. Абакумов, Ю.А. Филяева* 41**Концепция ускоренного восстановления
после операций в онкогинекологии***Ю.Э. Доброхотова, М.Д. Тер-Ованесов,
Е.И. Боровкова, М.Ю. Кукош, Т.А. Железкова* 45**Тревога в практике гинеколога.
Взгляд психиатра***А.В. Васильева* 51**Субклинический гипотиреоз и беременность***Т.П. Шестакова* 56

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

**О классификации послеродовых кровотечений:
приглашение к дискуссии***Ю.Э. Доброхотова, П.В. Козлов, О.М. Селиверстова* 61

сайт
для практикующих
врачей
всегда на связи



www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям женской репродуктивной системы читайте в разделе «Акушерство и гинекология»

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чичасова Н.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва



Уважаемые коллеги!

Мы рады представить вам новый номер журнала РМЖ «Акушерство/Гинекология», в котором рассматриваются очень важные, актуальные вопросы.

Обсуждается вопрос лечения генитоуринарных заболеваний у женщин. В нашу жизнь все активнее входят новые технологии, такие как лазерные энергии. Пришедшие из косметологии в эстетическую гинекологию, терапевтические лазеры прочно занимают свое место в коррекции урогенитальных нарушений. Метод лазерной абляции основывается на знании метаболизма коллагена, процессов неокollaгенеза и неоваскуляризации, а также анатомических особенностей вагинальной стенки, в частности тепловых рецепторов, которые при определенной температуре обуславливают возникновение болевого эффекта, что обязательно надо учитывать при проведении процедур. Важно ориентироваться на ощущения пациенток, чтобы не вызвать серьезных нежелательных явлений и сделать процедуру комфортной.

Заслуживает внимания обсуждение возможностей замедления роста миоматозных узлов, что особенно важно в перименопаузальном периоде и в ряде случаев позволяет избежать оперативного лечения. Тему коррекции менопаузальных расстройств продолжают несколько статей, посвященных, в частности, особенностям метаболизма и клеточного энергообмена у женщин старшей возрастной группы.

В последнее время особое внимание уделяется состоянию молочных желез, своевременной диагностике их заболеваний и определению алгоритма лечения. Одна из статей выпуска посвящена терапии доброкачественных заболеваний молочных желез.

Эффективность биорегуляции в лечении вторичной аменореи — новый вопрос в практической гинекологии, который также рассматривается на страницах журнала. Кроме того, вы ознакомитесь с возможностями контроля овуляции у пациенток с поликистозными яичниками.

Мы продолжаем освещать вопросы контрацепции, в частности у женщин раннего репродуктивного возраста. Применение комбинированных оральных контрацептивов с фолатными добавками крайне актуально для этой категории пациенток, такой подход может существенно снизить перинатальные осложнения.

Заинтересует специалистов статья о предоперационной подготовке больных с пролапсом и генитальными свищами. Успех оперативного лечения зависит не только от мастерства хирурга, но и от индивидуальной способности тканей организма к регенерации. В статье обсуждаются особенности подготовки к хирургическому вмешательству и оптимальное время для его проведения.

Во время всеобщей оптимизации крайне важно внедрять затратноэкономичные, экономичные методы диагностики и лечения различных заболеваний в стационаре. Авторы, пожалуй, впервые рассматривают такой подход в онкогинекологии. Безусловно, данная статья заслуживает особого внимания и изучения.

Вопросы тревожных расстройств в практике гинекологов также важны, поскольку эмоциональные нарушения нередко сопутствуют гинекологическим заболеваниям как органического, так и функционального генеза.

В настоящее время существует особый подход к диагностике и лечению гипотиреоза во время беременности. В номере представлена статья, в которой обсуждаются современные тенденции в ведении беременности, обеспечивающие ее физиологическое течение и улучшающие перинатальные исходы.

И наконец, мы приглашаем к дискуссии о подходах к классификации послеродовых кровотечений. Осмысление причин кровотечений позволит более осознанно выбирать тактику их лечения. Ждем ваших суждений по этой теме.

Мы приветствуем участников Евразийского саммита «Женское здоровье»! Желаем интересных и актуальных докладов, плодотворного обмена мнениями, полезных встреч, захватывающих открытий, новых знакомств и прекрасного общения!

Главный редактор РМЖ «Акушерство/Гинекология»,
доктор медицинских наук, профессор **Юлия Эдуардовна Доброхотова**

Эффективная коррекция генитоуринарного менопаузального синдрома методом лазерной фракционной абляции

Профессор Ю.Э. Доброхотова, профессор И.Ю. Ильина, профессор М.Г. Венедиктова, к.м.н. М.С. Утина, к.м.н. К.В. Морозова, В.А. Суворова, А.С. Васильева

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить эффективность и преимущества применения процедуры FemTouch на установке углекислотного лазера AcuPulse (Lumenis) для лечения пролапса тазовых органов I–II степени, стрессового и смешанного типов недержания мочи, вульвовагинальной атрофии (ВВА).

Материал и методы: в исследуемую группу включены пациентки ($n=53$) с пролапсом тазовых органов I–II степени, смешанным типом недержания мочи, стрессовым недержанием мочи, ВВА, диспареунией. Всем пациенткам проведено четыре сеанса процедуры FemTouch — воздействия CO_2 лазером на установке AcuPulse (Lumenis) с интервалом 21–28 дней. Для оценки результатов использовали опросники PFDI-20 (Pelvic Floor Disorders Distress Inventory), FSFI (Female Sexual Function Index), VSQ (The Vulvovaginal Symptom Questionnaire), индекс вагинального здоровья, соноэластографию, оценивали силу мышц тазового дна и кровоток в стенках влагалища до и после лечения.

Результаты исследования: по данным опросника PFDI-20 выявлено снижение медианы баллов с 51 (35; 84) до 22 (10,25; 45). По данным опросника FSFI отмечено достоверно значимое увеличение индекса сексуальной функции. Средний показатель баллов по опроснику VSQ на первом визите составил $15,2 \pm 5,3$ балла, на последнем — $5,1 \pm 3,3$ балла. Среднее значение силы мышц тазового дна, по данным перинеометрии, до лечения составило $7,8 \pm 2,64$, после 4-го сеанса терапии CO_2 лазером — $10,4 \pm 1,77$ ($p < 0,05$). При проведении контрольного ультразвукового исследования после лечения у 47 (88%) из 53 пациенток наблюдалось увеличение количества визуализируемых сосудов в области влагалищной стенки ($p < 0,05$). Соноэластография после лечения у 42 (78%) пациенток показала повышение степени плотности стенок влагалища ($p < 0,05$).

Заключение: метод лазерной фракционной абляции влагалищного эпителия и вульвы FemTouch является высокоэффективным и может быть рекомендован к применению в качестве монотерапии урогинекологических расстройств и дисфункции тазового дна у женщин любого возраста.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, стрессовое недержание мочи, CO_2 лазер.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г. и др. Эффективная коррекция генитоуринарного менопаузального синдрома методом лазерной фракционной абляции // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 4–9.

ABSTRACT

Effective correction of genitourinary menopausal syndrome by the method of fractional laser ablation

Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Venediktova M.G., Utina M.S., Morozova K.V., Suvorova V.A., Vasilyeva A.S.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Aim: to determine the effectiveness and benefits of the FemTouch procedure with AcuPulse (Lumenis) CO_2 laser for the treatment of prolapse of pelvic organs of I–II degree, stress and mixed urinary incontinence, vulvovaginal atrophy.

Patients and Methods: the study enrolled the patients ($n = 53$) with prolapse of pelvic organs of I–II degree, mixed urinary incontinence, stress incontinence, vulvovaginal atrophy, dyspareunia. All patients were treated by four sessions of FemTouch procedure with AcuPulse (Lumenis) CO_2 laser at intervals of 21–28 days. The results were assessed with the use of PFDI-20 questionnaires (Pelvic Floor Disorders Distress Inventory), FSFI (Female Sexual Function Index), VSQ (The Vulvovaginal Symptom Questionnaire), the vaginal health index (VHI), measurement of pelvic floor muscle strength, sonoelastography, assessment of blood flow in the vaginal walls before and after the treatment.

Results: according to the PFDI-20 questionnaire, the median score decreased from 51 (35; 84) to 22 (10.25, 45). According to the FSFI questionnaire, there was a significant increase in the sexual function index. In the study group the average score for the VSQ questionnaire at the first visit was 15.2 ± 5.3 , at the last — 5.1 ± 3.3 points. The average score of the pelvic floor muscle strength was 7.8 ± 2.64 before the treatment, and 10.4 ± 1.77 ($p < 0.05$) after the 4-th CO_2 laser treatment session. The control ultrasound examination after treatment showed that 47 (88%) of 53 patients had an increase in the number of imaging vessels in the vaginal wall ($p < 0.05$). According to sonoelastography, the density of the vaginal walls increased ($p < 0.05$) in 42 (78%) patients after the treatment.

Conclusion: the method of the vulvovaginal fractional laser ablation with FemTouch procedure is highly effective and can be recommended as a monotherapy of urogynecological disorders and pelvic floor dysfunction in women of any age.

Key words: *genitourinary menopausal syndrome, vulvovaginal atrophy, stress urinary incontinence, CO₂ laser.*

For citation: *Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Venediktova M.G. et al. Effective correction of genitourinary menopausal syndrome by the method of fractional laser ablation // RMJ. 2018. № 5(1). P. 4–9.*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальной проблемой среди женщин всех возрастов является развитие генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) [1]. Генитоуринарные расстройства представляют собой комплекс симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогенозависимых тканях (влагалище, уретра, мочевого пузырь, нижняя треть мочеочников, связки и мышцы тазового дна) [2, 3]. Дефицит эстрогенов в организме приводит к истончению многослойного плоского эпителия, уменьшению количества лактобактерий и повышению pH влагалища, что вызывает нарушение биоценоза и поддерживает рецидивирующую воспалительную реакцию [4–6]. Также в условиях недостатка эстрогенов происходит снижение уровня гликогена в уретелии, повышается уровень pH, что влечет риск развития восходящей урологической инфекции. Таким образом, к основным звеньям патогенеза ГУМС можно отнести: истончение и нарушение процессов пролиферации влагалищного эпителия и уретелии, ухудшение кровоснабжения, изменение синтеза и обмена коллагена в связочном аппарате малого таза, атрофию миофибрилл и нарушение анатомического расположения органов мочевыводящей системы. Все вышеперечисленные процессы приводят к формированию атрофических изменений эпителия урогенитального тракта.

К симптомам атрофического цистоуретрита относятся цисталгия, учащенное мочеиспускание, никтурия, недержание мочи [7, 8]. Основными жалобами при вульвовагинальной атрофии (ВВА) и цистоуретральной атрофии, являются зуд, жжение, сухость, дискомфорт во влагалище, диспареуния, кровянистые выделения из влагалища во время или после полового акта, боль и жжение при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, никтурия, рецидивирующие инфекции урогенитального тракта, urgentные позывы к мочеиспусканию. Как правило, жалобы носят персистирующий характер, прогрессирующий с течением времени [9].

Наряду с ГУМС у женщин разных возрастов часто развивается генитальный пролапс (ГП), обусловленный несостоятельностью мышц и связок тазового дна из-за недостатка или разрушения коллагеновых волокон [10]. К другим возможным предрасполагающим факторам возникновения ГП относятся: беременность и роды, патология связочного аппарата матки, хроническое повышение внутрибрюшного давления, гипострогения, нарушения иннервации и кровообращения тазового дна, биохимические изменения в тканях промежности, генетическая предрасположенность. Пролапс передней стенки влагалища зачастую сопровождается функциональными нарушениями со стороны мочевыводящей системы [11].

Одним из наиболее актуальных и распространенных генитоуринарных расстройств является недержание мочи. Данная проблема у женщин встречается и как самостоятельное заболевание, и как осложнение ГП. Недержание мочи по патогенетическим механизмам делится на 3 типа: стрессовое, императивное и смешанное. Распространенность данной патологии в популяции со-

ставляет 30–50% и негативно отражается на качестве жизни женского населения [12, 13].

Учитывая высокую распространенность генитоуринарных расстройств среди женщин всех возрастных групп, а также мультифакторность данной патологии, крайне важно найти эффективную методику ее профилактики и коррекции. Особую актуальность приобрели малоинвазивные методы лечения, позволяющие добиться высокой эффективности при минимальных побочных явлениях. Несмотря на сообщения о применении CO₂ лазера в гинекологической практике, эта методика оставляет много вопросов относительно ее эффективности и безопасности.

Цель исследования: определить эффективность и преимущества процедуры FemTouch на установке углекислотного лазера AcuPulse (Lumenis) для лечения пролапса тазовых органов I–II степени, стрессового и смешанного типов недержания мочи, вульвовагинальной атрофии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 87 пациенток с диагнозом: пролапс тазовых органов I–II степени, смешанный тип недержания мочи (гиперактивный мочевого пузырь со стрессовым компонентом), стрессовое недержание мочи, ВВА, синдром релаксированного влагалища после родов, диспареуния. На момент окончания исследования и статистической обработки данных в исследуемую группу входило 53 пациентки. 34 пациентки были исключены из исследования ввиду неявки на все запланированные лечебные сеансы по причине личных обстоятельств. Средний возраст составлял 45,5±9,9 года.

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (Москва) в период с июля 2016 г. по февраль 2017 г. Пациенткам в соответствии с протоколом было проведено лечение методом лазерной фракционной абляции FemTouch на установке углекислотного лазера AcuPulse в последовательности, рекомендованной производителем. Действие лазера в отношении дизурических расстройств и стрессового недержания мочи заключается в аблятивном фракционном воздействии на поверхностный эпителий и собственную пластинку стенки влагалища на контролируемую глубину с индивидуальным подбором параметров и учетом индекса вагинального здоровья (ИВЗ). Последующий после абляции плавный деликатный нагрев и частичная коагуляция компонентов соединительнотканного матрикса фибромышечного слоя, без его карбонизации, запускает механизмы неколлагеногенеза в гладкомышечном слое стенки влагалища. Межмолекулярные поперечные связи тройной спирали коллагена укорачиваются, что приводит к мгновенному сокращению волокон на две трети их длины. В результате ткани обогащаются новым коллагеном, восстанавливается тонус, стенка влагалища становится упругой и эластичной. Наряду с механизмом неколлагеногенеза, достоверно усиливается микроциркуляция, восстанавливается секреторная функция и как следствие увлажненность влагалищного эпителия, что приводит к снижению явлений атрофии сразу после первой процедуры

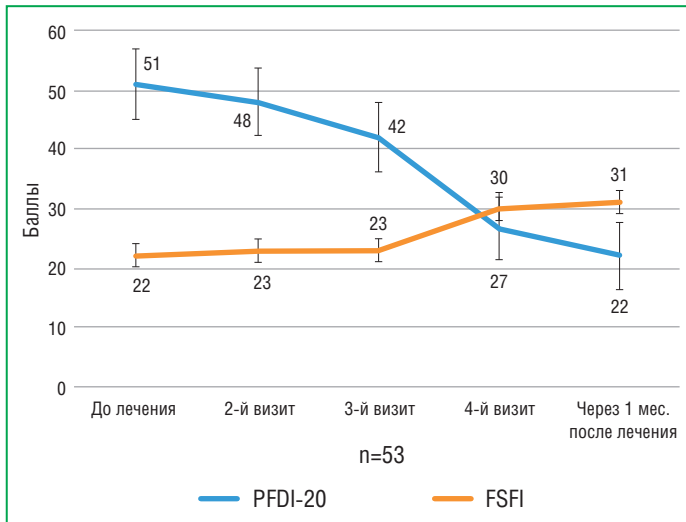


Рис. 1. Динамика медианы баллов по опросникам PFDI-20 и FSFI

и нормализации структурно-функционального состояния слизистой влагалища после завершения курса терапии [14–18].

Всем пациенткам перед началом лечения проводился комплекс обследований, включающий гинекологический осмотр, цитологическое исследование мазков, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. При каждом визите проводилось измерение силы мышц тазового дна с помощью системы PMTx с биологически обратной связью. При наличии ГП во время натуживания на гинекологическом кресле определяли степень выраженности пролабирования передней и задней стенок влагалища, а также проводили кашлевую пробу.

Для оценки степени выраженности симптомов ГП и недержания мочи было проведено анкетирование пациенток с помощью специализированного опросника PFDI-20 (Pelvic

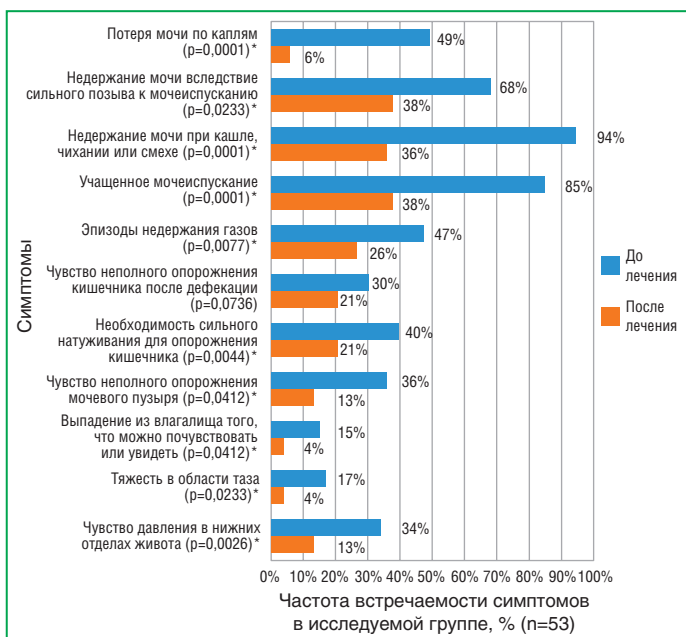


Рис. 2. Частота встречаемости генитоуринарных расстройств в исследуемой группе по данным опросника PFDI-20 до и после лечения

Примечание: * p<0,05 — достоверно значимые различия (χ^2 по методу Мак-Немара)

Floor Disorders Distress Inventory), включающего три раздела: симптомы пролапса тазовых органов (POPDI — Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory (количество симптомов — 6)), колоректально-анальные симптомы (CRAD — Colorectal Anal Distress Inventory — 8), симптомы недержания мочи (UDI — Urinary Distress Inventory — 6) [19]. Был использован опросник для подсчета индекса сексуальной дисфункции у женщин (FSFI — Female Sexual Function Index) с максимальным количеством баллов — 36 [20]. Оценка симптомов BBA проводилась с помощью опросника VSQ (The Vulvovaginal Symptom Questionnaire), состоящего из 21 вопроса, с ответом «да» или «нет»; максимальное количество баллов — 20 [21]. Определяли ИВЗ в динамике с учетом пяти показателей, которые оцениваются по 5-балльной шкале: количество и качество отделяемого влагалища, pH, увлажненность, эластичность и толщина эпителия влагалища. ИВЗ оценивался следующим образом: 21–25 баллов — здоровое состояние эпителия влагалища, 16–20 баллов — незначительная атрофия, 15 баллов и ниже — умеренные и значительные атрофические изменения влагалищного эпителия [22, 23]. Для оценки кровоснабжения стенок влагалища проводили УЗИ с цветовым доплерограммическим картированием изображения, а также соноэластографию в режиме реального времени на аппарате Toshiba Aplio 500 для определения плотности тканей.

Каждой пациентке было проведено 4 сеанса монотерапии лазерным фракционным воздействием с минимальным интервалом 21–28 дней согласно руководству по применению AcuPulse (Lumenis). Параметры мощности и процент покрытия фракционной абляции подбирались и изменялись в соответствии с данными клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. При отсутствии атрофических явлений энергия импульсов при вагинальном воздействии на первом сеансе составляла 10 мДж, при явлениях BBA — 7,5 мДж. При последующих сеансах энергия увеличивалась до 12,5 и 10 мДж соответственно. При воздействии на вульву энергия импульсов составляла 10 мДж. Была использована местная аппликационная анестезия перед проведением 2-го этапа лазерного воздействия (с использованием микросканнера AcuScan 120) — на наружных гениталиях и коже промежности. Длительность процедуры FemTouch составляла 5–7 мин. Процедура FemTouch состоит из 2-х этапов: интравагинального воздействия и лазерной обработки области вульвы с воздействием на наружное отверстие уретры. Все пациентки возвращались к повседневной активности сразу после процедуры.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным опросника PFDI-20 выявлено снижение медианы баллов с 51 (35; 84) до 22 (10,25; 45), что говорит об уменьшении выраженности симптомов генитоуринарных расстройств после проведения 4-х сеансов лазерной фракционной абляции. По данным опросника FSFI было отмечено достоверно значимое увеличение индекса сексуальной функции: медиана баллов до лечения составляла 22 (13; 25), после лечения — 31 (24; 34) (рис. 1).

При оценке данных подраздела UDI-6 выявлено снижение всех симптомов дизурических расстройств, в т. ч. более чем на 50% снижение частоты встречаемости недержания мочи при кашле, чихании или смехе, учащенного

мочеиспускания. Такой симптом, как никтурия, или ночное мочеиспускание и позывы к нему, до лечения беспокоил 31 пациентку, после проведенной терапии — 16 ($p=0,0003$). Анализ данных относительно симптомов ГП также показал хорошие результаты. Выявлено значительное уменьшение таких проявлений, как чувство давления в нижних отделах живота, тяжесть в области таза и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря (рис. 2).

Оценка симптомов ВВА проводилась с помощью опросника VSQ (рис. 3). Средний показатель баллов по опроснику в исследуемой группе до начала лечения составил $15,2 \pm 5,3$, через месяц после 4-й процедуры — $5,1 \pm 3,3$ балла. Было выявлено снижение частоты и интенсивности проявлений ВВА, таких как сухость, зуд, жжение и дискомфорт, более чем на 50% по сравнению с данными до лечения (t -критерий Стьюдента, $p < 0,05$).

До лечения ИВЗ 21–25 баллов, характеризующий здоровое состояние влажной эпителии, наблюдался у 47% ($n=25$), 16–20 баллов (умеренная атрофия) — у 53% ($n=28$). После лечения ИВЗ 21–25 баллов отмечен у 100% пациенток ($n=53$), что говорит о нормализации уровня pH, уменьшении сухости, улучшении эластичности и увлажненности эпителии влагалища (табл. 1).

Среднее значение силы мышц тазового дна, по данным перинеометрии, до лечения составило $7,8 \pm 2,64$ ЕД, через 1 мес. после заключительного, 4-го сеанса терапии CO_2 лазером — $10,4 \pm 1,77$ ЕД ($p < 0,05$) (табл. 2).

При проведении контрольного УЗИ после лечения у 47 (88%) из 53 ($p < 0,05$) пациенток наблюдалось увеличение количества визуализируемых сосудов в области влажной стенки, что свидетельствует о запуске процессов неангиогенеза. При оценке тканей с помощью соноэластографии у 42 (78%) пациенток ($p < 0,05$) после лечения повысилась степень упругости стенок влагалища (преобладание синего цвета по цветовой шкале) по сравнению с данными до лечения, что свидетельствует о запуске процессов неокolloлагенеза.

Осложнений после проведения процедур не отмечено. Однако у 3-х пациенток отмечалось усиление симптомов ургентного недержания мочи при наличии смешанного типа недержания мочи. Таким пациенткам проводилась соответствующая медикаментозная коррекция, и в дальнейшем проявления гиперактивного мочевого пузыря исчезли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разными авторами установлено, что под воздействием CO_2 лазера увеличивается толщина плоского эпителии, улучшается кровоснабжение и повышается упругость стенок влагалища. Гистологические изменения в тканях также подтверждены в различных научных исследованиях [24–26]. Однако продолжительность положительного эффекта и безопасность повторных применений лазера на данный момент недостаточно изучены. Не вызывает сомнений необходимость дальнейших исследований эффектов CO_2 лазера в лечении ГУМС, недержания мочи и ГП.

В исследовании I. Pagano et al. [26] оценивали воздействие фракционированного CO_2 лазера при лечении атрофии влажной эпителии, а также стрессового недержания мочи у пациенток с физиологической или хирургически вызванной менопаузой ($n=33$), применяя 3 сеанса лечения CO_2 лазером с интервалом 1 мес. По данным ИВЗ, визуальной аналоговой шкалы для симптомов диспареунии,

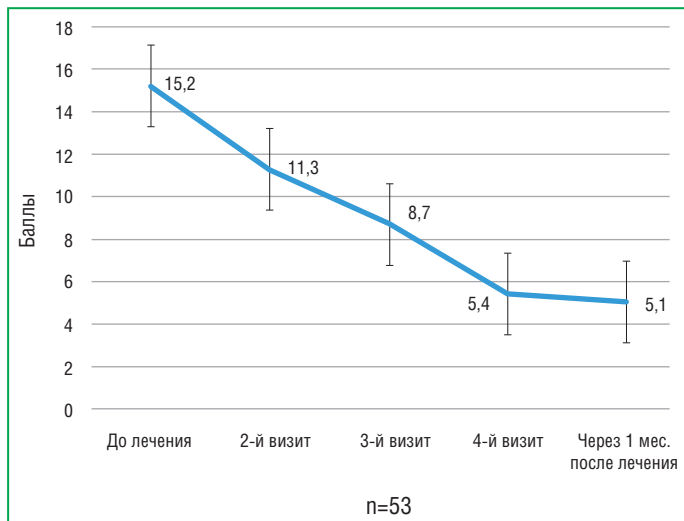


Рис. 3. Динамика среднего показателя баллов по опроснику VSQ

международного опросника ICIQ (International Conference on Incontinence Questionnaire) после лечения отмечалось значительное уменьшение как субъективных симптомов (сухость, жжение, зуд, диспареуния), так и клинических признаков ВВА ($p < 0,01$). По итогам исследования 90% пациенток были удовлетворены процедурой и сообщили о значительном улучшении качества жизни.

В нашем исследовании мы провели 4 сеанса воздействия углекислотным лазером пациенткам репродуктивного и перименопаузального возраста с ГП, ВВА и стрессовым недержанием мочи, получив достоверно значимое улучшение по данным опросников PFDI-20, FSFI, показателей ИВЗ, соноэластографии, перинеометрии.

Таблица 1. Средние значения индекса вагинального здоровья (ИВЗ) и pH влагалища до, во время и после лечения CO_2 лазером ($M \pm m$, баллы)

Показатель	До лечения	После 2-й процедуры	После 3-й процедуры	После 4-й процедуры	Через 1 мес. после окончания лечения
ИВЗ	$19,9 \pm 2,6$	$20,0 \pm 2,5$ ($p=0,1029$)	$20,2 \pm 2,6$ ($p=0,0898$)	$22,3 \pm 2,0^*$	$23,4 \pm 1,4^*$
pH	$5,3 \pm 1,13$	$5,3 \pm 1,10$ ($p=0,0832$)	$5,3 \pm 1,07$ ($p=0,0569$)	$4,7 \pm 0,54^*$	$4,5 \pm 0,51^*$

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверно значимые различия (t -критерий Стьюдента) по сравнению с данными до начала лечения

Таблица 2. Динамика среднего показателя силы мышц по данным перинеометрии с помощью системы РМТх с биологически обратной связью ($M \pm m$, баллы)

До лечения	После 2-й процедуры	После 3-й процедуры	После 4-й процедуры	Через 1 мес. после окончания лечения
$7,8 \pm 2,64$	$7,9 \pm 2,49$ ($p=0,882$)	$7,9 \pm 2,51$ ($p=0,1676$)	$9,9 \pm 2,02^*$	$10,4 \pm 1,77^*$

Примечание. * $p < 0,05$ — статистически значимые различия (t -критерий Стьюдента) по сравнению с данными до лечения

В другом исследовании CO₂ лазер использовался для лечения симптомов ВВА у женщин в перименопаузе (n=21), средний возраст 45±7 лет. Пациенткам было выполнено 3 процедуры воздействия лазерной энергией с интервалом 3–4 нед. Через 12 нед. после окончания лечения 82% пациенток показали статистически значимое улучшение ИВЗ (p<0,05), у 81% было выявлено улучшение сексуальной функции, 94% пациенток отметили уменьшение симптомов ВВА [27]. Нами также получены положительные результаты после проведения 4-х процедур лазерной фракционной абляции, подтвержденные объективными методами обследования.

S. Athanasiou et al. [28] использовали в лечении симптомов ГУМС от 3-х до 5 сеансов воздействия CO₂ лазера в зависимости от тяжести симптоматики, нарушения сексуальной функции, клинических данных и предпочтений пациенток: 55 пациенток получили 3 сеанса, 53 — 4 и 22 — 5. После лечения у всех пациенток отмечены регресс симптомов ВВА и нормализация сексуальной функции. Дополнительный, 4-й или 5-й сеанс также может увеличить достигнутый результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, метод лазерной фракционной абляции влажной эпителии и вульвы FemTouch™ (Lumenis) может быть рекомендован к применению в качестве монотерапии урогинекологических расстройств и дисфункции тазового дна у женщин любого возраста, а также первым этапом среди современных возможностей в эстетической гинекологии: с RF-технологиями на вульве и коже промежности, вагинальными нитями и интимной контурной пластикой.

Литература

- Nappi R.E., Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause // *Climacteric*. 2014. Vol. 17(1). P. 3–9. doi: 10.3109/13697137.2013.871696
- Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Национальное руководство по гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. С. 413–432 [Nacional'noe rukovodstvo po ginekologii. Kulakov V.I., Manuhin I.B., Savel'eva G.M. M.: GjeOTAR-Media. 2010. S. 413–432 (in Russian)].
- Portman D.J., Gass M.L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society // *Maturitas*. 2014. Vol. 79(3). P. 349–354. doi:10.1016/j.maturitas.2014.07.013.
- Гинекология. Национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 404–405. [Ginekologija. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. V.I. Kulakova, G.M. Savel'evoy, I.B. Manuhina. M.: GEOTAR-Media. 2009. S. 404–405 (in Russian)].
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The American Menopause Society // *Menopause*. 2013. Vol. 20(9). P. 888–902. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2
- Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Мандрыкина Ж.А., Серова Л.Г. Микробиоценоз генитального тракта женщин. Монография. М. 2015. [Dobrohotova Ju.Je., Ibragimova D.M., Mandrykina Zh.A., Serova L.G. Mikrobiocenoz genital'nogo trakta zhenshhin. Monografija. M. 2015 (in Russian)].
- Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Атрофический цистоуретрит как одна из граней генитоуринарного синдрома // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015. № 4 (36). С. 31–36 [E.A. Gorbunova, I.A. Apolihina. Atroficheskiy cistouretrit kak odna iz granej genitourinarnogo sindroma // *Jeffektivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i ginekologija*. 2015. № 4 (36). S. 31–36 (in Russian)].
- Балан В.Е., Ковалева Л.А. Комплексное лечение урогенитальной атрофии и рецидивирующих инфекций мочевых путей в постменопаузе // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2013. №2 (18).

C. 10–14 [Balan V.E., Kovaleva L.A. Kompleksnoe lechenie urogenital'noj atrofi i recidivirujushhih infekcij mochevyh putej v postmenopauze // *Jeffektivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i ginekologija*. 2013. №2 (18). S. 10–14 (in Russian)].

9. Глазунова А.В., Юренина С.В. Распространенность вульвовагинальной атрофии и ее влияние на качество жизни женщин. Вопросы терминологии и безопасности локальной гормональной терапии // *Акушерство и гинекология*. 2014. №11. С. 29–33 [Glazunova A.V., Jureneva S.V. Rasprostranennost' vul'vovaginal'noj atrofi i ee vlijanie na kachestvo zhizni zhenshhin. Voprosy terminologii i bezopasnosti lokal'noj gormonal'noj terapii // *Akusherstvo i ginekologija*. 2014. №11. S. 29–33 (in Russian)].

10. Доброхотова Ю.Э. Ильина И.Ю. Жданова М.С. Влияние дисплазии соединительной ткани на развитие пролапса гениталий // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009. № 4. С. 15–18 [Dobrohotova Ju.Je. Il'ina I.Ju. Zhdanova M.S. Vlijanie displazii soedinitel'noj tkani na razvitie prolapsa genitalij // *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2009. № 4. S. 15–18 (in Russian)].

11. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Генитальный пролапс: этиология, диагностика, лечение. Учеб.-метод. пособие. М. 2011 [Il'ina I.Ju., Dobrohotova Ju.Je. Genital'nyj prolaps: jetiologija, diagnostika, lechenie. Ucheb.-metod. posobie. M. 2011. (in Russian)].

12. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Нехирургические методы коррекции пролапса гениталий и нарушений мочеиспускания // *Гинекология*. 2016. № 18 (2). С. 28–31 [Il'ina I.Ju., Dobrohotova Ju.Je. Nehirurgicheskie metody korrekcii prolapsa genitalij i narushenij mocheispuskanija // *Ginekologija*. 2016. № 18 (2). S. 28–31 (in Russian)].

13. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Особенности мочеиспускания у гинекологических больных // *Медицинский совет*. 2014. № 19. С. 21–25. [Il'ina I.Ju., Dobrohotova Ju.Je. Osobennosti mocheispuskanija u ginekologicheskikh bol'nyh // *Medicinskij sovet*. 2014. № 19. S. 21–25 (in Russian)].

14. Behnia-Willison F., Sarraf S., Miller J. et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO₂ laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. Vol. 213. P. 39–44. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.036.

15. Stefano S., Stavros A., Massimo C. The use of pulsed CO₂ lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 27(6). P. 504–508. doi: 10.1097/GCO.0000000000000230.

16. Perino A., Calligaro A., Forlani F. et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO₂ laser // *Maturitas*. 2015. Vol. 80(3). P. 296–301. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.006.

17. Salvatore S., Nappi R.E., Parma M. et al. Sexual function after fractional microablative CO₂ laser in women with vulvovaginal atrophy // *Climacteric*. 2015. Vol. 18(2). P. 219–225. doi: 10.3109/13697137.2014.975197.

18. Gambacciani M., Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function // *Maturitas*. 2017. Vol. 99. P. 10–15. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.01.012.

19. Barber M.D., Walters M.D., Bump R.C. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7) // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005. Vol. 193. P. 103–113.

20. Rosen R., Brown C., Heiman J. et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function // *Journal of Sex and Marital Therapy*. 2000. Vol. 26. P. 191–208.

21. Elisabeth A. Erikson, Sallis O. Yip, Terri S. Wedderburn et al. The VSQ: a questionnaire to measure vulvovaginal symptoms in postmenopausal women // *Menopause*. 2013. Vol. 20(9). P. 973–979.

22. Bachmann G.A., Nodelovitz M., Kelly S.J. et al. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness // *Clin Pract Sexuality*. 1992. Vol. 8. P. 3–8.

23. Аполихина И.А., Горбунова Е.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии // *Медицинский совет*. 2014. С.110–116 [Apolihina I.A., Gorbunova E.A. Kliniko-morfologicheskie aspekty vul'vovaginal'noj atrofi // *Medicinskij sovet*. 2014. S.110–116 (in Russian)].

24. Salvatore S. et al. A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study // *Climacteric*. 2014. Vol. 17(4). P. 363–369.

25. Stefano Salvatore et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study // *The Journal of The North American Menopause Society*. 2015. Vol. 22 (8). P. 845–849.

26. Pagano I., Gieri S., Nocera F. et al. Evaluation of the CO₂ Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results // *J Cancer Ther*. 2017. Vol. 8(5). P. 452–463. doi: 10.4236/jct.2017.85039.

27. Arroyo C. Fractional CO₂ laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women // *Int J Womens Health*. 2017. Vol. 28(9). P. 591–595. doi: 10.2147/IJWH.S136857.

28. Athanasiou S., Pitsouni E., Falagas M.E. et al. CO₂-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? // *Maturitas*. 2017. Vol. 104. P. 24–28. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.07.007

FemTouch™ on AcuPulse™

Лечение вагинальной атрофии и стрессовой
инконтиненции



Быстрота

Комфортная процедура, занимает несколько минут, проводится амбулаторно.



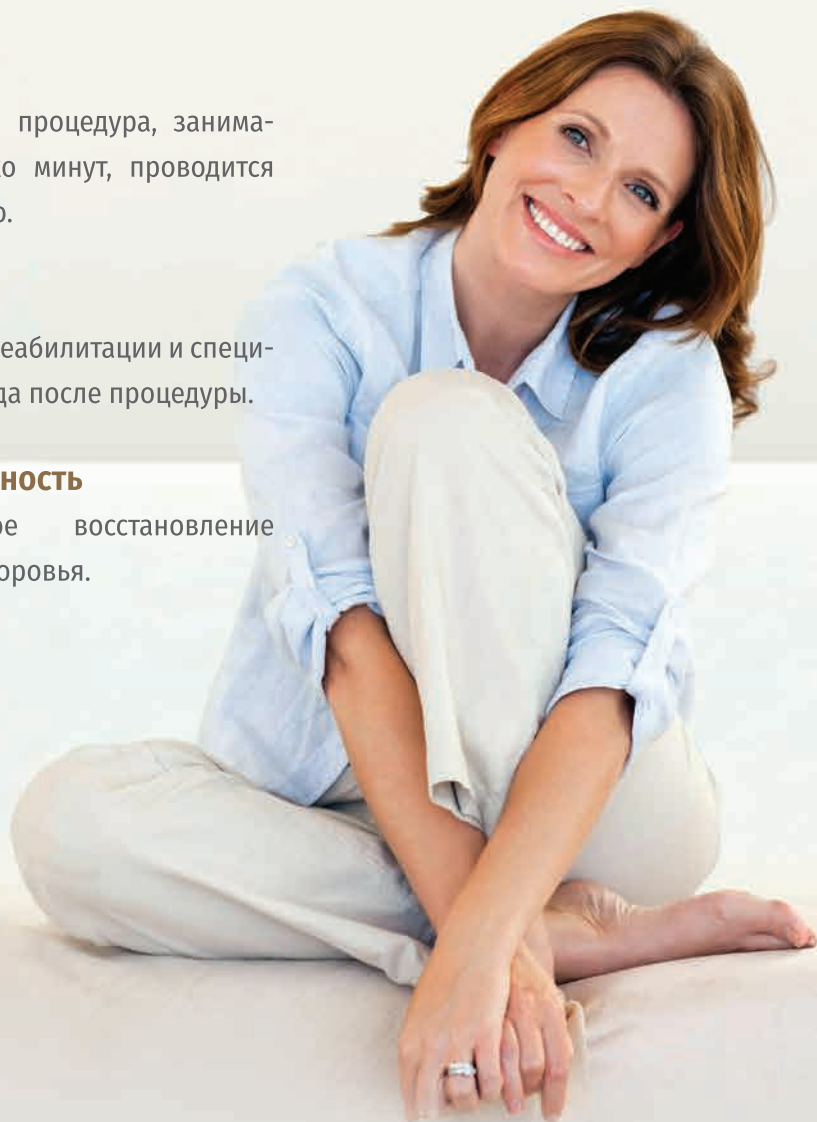
Легкость

Не требует реабилитации и специального ухода после процедуры.



Эффективность

Эффективное восстановление женского здоровья.



Acupulse в гинекологии

Десятки показаний для использования в хирургической гинекологии.

Acupulse в эстетике

Полный спектр ремоделирования кожи.



- 50 лет опыта в производстве оборудования для медицины на основе использования различных видов энергии.
- 38 лет опыта в создании медицинских устройств для гинекологии.
- Пионер в области разработки и производства CO₂-лазеров для хирургической гинекологии.
- Боле 100 одобрений FDA.



ООО «Премиум Эстетикс»

Официальный дистрибьютор Lumenis, Solta Medical, Zimmer, Miravex, Pollogen, FotoFinder

📍 Москва, проспект Маршала Жукова, 51 ☎ +7 (495) 988-21-87 🌐 www.premium-a.ru

Медикаментозное лечение миомы матки в период менопаузального перехода

Профессор Н.И. Тапильская¹, к.м.н. Р.И. Глушаков²

¹ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Миома матки (ММ) — одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, которое ассоциируется с высоким риском аномального маточного кровотечения, дисменореи, при этом на сегодняшний день не существует маркеров, позволяющих оценить степень ответа на лечение и риски рецидива заболевания, что ограничивает возможности персонализированного выбора лечения.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности пролонгированного лечения мифепристонем ММ у пациенток в период менопаузального перехода («-2 стадия» по STRAW 10 в момент начала лечения).

Материал и методы: проведено проспективное исследование с участием 46 пациенток с ММ, которым в качестве лекарственной терапии назначали мифепристон (Гинестрил®) по 50 мг через день в течение 12 мес. После окончания терапии наблюдение за динамикой течения ММ осуществлялось 1 раз в 6 мес. до наступления менопаузы (медиана наблюдения — 41 мес.). До и после окончания лечения всем пациенткам выполнялась пайпель-биопсия эндометрия с последующим гистологическим исследованием.

Результаты исследования: к окончанию 3-го месяца лечения медикаментозная аменорея зарегистрирована у 97,8% пациенток, к окончанию 6-го месяца — у 100% пациенток. К концу 12-го месяца лечения толщина эндометрия более 10 мм имела место у 63% пациенток, средняя толщины эндометрия составила $13,8 \pm 2,9$ мм. По результатам патоморфологического исследования биоптата эндометрия во всех образцах данных за гиперпластические процессы или новообразование не получено. За 36 мес. наблюдения после окончания лечения суммарная частота рецидивов составила 21,7%, при этом в 90% прогрессирование в дальнейшем сменялось стабилизацией и/или регрессом. В течение 3-х лет последующий регресс ММ был зарегистрирован у 30,4% пациенток.

Вывод: результаты данного исследования продемонстрировали, что пролонгированное лечение мифепристонем (Гинестрил®) отличается эффективностью и высоким профилем безопасности.

Ключевые слова: миома матки, кровотечение, маточное кровотечение, лечение миомы матки, мифепристон, Гинестрил®.

Для цитирования: Тапильская Н.И., Глушаков Р.И. Медикаментозное лечение миомы матки в период менопаузального перехода // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 10–15.

ABSTRACT

Pharmacological treatment of uterine myoma in the period of the menopausal transition

Tapilskaya N.I.¹, Glushakov R.I.²

¹ National Medical Research Center Of Obstetrics, Gynecology And Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow

² St. Petersburg State Pediatric Medical University

Uterine myoma is one of the most common gynecological diseases, which is associated with a high risk of abnormal uterine bleeding, dysmenorrhoea, and now there are no markers that allow to assess the degree of response to treatment and the risks of recurrence of the disease, which ultimately limits the possibilities of the personalized treatment choice.

Aim: to evaluate the efficacy and safety of a prolonged use of mifepristone as a drug therapy of uterine myoma in patients during the menopausal transition (Stage 2 of STRAW 10 at the time of treatment).

Patients and Methods: the prospective study involved 141 patients with uterine myoma who received mifepristone (Gynestril®) 50 mg every other day for 12 months. After the end of the therapy, the dynamics of the course of uterine myoma was monitored 1 time in 6 months before the onset of menopause (median follow-up of 41 months). Before and after the end of the treatment, all patients underwent an endometrial pipelle biopsy followed by a histological examination.

Results: by the end of the 3-d month of treatment medical amenorrhoea was registered in 97.8% of patients, by the end of the 6-th month of treatment — in 100% of patients. By the end of 12 months of treatment, the thickness of the endometrium was more than 10 mm in 63% of patients, with an average thickness of 13.8 ± 2.9 mm. According to the results of a histological study of the endometrial biopsy, all the samples had no signs of hyperplastic processes or neoplasms. For 36 months after the end of treatment, the total relapse rate was 21.7%, while in 90% of 10 cases progression was subsequently replaced by stabilization and / or regression. Within 3 years the subsequent regression of uterine myoma was registered in 30.4% of patients.

Conclusions: the results of this study demonstrated that the prolonged use of mifepristone (Gynestril®) is characterized by high effectiveness and safety profile.

Key words: uterine myoma, bleeding, uterine bleeding, treatment of uterine myoma, mifepristone, Gynestril®.

For citation: Tapilskaya N.I., Glushakov R.I. Pharmacological treatment of uterine myoma in the period of the menopausal transition // RMJ. 2018. № 5(1). P. 10–15.

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки (ММ) является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, которое ассоциируется с высоким риском аномального маточного кровотечения, дисменореи, при этом на сегодняшний день не существует прогностических маркеров, позволяющих оценить степень ответа на лечение и риски рецидива или прогрессирующего течения заболевания [1], что в итоге ограничивает возможности персонализированного выбора оперативной, лекарственной или комбинированной терапии [2].

Цель нашего исследования — оценить отдаленные исходы пролонгированного лечения мифепристоном у пациенток с ММ в пременопаузе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

С 2012 г. по апрель 2014 г. проведено проспективное долгосрочное исследование влияния пролонгированного лечения мифепристоном на течение ММ у женщин в пременопаузе.

Критерии включения в исследование:

- возраст 40 лет и старше в момент включения в исследование;
- наличие симптомной ММ (наличие хронического аномального маточного кровотечения);
- пременопаузальный период («-2 стадия» по STRAW 10);
- размеры доминантного миоматозного узла (эхографически определяемый диаметр) 4,0–5,5 см;
- отсутствие в анамнезе полостных, в т. ч. выполненных лапароскопическим доступом, гинекологических операций;
- отсутствие в анамнезе применения гормональной терапии ММ;
- категорический отказ от хирургического лечения;
- отсутствие противопоказаний к назначению мифепристона;
- желание пациентки участвовать в исследовании и наличие информированного письменного согласия.

Критерии исключения из исследования:

- возраст пациентки моложе 40 лет и старше 48 лет в момент включения в исследование;
- размеры доминантного миоматозного узла менее 4,0 см и более 5,5 см;
- анемия тяжелой степени в момент включения в исследование (уровень гемоглобина менее 70 г/л);
- применение гормональной терапии ММ в анамнезе;
- сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена, некомпенсированное нарушение функции щитовидной железы и других желез внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, паращитовидные железы), в т. ч. требующее назначения заместительной гормональной терапии;
- психиатрические заболевания, алкоголизм, наркомания, злокачественные новообразования, лимфопролиферативные заболевания и гемобластозы в анамнезе;
- индекс массы тела по Броку более 34,9 кг/м² и менее 18,5 кг/м²;
- ВИЧ-инфекция, хронические вирусные гепатиты В и/или С в анамнезе;
- нежелание пациентки участвовать в исследовании или низкая комплаентность.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток

Показатель	Значение
Количество пациенток, n	46
Возраст	
минимальный – максимальный, лет	44–48
средний, лет	45,9±1,9
медиана, лет	46,4
Длительность наблюдения	
минимальная – максимальная, мес.	28 мес.; 62 мес.
средняя, мес.	38 мес.
медиана наблюдения, мес.	41 мес.
Жалобы*	
Длительность менструального кровотечения, дней	8,2±3,3
Среднее количество средств личной гигиены в самый обильный день менструации**, n всего	9,6±2,1
Среднее количество средств личной гигиены за менструацию**, n всего	22,6±4,3
Акушерский анамнез	
Количество родов:	
не было	4 (8,7 %)
1	36 (78,2%)
2	5 (10,9%)
3 и более	1 (2,2%)
Количество аборт:	
не было	11 (23,9 %)
1	16 (34,8 %)
2	17 (37,0 %)
3 и более	2 (4,3 %)
Раздельное диагностическое выскабливание и/или гистероскопии в анамнезе:	
не было	2 (4,3 %)
1	6 (13,0 %)
2 и более	38 (82,6 %)
Соматический анамнез*	
Индекс массы тела:	
18,5–24,9 кг/м ²	8 (17,4 %)
25,0–29,9 кг/м ²	32 (69,6 %)
30,0–34,9 кг/м ²	6 (13,0 %)

* Установлено на основании анкетирования пациенток.

** Тампонов или гигиенических прокладок

ЭТИЧЕСКИЕ ПРАВИЛА И НОРМЫ

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», законодательством Российской Федерации (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств») и Правилами

клинической практики в Российской Федерации, утвержденным приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266, и другими нормативными актами, содержащими требования к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации. Протокол наблюдения за пациентками и программа обследования были одобрены локальным этическим комитетом.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК ПЕРЕД ВКЛЮЧЕНИЕМ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Всем пациенткам, соответствующим критериям включения (по данным анамнеза и ультразвукового исследования (УЗИ) трансвагинальным датчиком), до начала лечения, с целью выявления критериев исключения, выполнялось обследование: скрининговые клинические и эпидемиологические анализы; гормональное обследование на 2–5-й день менструального цикла (определение уровней фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, тиреотропного гормона, пролактина); определение уровней гликированного гемоглобина, железа в сыворотке крови, ферритина, опухоль-ассоциированных серологических маркеров (альфа-фетопротеин, раково-эмбриональный агент); маммография; УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости, почек и надпочечников; пайпель-биопсия эндометрия с последующим патоморфологическим исследованием, за исключением случаев, когда

имелись результаты гистологического исследования эндометрия давностью до 1 года.

Для участия в дальнейшем наблюдении было отобрано 46 женщин в возрасте от 44 до 48 лет (средний возраст — $45,9 \pm 1,9$ года) в момент включения в исследование, с одиночной или множественной ММ (табл. 1).

РЕЖИМ ПРИЕМА МИФЕПРИСТОНА

Пациентки с ММ получали мифепристон по 50 мг через день (1 раз в 2 сут). Если пациентка по каким-либо причинам забывала принять таблетку, мифепристон принимался ежедневно до восстановления «календаря» приема препарата.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНКАМИ

Все включенные в исследование пациентки наблюдались 1 раз в 3 мес. в течение всего периода лекарственного лечения ММ и в течение года после прекращения приема мифепристона. Далее наблюдение за течением ММ осуществлялось 1 раз в 6 мес. до наступления менопаузы. В ходе наблюдения методом трансвагинального УЗИ оценивались линейные размеры матки (количество и объем визуализированных миоматозных узлов, наибольший диаметр каждого узла) (табл. 2). В период лекарственного лечения (через 3, 6, 9 и 12 мес. от начала) у всех пациенток проводился забор венозной крови для клинического анализа крови и анализа сывороточного железа, ферритина. После окончания лечения всем пациенткам выполнялась пайпель-биопсия эндометрия с последующим гистологическим исследованием.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенном клиническом исследовании не сравнивались разные режимы лечения, а оценивалась эффективность одного режима лекарственной терапии относительно исходных данных. При дальнейшем наблюдении (от окончания лечения до наступления менопаузы) никакие измеряемые показатели и статистические гипотезы предварительно не определялись. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения \pm стандартное квадратичное отклонение; признаки, отличающиеся от нормального распределения — в виде медианы, качественные признаки — в виде долей (%) и абсолютных чисел. Метод определения достоверности сравниваемых признаков выбирался в зависимости от анализируемых данных. Результаты подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программ Excel, SPSS Statistics 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПЕРВИЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все включенные в исследование пациентки завершили исследование согласно дизайну. Данные четырехкратного эхографического исследования органов малого таза, лабораторных и инструментальных исследований, динамика жалоб пациенток представлены в таблице 3.

Несмотря на увеличение толщины М-эхо более 10 мм у 63,0% пациенток после 12 мес. лечения, по результатам патоморфологического исследования биоптата эндометрия во всех образцах данных за гиперпластические процессы или новообразования не получено.

Таблица 2. Характеристика миомы матки

Показатель*	Значение, n (%)
Расположение доминантного узла**	
L3	8 (17,4)
L4	27 (58,7)
L5	11 (23,9)
Количество миоматозных узлов	
1	5 (10,9)
2–3	22 (47,8)
4–5	12 (26,1)
6–7	4 (8,7)
≥8	3 (6,5)
Размер доминантного узла	
(40; 50) мм	17 (37,0%)
(50; 55) мм	29 (63,0%)
Наличие межменструальных болей	
есть	35 (76,1%)
нет	11 (23,9%)
Наличие межменструальных болей	
есть	25 (54,3%)
нет	21 (45,7%)
Уровень гемоглобина***	
90–109 г/л	16 (34,8%)
71–89 г/л	30 (65,2%)

* В момент начала исследования.

** По FIGO, 2011.

*** Определялся на 2–5-й день менструации

ГИНЕСТРИЛ®

Мифепристон 50 мг

Новые возможности органосохраняющей
терапии миомы матки

- **Уменьшает** узлы на 50% и более (по данным исследования 160 пациенток)⁴ и **предотвращает** появление новых¹
- Позволяет провести **органосохраняющее** лечение и сохранить репродуктивную функцию²
- **Не вызывает** эстрогенного дефицита и тромботических осложнений²
- Однократный суточный **пероральный** прием³



Гинестрил®
Способ применения и дозы:³
По 1 таблетке 1 раз в день.
Курс лечения — 3 месяца.

1. Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкал Т.С. Применение Мифепристона в лечении лейомиомы матки. Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии 14-17 сентября 2004 г.

2. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы //Гинекология 2011, Том 13, №3, С. 62-68.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Гинестрил®, РУ Р N002340/02.

4. Радзинский и соавт. Лечение миомы: вариативность как проблема //Статус презенс №6, 2015)



603950, Россия, Нижний Новгород, ул.Салганская, 7. +7 (831) 278-80-88, +7 (831) 430-72-13. med@stada.ru

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

www.stada.ru
Дата выхода: май 2018 г.

Реклама

Таблица 3. Клинико-диагностические характеристики пациенток за 12 мес. наблюдения

Показатель	0*	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Достижение аменореи, п (%)	0	45 (97,8%)	46 (100%)	46 (100%)	46 (100%)
Наличие болей, п (%)	35 (76,1%)	25 (54,3 %)	22 (47,8%)	20 (43,5 %)	18 (39,1 %)
Число определяемых миоматозных узлов, п (всего; среднее кол-во)	166; 3,61	157; 3,41	141; 3,07	134; 2,91	127; 2,76
Диаметр доминантного миоматозного узла, мм	52,2±15,9	48,4±14,9	47,2± 1,4	44,5±13,3	42,4±11,1
Толщина эндометрия**, мм	9,2±3,6	8,2±2,8	9,1±2,2	11,8±2,4	13,8±2,9
Толщина эндометрия ≥10 мм**, п (%)	16 (34,8 %)	13 (28,3%)	17 (37,0%)	26 (56,5%)	29 (63,0%)
Уровень гемоглобина, г/л	82,3±7,9	105,4±8,6	123,5±6,2	128,2±5,7	129,7±6,9
Железо в сыворотке крови, мкмоль/л	4,2±3,1	10,6±5,5	16,6±3,4	19,5±4,7	21,6±7,1
Ферритин, мкг/л	6,8±4,0	15,9±8,2	43,1±7,7	76,2±12,4	79,3±14,2

* Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное квадратичное отклонение.

** На визите 0 указаны данные толщины М-эхо на 18–26-й день менструального цикла до начала лечения

Таблица 4. Характеристики миомы матки после окончания лечения мифепристоном

Показатель	После лечения	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 18 мес.	Через 24 мес.
Число пациенток	46	46	46	44	43
Число определяемых миоматозных узлов (всего; среднее количество)	127; 2,76	138; 3,0	126; 2,73	114; 2,48	109; 2,37
Диаметр доминантного миоматозного узла, мм	42,4±11,1	43,8±10,4	42,2±9,8	40,1±8,9	38,1±9,4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Высокий профиль безопасности и хорошая переносимость выгодно отличают мифепристон от агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов, поскольку он не влияет на минеральную плотность костной ткани и не вызывает других симптомов дефицита эстрогенов [3]. Возможные изменения эндометрия и яичников, связанные с действием мифепристона, носят транзиторный характер, не требуют дополнительных мер и самостоятельно разрешаются после завершения курса лечения [4]. В нашем исследовании после окончания лечения в течение 3-х лет последующий регресс ММ был зарегистрирован у 30,4% пациенток. В течение всего периода наблюдения ни одной из них не потребовалось хирургического лечения, лишь 1 (2,2%) женщине потребовался повторный 3-месячный курс мифепристона.

ВОЗМОЖНЫЕ НЕГЕНОМНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ПРОГЕСТЕРОН-ЗАВИСИМЫХ ГЕНОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ МИФЕПРИСТОНА

Активация рецептора прогестерона (PR) в равной степени усиливает транскрипцию как ростовых (например, гена PCNA), так и проапоптотических факторов (bcl-2), что с учетом диаметрально противоположных клинических эффектов, возможно, предполагает наличие эпигенетических факторов, включая не только профили метилирования промоторных областей генов, но и посттранскрипционное (в основном, реализуемое через микроРНК-эффекты) и посттрансляционное (изменение на уровне третичной структуры протеинов, конъюгирование с небелковыми агентами и др.) регулирование [3]. Продemonстрировано, что клетки миометрия и миомы различаются по экспрессии некоторых микроРНК: miR-21 и miR-26a, участвующих в регуляции скорости роста клеток и активности каспаз [5].

После связывания с лигандами или безлигандной активации через фосфорилирование ядерные PR, кроме соответствующих промоторных областей (PREs), также способны взаимодействовать с другими транскрипционными активаторами (SP1, AP1, FOXO1, p65 субъединицей NF-κB) и внутриклеточными киназами, например MAP-киназного пути. В злокачественно трансформированных клетках был обнаружен негеномный путь действия ядерных PR, активирующий сигнальные каскады EGFR/c-Src/Ras/Erk и PI3K/Akt [6]. Данное внутриклеточное взаимодействие позволяет активировать транскрипционные процессы в генах, не имеющих PRE-промоторов. В настоящее время определены специфич-

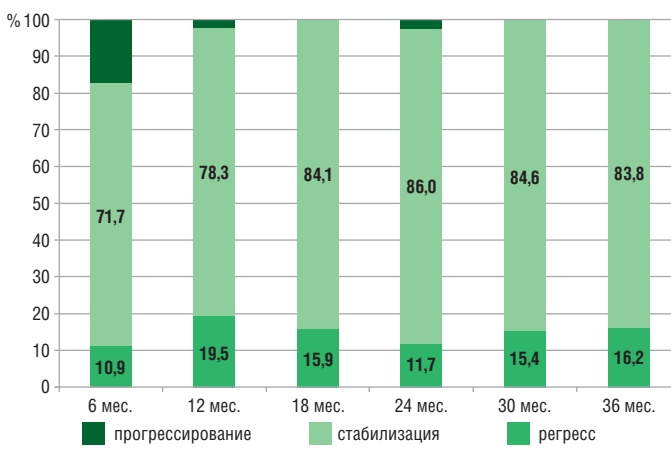


Рис. 1. Частота рецидивов миомы матки после окончания лечения

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТКАМИ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

После завершения лечения мифепристоном последующее наблюдение за пациентками проводилось до наступления менопаузы. Данные четырехкратного эхографического исследования представлены в таблице 4.

В целом за первые 36 мес. наблюдения суммарная частота рецидивов (увеличение одного или нескольких узлов на 20% и более) составила 21,7% (рис. 1). В 9 из 10 случаев прогрессирование в дальнейшем сменялось стабилизацией (6 случаев) и/или регрессией (3 случая), одной пациентке был назначен повторный 3-месячный курс мифепристона, после чего зарегистрирован частичный регресс ММ.

ческие гены, экспрессия которых, в зависимости от набора тканеспецифичных клеточных факторов и/или типа лиганда ядерных PR, может быть активирована или, наоборот, подавлена: гены циклина D1, матриксных металлопротеаз 1, 2, 7, 9, Ets-1, FOXO 1, гликоделина, p21 и p27, а также другие гены, связанные с клеточной адгезией, пролиферативной активностью и особенностями иммунного ответа [7]. Реализуемые через PR негеномные эффекты подтверждаются данными Kovacs K.A. et al., которые выявили повышенные уровни фосфорилирования FOXO1 по Ser256 в клетках миомы, достоверно более высокие, чем в остальном миометрии [8]. По данным Yamagata Y. et al., клетки ММ отличаются по уровням экспрессии ДНК метилтрансфераз (1-го и 3-го типов), которые, в свою очередь, катализируют метилирование нуклеотидных остатков в составе ДНК, т. е. осуществляют эпигенетическое регулирование экспрессии генов [9].

ОТСРОЧЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ МИФЕПРИСТОНОМ

С осознанием иерархии клеточных популяций макроорганизма предполагается, что изменение профиля экспрессии генов и/или особенностей их эпигенетической регуляции способны создавать «прениши» для полипотентных эндометриальных клеток, повышенная миграционная способность которых, в т. ч. обусловленная изменением не только в самих клеточных элементах, но и за счет определенных свойств внеклеточного матрикса и/или особенностями иммунного ответа, может приводить к их транслокации в «пренишу» и формированию пролиферирующего клона

лейомиоцитов [10]. Мифепристон, взаимодействуя с PR, способствует их связыванию с набором корепрессоров, тем самым антагонизируя действие прогестерона, что в итоге блокирует транскрипцию прогестерон-зависимых генов и потенциально приводит к изменению уровней экспрессии определенного числа генов и эпигенетических факторов, например микроРНК [11]. При длительном действии SPRM происходит постгеномная модификация участков ДНК, содержащих прогестерон-зависимые гены: метилирование ДНК и деацетилирование гистонов [10]. Подавление экспрессии прогестерон-зависимых генов приводит к ремоделированию внеклеточного матрикса за счет изменения качественного и количественного состава его белков.

Не стоит игнорировать присущие только мифепристону и достигаемые посредством антагонистической активности в отношении глюкокортикоидных рецепторов вероятные иммуномодулирующие эффекты. Мифепристон блокирует вызванное введением интерлейкина (ИЛ)-1 β повышение синтеза провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , ИЛ-6) и усиление экспрессии концентраций интегрина MAC-1 (CD11b), нейротрофина р75, каждый из которых способствует пролиферации, дифференцировке и выживанию клеток [12].

Пролонгированный режим приема Гинестрила при лечении миомы матки отличается высоким профилем безопасности и может служить альтернативой хирургическому лечению у определенного контингента пациенток.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

III Национальный конгресс

Онкология репродуктивных органов

31 мая — 2 июня 2018, Москва
Гостиница «Рэдиссон Славянская»

Раннее выявление рака репродуктивных органов. Чья всё-таки сфера ответственности? • Хирургия «быстрого пути» (fast-track) — мода или насущная потребность? • Опыт внедрения программ скрининга РМЖ. Трудности врачей неонкологического профиля: пути преодоления • Эпигенетическая модификация генома как основа канцерогенеза при РМЖ • Гиперплазия эндометрия: всегда предполагать рак! От дифференциальной диагностики к программе действий • Выбор тактики при CIN I и II. Допустима ли политика невмешательства? Каковы показания к хирургическому лечению? • Онкофертильность при злокачественных новообразованиях яичников: оставить шанс на материнство возможно • Доброкачественные и предраковые (VIN и VaIN) заболевания вульвы и влагалища. Что нового в мировых клинических рекомендациях? • Радиотерапия рака влагалища: по-прежнему ведущий метод? Приемственность в ведении пациента с раком простаты • Потенциал и доказательная база ультразвуковой и криоабляции в лечении рака простаты • Способы и возможности борьбы с гиперактивностью детрузора при заболеваниях предстательной железы • Мужская фертильность после лечения рака яичка, сперматогенез после химиотерапии • Роль циркумцизии в раковой заболеваемости мужчин и женщин • Вакцинация мальчиков от ВПЧ: за и против • Мастер-класс «Видеоэндоскопия в онкогинекологии»



ОнкоЛатруль

StatusPraesens
Profimedia

Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru. Сайт: praesens.ru; рpynnа ВКонтaкте: vk.com/praesens; группа в Фейсбукe: facebook.com/stpraesens; профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Только для медицинских работников

Возрастные особенности метаболизма и клеточного энергообмена у женщин

К.б.н. Л.А. Пестряева, к.м.н. Т.Б. Третьякова, д.м.н. Е.Г. Дерябина, к.м.н. И.В. Данькова, д.м.н. С.В. Кинжалова, С.В. Борисова

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить особенности метаболизма и клеточного энергообмена у женщин в перименопаузе.

Материал и методы: обследованы 2 группы женщин: 1-я (контрольная) — 25 женщин репродуктивного возраста; 2-я (основная) — 25 женщин в перименопаузе. На момент обследования все пациентки контрольной группы характеризовали менструальный цикл как регулярный. Менопауза у пациенток основной группы — естественная, наступила после 45 лет, длительность — от 1 года до 3-х лет. У 64% пациенток основной группы наблюдались заболевания, обусловленные нарушением нейрогуморальной регуляции: дискинезия желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$). На момент обследования обострения хронических экстрагенитальных заболеваний не отмечалось. В основной группе климактерический синдром выявлен у 56% женщин, в т. ч. средней и тяжелой степени. Биохимическое исследование сыворотки венозной крови выполнено на автоматическом анализаторе с помощью унифицированных тест-систем. Активность ферментов клеточного энергообмена сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови определяли цитохимическим методом с последующей визуальной морфометрией.

Результаты и обсуждение: установлены возрастные особенности метаболизма и клеточной биоэнергетики: снижение активности ферментов энергообмена, повышение содержания общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты у женщин в перименопаузе.

Выводы: у женщин в перименопаузе активность митохондриальных ферментов ниже, чем в репродуктивном возрасте. В период перименопаузы наблюдается снижение клеточного энергообмена и синтеза половых гормонов, о чем косвенно свидетельствует повышение содержания основных метаболитов (общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты). Изучение процессов внутриклеточного энергообмена на различных этапах онтогенеза является перспективным направлением научного поиска, крайне важного для сохранения репродуктивного потенциала и профилактики заболеваний старости на популяционном уровне.

Ключевые слова: перименопауза, менопауза, метаболизм, энергообмен, сукцинатдегидрогеназа, α -глицерофосфатдегидрогеназа.

Для цитирования: Пестряева Л.А., Третьякова Т.Б., Дерябина Е.Г. и др. Возрастные особенности метаболизма и клеточного энергообмена у женщин // PMЖ. 2018. № 5(1). С. 16–18.

ABSTRACT

Age features of metabolism and cellular energy exchange in women

Pestryaeva L.A., Tretyakova T.B., Deryabina E.G., Dankova I.V., Kinzhalova S.V., Borisova S.V.

Urals Research Institute of Maternity and Childhood, Ekaterinburg

Aim: identification of the features of metabolism and cellular energy exchange in perimenopausal women.

Patients and Methods: 2 groups of women were examined: I (control) — 25 women of reproductive age; II (main) — 25 women in perimenopause. At the time of examination, all the patients in the control group had a regular menstrual cycle. Menopause in patients of the main group was natural, began after 45 years. The duration of menopause in patients of the main group is from 1 to 3 years. 64% of patients in the main group had diseases associated with violation of neurohumoral regulation: dyskinesia of the gastrointestinal tract and biliary tract, neurocirculatory dystonia of hypertonic type, excess body weight and obesity ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$). At the time of examination, no exacerbation of chronic extragenital diseases was observed. In the main group, climacteric syndrome was detected in 56% of women, including moderate and severe degree. Biochemical examination of venous blood serum is performed on an automated analyzer with the help of unified test systems. The activity of enzymes of cellular energy exchange of succinate dehydrogenase and α -glycerophosphate dehydrogenase in lymphocytes was determined by the cytochemical method followed by visual morphometry.

Results: age specific features of metabolism and cell bioenergetics (decrease in the activity of energy metabolism enzymes, an increase in the total protein, albumin, glucose, cholesterol, triglycerides, uric acid) in perimenopausal women were established.

Conclusions: women in perimenopause have a lower activity of mitochondrial enzymes than women in reproductive age. During the period of menopause there is a decrease in cellular energy exchange and synthesis of sex hormones, as evidenced by the increase in the content of the main metabolites (total protein, albumin, glucose, cholesterol, LDL, triglycerides, uric acid). The study of processes of intracellular energy exchange at various stages of ontogenesis is a promising direction of scientific research, it is extremely important to maintain the reproductive potential and prevent old age diseases at the population level.

Key words: *perimenopause, menopause, metabolism, energy exchange, succinate dehydrogenase, α -glutserofosfatdehidrogenase.*
For citation: *Pestryaeva L.A., Tretyakova T.B., Deryabina E.G. et al. Age features of metabolism and cellular energy exchange in women // RMJ. 2018. № 5(1). P. 16–18.*

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения во всем мире признано одной из глобальных проблем человечества. Если в 1990 г. во всем мире женщин в возрасте 50 лет и старше было 476 млн, то уже в 2013 г. их стало около 800 млн, а через 15 лет этот показатель увеличится почти в полтора раза [1]. Но наши знания о причинах и механизмах старения все еще ограничены.

Существуют различные теории патогенеза старения, в т. ч. митохондриальная, которая впервые была предложена в 1978 г. [2]. Согласно этой теории в основе старения лежит прогрессирующая потеря функциональной активности митохондрий в различных тканях организма.

Как известно, митохондрия отвечает за создание энергии в форме аденозинтрифосфата (АТФ) и участвует в механизмах передачи сигналов апоптоза. Нарушение клеточной энергетики приводит к полисистемным поражениям, сопровождается практически все патологические процессы, в т. ч. старение, поэтому большой интерес представляют изучение энергетического статуса человека и разработка диагностических критериев митохондриальной дисфункции как типового патологического процесса, не имеющего этиологической и нозологической специфики [3–5].

В пользу такой точки зрения свидетельствуют накопление в митохондриальной ДНК больших делеций и точечных мутаций в тканях пожилых индивидуумов и уменьшение количества копий, снижение с возрастом активности ферментов, обеспечивающих перенос электронов в дыхательной цепи, в лимфоцитах, скелетных мышцах и кардиомиоцитах. Как следствие этих процессов происходит увеличение продукции активных форм кислорода и прогрессирующее перекисное окисление липидов и белков мембран клеток, изменения морфологической структуры митохондрий и снижение мембранного потенциала митохондрий, обеспечивающего энергию для синтеза АТФ [2, 6].

С возрастом у человека одной из первых начинает угасать репродуктивная функция. При старении организма понижается чувствительность всех звеньев оси «гипоталамус — гипофиз — гонады» к сигналам прямой и отрицательной обратной связи от уровня управляющих структур мозга и до органов-мишеней [7]. Нереализованность регуляторных сигналов приводит к гиперфункции и истощению гипоталамуса, гипофиза и яичников. Разобщение регуляторных взаимоотношений в оси «гипоталамус–гипофиз–яичники» нарушает ритм менструального цикла и, наконец, овуляторный цикл прерывается и репродуктивная функция утрачивается. Показано, что метаболическая терапия с использованием митохондриальных субстратов способна существенно повышать фертильность [8], имеет «омолаживающий» эффект с симпатотонической активацией нейроэндокринной системы [9].

Разработаны многочисленные способы диагностики митохондриальной дисфункции. Наиболее простыми, доступными и достаточно точными являются методы, основанные на определении активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови. Чаще всего исследуется активность двух окислительно-восстановительных дегидрогеназ: сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ).

Проведенное нами ранее исследование показателей клеточного энергообмена у женщин с нарушением фертильности показало значительное (почти двукратное) снижение активности СДГ и α -ГФДГ по сравнению с фертильными женщинами [10].

Цель настоящего исследования: в сравнении изучить метаболизм и клеточный энергообмен у женщин репродуктивного возраста и в перименопаузе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Биохимическое и цитохимическое исследование крови выполнено у 50 небеременных женщин, которые по возрасту были поделены на 2 группы: 1-я (контрольная) группа — 25 женщин раннего репродуктивного возраста (средний возраст $25,7 \pm 3,8$ года), критерии включения в исследование: возраст 18–44 лет, регулярный менструальный цикл; 2-я (основная) группа — 25 женщин в возрасте 45 лет и старше (средний возраст $48,9 \pm 3,1$ года), критерии включения: возраст 45 лет и старше, отсутствие менопаузы.

Критерии исключения из исследования: беременность, менопауза, прием препаратов, содержащих половые гормоны.

Для оценки состояния клеточного энергетического обмена определяли активность СДГ и α -ГФДГ в лимфоцитах периферической крови цитохимическим методом в модификации Р.П. Нарциссова, с последующей визуальной морфометрией [11]. Показатели белкового, углеводного, липидного обмена (общий белок, альбумин, билирубин общий и конъюгированный, мочевины, креатинин, мочевая кислота, глюкоза, гликированный гемоглобин, холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды), активность цитоплазматических ферментов: аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы определяли в образцах венозной крови на биохимическом автоматическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с использованием унифицированных тест-систем.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0. Описательная статистика включала расчет средней величины с учетом стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Равенство выборочных средних проверяли по *t*-критерию Стьюдента. Для оценки значимости различий между качественными признаками использован критерий хи-квадрат. Критический уровень значимости (*p*) при проверке гипотез равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Период полового созревания характеризовался своевременным менархе у 20 (80%) женщин основной группы и 22 (88%) — контрольной группы. Средний возраст наступления менархе составил $13,2 \pm 0,26$ года в основной и $12,8 \pm 0,43$ в контрольной группе. Раннее становление менструальной функции выявлено у 2-х (8%), позднее — у 3-х (12%) пациенток основной группы, в контроле — у 3-х (12%) и 4-х (16%) соответственно. В основной группе менструации установились сразу только

у 10 (40%) пациенток, у 15 (60%) — отмечено позднее установление менструального цикла (в течение 1,5–2 лет с момента менархе), тогда как в контрольной группе у 18 (72%) пациенток сразу установился регулярный цикл. На момент обследования все пациентки контрольной группы характеризовали менструальный цикл как регулярный, длительностью $27,6 \pm 0,83$ дня с колебаниями от 21 до 35 дней. Длительность менструального кровотечения не превышала 7 дней у всех обследованных женщин и составила, в среднем $5,12 \pm 0,27$ дня. Менопауза у пациенток основной группы — естественная (100%), наступила после 45 лет ($49 \pm 2,6$), длительность — 1–3 года. У 14 (64%) пациенток основной группы наблюдались заболевания, обусловленные нарушением нейрогуморальной регуляции: дискинезия желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей — у 7 (28%) пациенток, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу — у 10 (40%) ($p < 0,01$). На момент обследования обострения хронических экстрагенитальных заболеваний не отмечалось. Избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела > 25 кг/м²) чаще встречались у женщин в основной группе, чем в контрольной (76% (19) против 28% (7), $p < 0,01$).

В основной группе климактерический синдром был выявлен у 56% (14) женщин, в т. ч. средней и тяжелой степени — у 28% (7).

Исследование активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови выявило достоверные отличия между группами. Максимальная активность ферментов наблюдалась у женщин репродуктивного возраста (1-я группа): $21,22 \pm 1,23$ ед. СДГ и $12,6 \pm 0,45$ ед. α -ГФДГ, в перименопаузе активность ферментов энергообмена снизилась до $15,5 \pm 0,94$ ед. СДГ ($p < 0,001$) и $8,94 \pm 0,98$ ед. α -ГФДГ ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей белкового обмена (общего белка, альбумина, мочевины, креатинина) выявил повышение средней концентрации всех исследуемых метаболитов с увеличением возраста. Так, например, содержание общего белка и альбумина составило в 1-й (контрольной) группе $75,1 \pm 1,1$ и $48,3 \pm 0,6$ г/л, во 2-й (основной) группе — $77,3 \pm 2,5$ и $51,4 \pm 3,1$ г/л соответственно, однако отличия были недостоверны.

Содержание мочевой кислоты во 2-й группе ($310,9 \pm 15,3$ мкмоль/л) было достоверно выше, чем у женщин репродуктивного возраста контрольной группы ($209,9 \pm 10,8$ мкмоль/л) ($p < 0,001$).

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов человека и высших позвоночных. Однако в настоящее время установлена и другая ее функция в организме — антиоксидантная. Анионы мочевой кислоты обладают способностью захватывать активные формы кислорода [12]. Возможно, повышение содержания мочевой кислоты у женщин во время перименопаузы объясняется компенсаторной реакцией организма на развитие оксидативного стресса и снижение активности антиоксидантной системы в этот период.

Содержание липидов крови (холестерин и триглицериды) с возрастом увеличивались: холестерин в 1-й группе — $4,8 \pm 0,2$ ммоль/л, во 2-й группе — $6,7 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,01$). Содержание триглицеридов в 1-й группе — $0,64 \pm 0,06$ ммоль/л, во 2-й группе — $1,86 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Содержание глюкозы с возрастом также увеличивалось: в 1-й группе — $5,2 \pm 0,1$ ммоль/л, во 2-й группе —

$5,5 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$). У обследованных пациенток не было выявлено сахарного диабета. Среди женщин старше 45 лет было отмечено 2 случая предиабета (гликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л). У более молодых женщин нарушений углеводного обмена не выявлено.

По данным ВОЗ, сахарный диабет является основной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний и занимает 3-е место в мире среди причин смертности. Сахарный диабет 2-го типа развивается постепенно и на первых порах незаметно для пациента. Состояние, предшествующее манифестации заболевания, называют предиабетом. Результаты первого национального эпидемиологического исследования NATION показали, что в России 19,3% населения, или около 20,7 млн человек, живут с предиабетом [13].

Таким образом, с возрастом возникает тенденция к ожирению и атеросклерозу, сахарному диабету 2-го типа, особенно в период перименопаузы, когда происходит естественное снижение синтеза половых гормонов. Как известно, менопауза является пусковым моментом в развитии менопаузального метаболического синдрома. Этот синдром относится к поздним обменным нарушениям менопаузы и представляет собой сочетание метаболических, гормональных и клинических нарушений у женщин в постменопаузе [14, 15]. Синдром объединяет абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа, ранний атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, нарушения гемостаза, гиперурикемию, подагру, микроальбуминурию, гиперандрогению яичникового генеза. Клиническая значимость всех этих патологических изменений в конечном итоге заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются самой частой причиной смертности среди населения высокоразвитых стран [16].

Полученные данные позволяют по-новому взглянуть на механизмы старения репродуктивной системы. В настоящее время ввиду увеличения продолжительности жизни женщин это перспективное направление научного поиска крайне важно для сохранения репродуктивного потенциала и профилактики заболеваний старости на популяционном уровне [17].

Выводы

В результате проведенного исследования были установлены возрастные особенности метаболизма и клеточной биоэнергетики.

1. Высокая активность митохондриальных ферментов определяется у женщин репродуктивного возраста, в перименопаузе показатели снижаются.

2. Содержание основных метаболитов (общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, ЛПНП, триглицеридов, мочевой кислоты) с возрастом повышается, вероятно, это связано как со снижением процессов синтеза половых гормонов, так и со снижением клеточного энергообмена в период перименопаузы.

3. Изучение процессов внутриклеточного энергообмена на различных этапах онтогенеза является перспективным направлением научного поиска, крайне важного для сохранения репродуктивного потенциала и профилактики заболеваний старости на популяционном уровне.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



НОВИНКА²



МОДЭЛЛЬ® ОВУЛЕ

Новый² контрацептив, который позволяет женщине планировать беременность, когда она к этому готова.

По данным исследований, сочетание 150 мкг дезогестрела и 20 мкг этинилэстрадиола:

- 🕒 Способствует хорошему контролю менструального цикла^{1, 3, 6, 7}
- 🕒 Оказывает положительное влияние на качество жизни (сексуальную жизнь, настроение, общее самочувствие и др.)⁴
- 🕒 Уменьшает активность яичников, предотвращает созревание фолликулов и продолжает снижать риск роста доминантных фолликулов во время безгормонального интервала^{1, 5}

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата МОДЭЛЛЬ® Овуле

Регистрационное удостоверение: ЛП-003850. **Торговое наименование:** Модэлли® Овуле. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** дезогестрел+этинилэстрадиол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** контрацептивное средство комбинированное (эстроген+гестаген). **Показания к применению:** контрацепция. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; венозный тромбоз; артериальный тромбоз или предвестники тромбоза; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу; мигрень с очаговой неврологической симптоматикой; сахарный диабет с диабетической ангиопатией; наличие множественных факторов или высокая степень выраженности одного из факторов риска развития венозного или артериального тромбоза, тромбоз боли; неконтролируемая артериальная гипертензия; панкреатит, сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией; тяжелая дислипотеинемия; гиперплазия эндометрия; печеночная недостаточность, острые или тяжелые заболевания печени; опухоли печени; гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочных желез; кровотечение из влагалища неясной этиологии; курение в возрасте старше 35 лет; беременность; период грудного вскармливания; девочки-подростки младше 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Полную информацию см. в инструкции по применению. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать внутрь в порядке, указанном на упаковке, начиная с актуального дня недели, каждый день, приблизительно в одно и то же время, заливая небольшим количеством воды, если необходимо. Принимают по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать через 7 дней после окончания предыдущей. Полную информацию см. в инструкции по применению. **Побочное действие:** депрессия, смена настроения, головная боль, тошнота, боль в животе, боль в груди, болезненность молочных желез, увеличение массы тела. Полную информацию см. в инструкции по применению. **Особые указания:** следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае. Перед назначением пероральных контрацептивов необходимо подробно ознакомиться с информацией, указанной в разделе «особые указания». **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ® ОВУЛЕ. 2. Новый контрацептив в линейке Модэлли®. Начало оптовых продаж МОДЭЛЛЬ® ОВУЛЕ на территории РФ – январь 2018 г. 3. Serfaty D., Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20 mg ethinylestradiol and either 150 mg desogestrel or 75 mg gestodene. Eur J Contracept Reprod Health Care. 1998; 3(4): 179-189. 4. Ernst U., Baumgartner L., Bauer U., Janssen G. Improvement of quality of life in women using a low-dose desogestrel-containing contraceptive: results of an observational clinical evaluation. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2002; 7(4): 238-243. 5. Egarter C., Putz M., Strohmmer H., Speiser P., Wenzl R., Huber J. Ovarian function during low-dose oral contraceptive use. Contraception. 1995 Jun; 51(6): 329-333. 6. Менструальноподобные реакции становятся более регулярными, протекают менее болезненно и сопровождаются менее выраженным кровотечением. Последнее обстоятельство приводит к снижению частоты сопутствующей железодефицитной анемии¹. 7. Под хорошим контролем менструального цикла подразумевается низкая частота нерегулярных прорывных кровотечений и кровомазания, наступление менструальноподобного кровотечения отмены во время безгормонального интервала².



Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам. Подробную информацию по препаратам линейки МОДЭЛЛЬ® Вы можете найти на сайте: www.модельотношений.рф Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: 115054, г. Москва, ул. Валуева, д. 35; тел.: +7(495) 644 22 34 (35); MOVL-RU-00005-DOK-PHARM

РЕКЛАМА

Комплексный подход к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез

А.М. Плащинская, к.м.н Ю.В. Красенков, профессор А.Ф. Михельсон, профессор Е.Ю. Лебедеенко, к.м.н. Т.Е. Феоктистова

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

В последние годы в мире регистрируется стремительный рост случаев доброкачественных заболеваний молочной железы (ДЗМЖ) у женщин. В настоящее время выдвинуты предположения о том, что нормализация эмоциональной сферы и снижение массы тела женщины препятствуют развитию ДЗМЖ и, следовательно, возникновению риска их малигнизации.

Цель исследования: обосновать эффективность внедрения комплексного подхода к лечению пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией.

Материал и методы: в исследование включены 62 женщины с фиброзно-кистозной мастопатией в возрасте от 18 до 35 лет. Проводили оценку качества жизни (индекс тревоги и депрессии), определяли индекс массы тела, а также изучали влияние этих факторов на процессы клеточной пролиферации. Для проведения адекватного лечения были привлечены смежные специалисты: психотерапевт, диетолог. Систематично проводились занятия, направленные на коррекцию психоэмоционального статуса, разрабатывались индивидуальные планы по снижению веса.

Результаты исследования: изучены значимые факторы риска развития ДЗМЖ: качество жизни пациенток (индекс тревоги и депрессии), индекс массы тела (ожирение). До начала лечения значительная доля пациенток испытывали чувство тревоги и имели симптомы депрессии, которые были связаны как с наличием основного заболевания, так и с личными стрессовыми ситуациями. К завершению курса лечения высокий уровень тревоги и депрессии был полностью ликвидирован у всех пациенток. Привлечение для комплексного лечения врача-диетолога позволило сократить в 3 раза долю пациенток с ожирением за счет использования индивидуально разработанного плана лечения для каждой из них. В качестве лекарственной терапии использован современный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов лекарственный препарат Индинол Форто.

Выводы: комплексный подход к лечению пациенток с ДЗМЖ позволяет добиться положительных изменений в общем состоянии и в нарушенных процессах клеточной пролиферации.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания молочной железы, факторы риска, рак молочной железы, оценка качества жизни, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, репродуктивный возраст, комплексное лечение, мастопатия, мастодиния, Индинол Форто.

Для цитирования: Плащинская А.М., Красенков Ю.В., Михельсон А.Ф. и др. Комплексный подход к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез // ПМЖ. 2018. № 5(1). С. 20–22.

ABSTRACT

An integrated approach to the treatment of benign breast diseases

Plashchinskaya A.M., Krasenkov Yu.V., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu., Feoktistova T.E.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

In recent years, a rapid increase in the incidence of benign breast diseases (BBD) in women has been reported in the world. Currently, there are suggestions that the normalization of the emotional sphere and the decrease in the body weight of a woman can inhibit the development of BBDs and, consequently, reduce the risk of their malignant transformation.

Aim: to substantiate the effectiveness of the introduction of an integrated approach to the treatment of patients with fibrocystic mastopathy.

Patients and Methods: 62 women with fibrocystic mastopathy aged from 18 to 35 years were included in the study. The quality of life was assessed (anxiety and depression index), the body mass index was determined, and the influence of these factors on the processes of cell proliferation was studied. To conduct adequate treatment, related specialists were involved: a psychotherapist, a dietician. Systematic classes were organized to correct the psychoemotional status, an individual plan for weight reduction was developed.

Results: significant risk factors for the development of benign breast diseases were studied: quality of life of patients (anxiety and depression index), body mass index (obesity). Before the start of treatment, a significant proportion of patients experienced anxiety and had symptoms of depression, which were related to both the presence of the underlying disease and personal stress situations. By the end of the course of treatment, a high level of anxiety and depression was completely eliminated in all patients. The participation of a dietician in the complex treatment allowed to reduce by 3 times the number of patients with obesity due to the use of an individually developed treatment plan. As a drug therapy, a modern selective estrogen receptor modulator, the drug Indinol Forto, was used.

Conclusion: *an integrated approach to the treatment of patients with benign breast diseases makes it possible to achieve a positive effect on the general condition of the patient and to correct the disturbed processes of cell proliferation.*

Key words: *benign breast diseases, risk factors, breast cancer, life quality assessment, selective estrogen receptor modulator, reproductive age, complex treatment, mastopathy, mastodynia, Indinol Forto.*

For citation: *Plashchinskaya A.M., Krasenkov Yu. V., Mikhelson A.F. et al. An integrated approach to the treatment of benign breast diseases //RMJ. 2018. № 5(1). P. 20–22.*

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в России регистрируется большое число случаев доброкачественных заболеваний молочной железы (ДЗМЖ) [1, 2]. По данным литературы известно, что при развитии в них диспластических изменений увеличивается риск развития рака молочной железы (РМЖ) в 3–5 раз [3, 4]. В России на протяжении последних 30 лет РМЖ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин [5], было зарегистрировано более 60 тысяч новых случаев РМЖ (20% в структуре общей онкологической заболеваемости женщин) [6].

Согласно приказу Минздравсоцразвития России №154 от 15.03.2006 «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы» женщины репродуктивного возраста должны проходить обследование не менее 1 раза в 2 года на предмет выявления новообразований молочных желез [7]. Есть все основания полагать, что эти меры нельзя считать достаточными и адекватными ввиду значительного роста заболеваемости РМЖ.

На сегодняшний день обязанности по диспансерному наблюдению за женским населением для своевременного выявления и лечения ДЗМЖ возложены на акушеров-гинекологов женских консультаций. В большинстве современных работ отмечается низкая эффективность этих мероприятий, например, в некоторых женских консультациях, в течение года не было выявлено ни одного случая РМЖ.

Предметом изучения в настоящей работе явилось одно из распространенных заболеваний в женской популяции — фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ). Данная патология является наиболее распространенным дисгормональным заболеванием молочных желез. Частота мастопатии в популяции достигает 65% [8].

Стоит отметить, что диагностика ФКМ затрудняется такими факторами, как низкая социальная ответственность и недостаточный интерес к собственному здоровью у пациенток, необходимость прохождения платных обследований, которые не входят в программу обязательного медицинского страхования (исследование гормонального фона), невысокая квалификация и незаинтересованность врачей первичного звена, слабая организация диспансеризации, сложности в диагностике.

За всю историю ФКМ не появилось единой точки зрения относительно лечения данного заболевания. Выдвинуты предположения о том, что нормализация эмоциональной сферы и снижение массы тела женщин препятствуют развитию ДЗМЖ и, следовательно, возникновению риска их малигнизации. В связи с этим актуальной задачей представляется ранняя диагностика ФКМ и разработка комплексного подхода к ее лечению.

Цель исследования: обосновать эффективность комплексного подхода к лечению фиброзно-кистозной мастопатии и актуальность его внедрения в практику.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 62 женщины с ФКМ, закрепленные за женской консультацией МБВЗ ГБ № 8 (Ростов-на-Дону), находившиеся под наблюдением в период с 2015 по 2017 г. Возраст пациенток — от 18 до 35 лет.

Все пациентки прошли стандартное обследование: сбор анамнеза заболевания, анализ жалоб, клинический осмотр молочных желез и зон регионарного лимфооттока. Пальпацию молочных желез проводили в положении пациенток стоя «руки на пояс», «руки за голову» и в положении лежа на спине. Также проводились гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез, зон лимфооттока и органов малого таза. При наличии сопутствующей эндокринной патологии проводилось изучение гормонального фона и назначалась консультация эндокринолога.

Для определения оценки качества жизни пациенток и уточнения влияния психологических факторов на развитие ДЗМЖ проведено трехкратное анкетирование по методике HADS (определение уровня тревоги и депрессии).

Для изучения индекса массы тела (ИМТ) использована стандартная формула: $ИМТ = \text{вес (кг)} : (\text{рост (м)})^2$.

С целью комплексного лечения, направленного на коррекцию основных факторов риска, была организована «школа здоровой груди». Работа школы заключалась в проведении еженедельных занятий, где присутствовали акушер-гинеколог, участковый психотерапевт, диетолог.

В качестве лекарственной терапии был использован современный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов препарат Индинол Форто, эффективность и безопасность которого были неоднократно описаны отечественными авторами [1, 5, 9].

Оценку эффективности лечения проводили на основании динамики масталгии, уровня тревоги и депрессии, индекса массы тела, а также регресса патологического процесса по данным УЗИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациенток по характеру патологического процесса проводилось в соответствии и клинико-морфологической классификацией В.П. Сметник (2000) и выглядело следующим образом: диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента — 37 (59,7%) пациенток, диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента — 14 (22,6%) пациенток, смешанная форма диффузной мастопатии — 11 (17,7%) пациенток.

В большинстве случаев основными жалобами при обращении за медицинской помощью были: циклическая боль в области молочных желез (циклическая масталгия, мастодиния) (79% случаев), депрессия среднего и высокого уровня (87%), тревога среднего и высокого уровня (90,3%), нарушение сна (62,9%).

При проведении УЗИ молочных желез у женщин с ФКМ с преобладанием кистозного компонента определялись

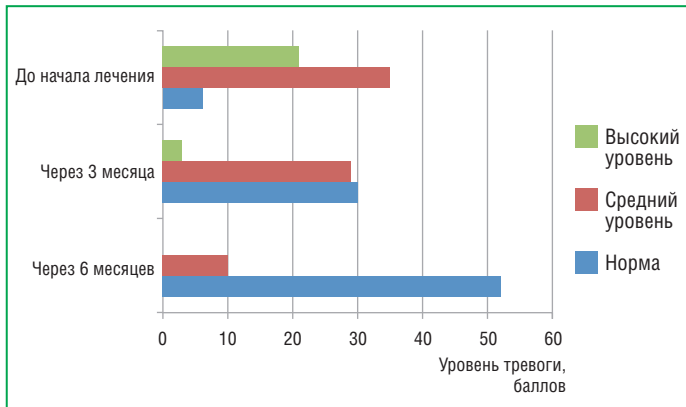


Рис. 1. Распределение больных с фиброзно-кистозной мастопатией в зависимости от степени выраженности тревоги по шкале HADS до начала лечения, через 3 мес. и через 6 мес. от начала комплексного лечения

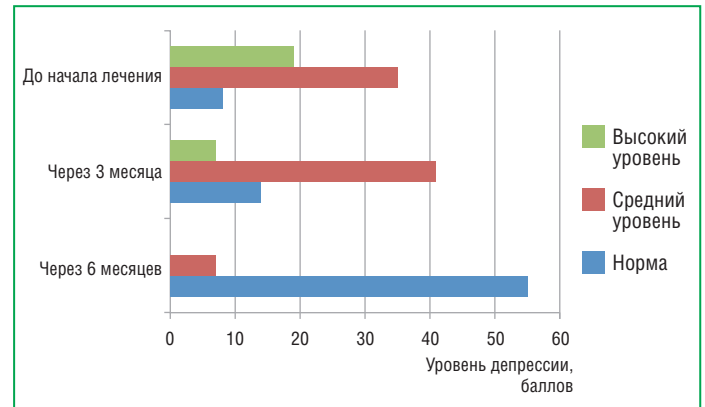


Рис. 2. Распределение больных с фиброзно-кистозной мастопатией в зависимости от степени выраженности депрессии по шкале HADS до начала лечения, через 3 мес. и через 6 мес. от начала комплексного лечения

множественные кисты размерами от 0,3 до 1,5 см в диаметре, с ровными и четкими краями. При ФКМ с преобладанием железистого компонента и ФКМ смешанного типа узловых образований не отмечено.

Была проведена оценка состояния больных по шкале HADS (тревоги и депрессии) до начала лечения, через 3 мес. и через 6 мес. от начала комплексного лечения (рис. 1 и 2).

Как видно из рис. 1 и 2, до начала лечения значительная доля пациенток испытывали чувство тревоги и депрессии (87% и 90,2%), которые были связаны как с наличием основного заболевания, так и со стрессовыми ситуациями в повседневной жизни, что также отражалось на нарушении сна.

В связи с тем что нейрогенный фактор развития опухолевых заболеваний отмечается как особо значимый, для проведения комплексного лечения нами был привлечен участковый психотерапевт, который присутствовал на занятиях «школы здоровой груди». С женщинами проводились беседы, анализировались и обсуждались стрессовые факторы и методы их устранения. В результате к завершению курса лечения высокий уровень тревоги и депрессии был полностью ликвидирован, при этом были значимо увеличены доли пациенток с нормальными показателями уровня тревоги и депрессии — 83,8% и 88,7% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о важной роли работы психотерапевта с данной группой больных.

В качестве лекарственной терапии использовался лекарственный препарат Индинол Форто, основными достоинствами которого являются высокий профиль безопасности, доказанные антипролиферативная активность и способность нормализовать нарушенный эстрогенный баланс. Курс лечения длился 6 мес. Индинол Форто назначался в дозировке 1 капсула 2 р./день. Контрольные осмотры проводились через 3 и 6 мес. от начала лечения.

На фоне проводимого лечения полное купирование болевого синдрома через 3 мес. от начала лечения отмечено у 49 (79%), а через 6 мес. у 59 (95,1%) пациенток. При выполнении контрольного УЗИ молочных желез через 3 мес. от начала лечения у 39 (62,9%) женщин отмечено некоторое уменьшение плотности тканей, количества кистозных образований и их размеров (2–4 мм), а через 6 мес. от начала лечения — у 58 (93,5%) женщин. В ходе исследования побочные эффекты на фоне приема Индинола Форто не зафиксированы.

Привлечение для комплексного лечения врача-диетолога позволило сократить в 3 раза долю пациенток с ожирением (с 33,8% до 11,2%) за счет использования индивиду-

ально разработанных планов диеты (с ведением пищевого дневника) (рис. 3). На наш взгляд, борьба с ожирением является позитивным фактором, оказывающим влияние не только на общее, но и на психологическое состояние пациенток. Также, согласно литературным данным, ожирение увеличивает риск развития опухолевых заболеваний [6], что несомненно является немаловажным аспектом.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют об эффективности предлагаемого нами комплексного подхода к лечению пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Данный подход включает борьбу с наиболее важными патогенетическими факторами — нейрогенным и эндокринным (ожирение) — на фоне использования селективного модулятора эстрогеновых рецепторов Индинола Форто. При данном подходе улучшается общее состояние пациенток: купируется болевой синдром, нормализуются психоэмоциональное состояние и индекс массы тела, улучшаются процессы клеточной пролиферации и эстрогенный баланс. Мы рекомендуем помимо применения селективного модулятора эстрогеновых рецепторов Индинола Форто активно привлекать к лечебному процессу смежных специалистов (психотерапевта, диетолога).

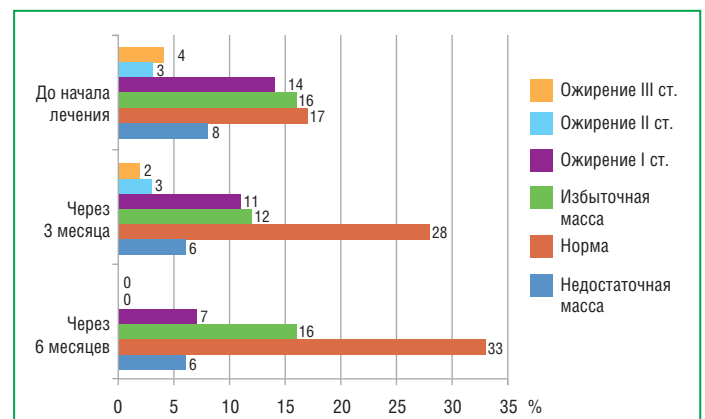


Рис. 3. Динамика ИМТ пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией через 3 мес. и через 6 мес. от начала комплексного лечения

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Клиническая эффективность биорегуляционной терапии вторичной аменореи

Профессор О.И. Линева

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности применения комплексных антигомотоксических препаратов Гормель СН, Овариум композитум и Климакт-Хель в лечении больных с вторичной аменореей с позиции биорегуляционной системной медицины.

Материал и методы: под наблюдением находились 60 больных с различными клиническими формами вторичной аменореи. Во всех случаях проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование, определялись гормональный профиль, психоэмоциональный и вегетативный статус до лечения и через 6 мес. после лечения. Обследованные больные были разделены на 3 группы. Первая группа включала 26 женщин с сочетанной миомой матки, которые получали за 2 мес. до и в течение 4–5 мес. после органосохраняющей операции агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, что привело к развитию у них синдрома гиперингибирования яичников. Вторая группа включала 18 женщин с синдромом резистентных яичников, а третья группа — 16 больных с синдромом преждевременного истощения яичников.

Результаты исследования: анализируя эффективность использования комплексных препаратов Гормель СН, Овариум композитум и Климакт-Хель в лечении больных, страдающих вторичной аменореей, необходимо подчеркнуть их влияние на нормализацию гормонального профиля, психоэмоциональных, эндокринно-обменных, эмоциональных и мотивационных клинических симптомов заболевания. После проведенной терапии улучшилось общее самочувствие и нормализовалась менструальная функция у 43 (71%) из 60 больных с вторичной аменореей, желанная беременность наступила у 14 (23,3%) женщин.

Заключение: результаты, полученные нами в ходе исследования, позволяют считать оправданным назначение комплексных антигомотоксических препаратов Гормель СН, Овариум композитум и Климакт-Хель в соответствии с принципами биорегуляционной медицины как эффективный метод коррекции нарушений менструальной функции у больных с вторичной аменореей. Наши данные подтверждают, что биорегуляционный подход обладает способностью воздействовать сверхмалыми дозами на процессы активации, детоксикации и саморегуляции организма.

Ключевые слова: вторичная аменорея, биорегуляционная медицина, Гормель СН, Овариум композитум, Климакт-Хель.

Для цитирования: Линева О.И. Клиническая эффективность биорегуляционной терапии вторичной аменореи // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 23–28.

ABSTRACT

Clinical efficiency of bioregulation therapy of secondary amenorrhea
Lineva O.I.

Samara State Medical University, Russia

Aim: of the study was to evaluate the effectiveness of the use of multicomponent medicines (Hormeel SN, Ovarium compositum, Klimakt-Heel) in the treatment of patients with secondary amenorrhea from the position of bioregulatory systemic medicine.

Patients and Methods: 60 patients with various clinical forms of secondary amenorrhea were observed. Every patient underwent a complex clinical and laboratory examination, determination of hormonal profile, assessment of psychoemotional and vegetative status at baseline and at a 6-month interval after the treatment. The patients were divided into 3 groups. The first group included 26 women with combined uterine myoma, who received GnRH agonists for 2 months before and 4–5 months after organ-saving surgery, which led to the development of the ovarian hyperinhibition syndrome. The second group included 18 women with the resistant ovary syndrome, and the third group included 16 patients with the premature ovarian failure.

Results: analyzing the effectiveness of the use of bioregulatory drugs Hormeel SN, Ovarium compositum, Klimakt-Heel in the treatment of patients suffering from secondary amenorrhea, it is necessary to emphasize their effect on the normalization of the hormonal profile, psycho-vegetative, endocrine-metabolic, emotional and motivational clinical symptoms of the disease. In addition to improving overall health and normalizing menstrual function in 43 (71%) of 60 patients with secondary amenorrhea, 14 patients (23.3%) had the desired pregnancy after the treatment.

Conclusion: the results obtained during the study prove the use of bioregulatory drugs Hormeel SN, Ovarium compositum, Klimakt-Heel in accordance with the principles of bioregulatory medicine as an effective method for correcting menstrual dysfunction in patients with secondary amenorrhea. Our data confirm, that the bioregulatory approach recovers the processes of activation, detoxification and self-regulation of the organism by the use of ultra-small doses.

Key words: secondary amenorrhea, bioregulatory medicine, Hormeel SN, Ovarium compositum, Klimakt-Heel.

For citation: Lineva O.I. Clinical efficiency of bioregulation therapy of secondary amenorrhea // RMJ. 2018. № 5(1). P. 23–28.

ВВЕДЕНИЕ

Физиология и патология репродуктивной системы относятся к областям медицинской науки, особенно бурно развивающимся в последние десятилетия с углубленным изучением факторов, контролирующих эту важную функцию, и разработкой новых подходов к профилактике и терапевтической коррекции нарушений менструального цикла. Условия внешней среды, эндокринные и нейроэндокринные заболевания, недостаточное или избыточное питание, чрезмерная физическая активность, сильные негативные эмоции оказывают существенное влияние на функцию репродуктивной системы и часто служат причинами ее стойких или транзиторных нарушений. К сожалению, в современном мире высок уровень стрессовых воздействий, неблагоприятных экологических и профессиональных факторов, наблюдаются позднее деторождение, проведение аборт, увеличение доли бесплодных супружеских пар, снижение яичникового резерва у женщин репродуктивного возраста [1–4].

Особое место среди всех нарушений репродуктивной системы занимает вторичная аменорея как ятрогенного генеза (синдром гиперторможения яичников), так и вторичная с неустановленными до конца этиологическими факторами (синдром резистентных яичников и синдром преждевременного истощения яичников). Бесплодие эндокринного генеза, обусловленное ановуляцией и гипоэстрогенией, снижение качества жизни, неудачные результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и вспомогательных репродуктивных технологий, развитие серьезных гестационных осложнений и экстрагенитальных заболеваний, сложность выбора методов персонализированной терапии — это далеко не полный перечень проблем, связанных с вторичной аменореей [3, 5–8].

Все вышеизложенное диктует необходимость проведения своевременной коррекции данной патологии и профилактики отдаленных осложнений — от нарушения фертильности до перинатальных катастроф и развития соматических заболеваний [1–3].

Стратегическое направление развития медицины в XXI в. характеризуется модернизацией здравоохранения, внедрением новых, инновационных, в т. ч. лекарственных, технологий. Отказ от полипрагмазии, демедикализация и индивидуализация лечения вступают в противоречие с унификацией и стандартизацией в выборе методов лечения путем активной разработки протоколов, формуляров и стандартов, на которые должны ориентироваться все практические врачи [2–5].

Дискуссия об эффективности различных методов лечения затрагивает и многовековой спор о преимуществе аллопатической терапии перед гомеопатией. Биорегуляционная медицина, одно из современных направлений медицинской науки, представляет собой синтез современных достижений медицины и применения препаратов с низким содержанием активных веществ в лечении больных. Этот метод логически и практически продолжил и развил принципы холистической медицины, предусматривающей комплексный подход к лечению человека как единой биологической системы. Лечение биорегуляционными препаратами объединяет в себе лучшие традиции современной медицины. С обычной медициной эти препараты объединяет нозологический принцип назначения и привычность лекарственных форм [9–12].

Достоинством биорегуляционной системной медицины перед другими направлениями служит близость ее теоретических постулатов многим современным представлениям о патогенезе акушерской и гинекологической патологии, что позволяет органично включать биорегуляционную терапию в систему существующих методов лечения. При этом концепция состава биологических препаратов, в отличие от аллопатических лекарственных средств, связана не с симптоматикой заболевания, а с регуляторным, детоксикационным воздействием, стимулирующим защитные силы организма.

Биорегуляционные препараты отличаются от аллопатических высокой эффективностью в хронических случаях заболевания, одинаковой в сравнении со стандартной терапией эффективностью в лечении острых случаев, минимальное количество побочных и аллергических реакций, повышение иммунитета в процессе лечения, а также действие по принципу регулирования и инициирования [3, 4]. Целый ряд комплексных биорегуляционных препаратов, таких как Гормель СН, Овариум композитум и Климакт-Хель, доказали свою эффективность в лечении различных нарушений репродуктивной функции, однако число научных публикаций, рассматривающих лечение биорегуляционными препаратами с позиций доказательной медицины, явно ограничено [13–15].

Отсутствие единого подхода к терапии больных с вторичной аменореей, неоднозначность мнения специалистов об эффективности альтернативных методов, в частности гомеопатии, чрезвычайная актуальность проблемы восстановления менструальной функции и фертильности у женщин репродуктивного возраста послужили основанием для суммирования нашего клинического опыта.

Цель настоящего исследования: оценка эффективности применения комплексных препаратов Гормель СН, Овариум композитум и Климакт-Хель в лечении больных с вторичной аменореей с позиций биорегуляционной системной медицины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено нерандомизированное, не плацебо-контролируемое проспективное клиническое исследование, в которое было включено 60 женщин в возрасте 26–38 лет с различными клиническими проявлениями вторичной аменореи. Обследование включало общепринятые клинические, лабораторные, инструментальные, ультразвуковые, рентгенологические и эндоскопические методы исследования, определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, прогестерона и кортизола, регламентированные приказом Минздрава России № 572 от 01.11.2012.

Кроме того, степень тяжести климактерических расстройств оценивалась с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), индекса вагинального здоровья (ИВЗ) и денситометрии для выявления минеральной плотности костной ткани с определением стандартного отклонения по Т-критерию.

Для оценки психосоматического статуса использовали шкалу самооценки Спилбергера в модификации Ю. Ханина для определения состояния реактивной и личностной тревожности, шкалу MFI-20 для субъективной оценки астении, визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) качества жизни.

Биорегуляционный подход на страже Женского Здоровья

Возможности комплексных препаратов при нарушении менструальной функции



- Монотерапия или в составе комбинированной терапии при нарушениях менструального цикла (предменструальный синдром, менопауза, дисменорея)
- В многоцентровом исследовании эффективность терапии ПМС и менопаузального синдрома достигала 80%¹
- Хорошая переносимость при длительном применении (до 2 мес)¹

Регистрационный номер: П N014136/01

Гормель СН® капли для приема внутрь гомеопатические.

Показания к применению: в комплексной терапии при дисменореех.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет. С осторожностью: заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга.

Способ применения и дозы: внутрь по 10 капель (растворенных в 100 мл воды) 3 раза в день за 30 минут до еды или через 1 час после еды. Длительность терапии определяется врачом. Средний курс лечения составляет 1-3 месяца. Увеличение продолжительности курса лечения возможно по назначению врача.

Срок годности: 5 лет. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска: без рецепта.



- В комплексной терапии вегетативных нарушений в климактерическом периоде.
- В клиническом исследовании достоверно облегчал течение менопаузы у 96 % женщин²
- Возможность применения совместно с заместительной гормональной терапией

Регистрационный номер: П N012838/01

Климат-Хель® таблетки для рассасывания гомеопатические.

Показания к применению: в комплексной терапии вегетативных нарушений в климактерическом периоде (повышенная нервная возбудимость, «приливы», головная боль и т.п.).

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность и период грудного вскармливания, из-за содержания в составе препарата сангвинарии. Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: при имеющихся заболеваниях печени Климат-Хель следует принимать только после предварительной консультации с врачом.

Способ применения и дозы: по 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин до еды или спустя 1 час после приема пищи. Таблетку следует держать во рту до полного рассасывания. Курс лечения – 1-2 месяца. При необходимости врач может увеличить курс терапии.

Срок годности: 5 лет.

Условия отпуска: без рецепта.



- Симптоматическое средство при нарушениях менструального цикла
- Эффективен в составе комплексной терапии межменструального болевого синдрома и постменопаузальных расстройств³

Регистрационный номер: П N015840/01

Овариум композитум® раствор для внутримышечного введения гомеопатический.

Показания к применению: в качестве симптоматического средства у женщин в составе комплексной терапии при лечении нарушений менструального цикла.

Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы: по 1 ампуле 1-3 раза в неделю внутримышечно. Курс лечения определяется после консультации с врачом.

Срок годности: 5 лет.

Условия отпуска: по рецепту.

1. Reus, Weiser. Homeopathic Treatment of Gynecological Disorders. Biol Med 1999; 28 (5): 233-236
2. Penny, B.L., Razlog, R., Deroukakis, M., Johnston, G. (2009). A comparative study of Klimakt-Heel® and Femolene ultra in the management of typical climacteric symptoms, Health SA Gesondheid 14(1): 144-148
3. Линева О.И. Возможности биорегуляционной терапии в гинекологической практике (обзор литературы). Гинекология. 2016, 18 (6)

Мы исходили из концепции, что любой биорегуляционный препарат может действовать на несколько регулирующих систем, среди которых И.В. Тираспольский выделяет наиболее значимые регулирующие системы: 1) психическую; 2) нейроэндокринную; 3) нейровегетативную; 4) иммунную; 5) метаболическую [3]. Учитывая вышеизложенное, видим, что патогенетическая биорегуляционная терапия должна включать несколько препаратов, нормализующих сложную многофункциональную систему организма, поврежденную патологическим процессом. Данное обстоятельство объясняет клинический эффект препаратов при заболеваниях, имеющих, казалось бы, разные этиологию и патогенез.

Все обследуемые женщины были разделены на 3 группы. Первую группу составили 26 женщин, страдающих субсерозно-интерстициальной миомой матки с размерами узлов от 1 до 8 см в сочетании с наружным или внутренним эндометриозом, которым была произведена консервативная миомэктомия лапароскопическим доступом. Все больные за 2 мес. до операции получали агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (аГн-РГ) — лейпрорелина ацетат в дозе 3,75 мг 1 р./мес. в виде внутримышечных инъекций. Лечение продолжалось 4–5 мес. после операции. В процессе лечения у всех пациенток развивался синдром гиперторможения яичников легкой степени, который был купирован препаратом Климакт-Хель по 1 таблетке 3 р./день в течение 2–4-х месяцев. Учитывая желание женщин реализовать репродуктивную функцию, после восстановления менструального цикла им был назначен Гормель СН по 10 капель 3 р./день в 9–10, 15–16 и 21–22 часа. Препарат принимался ежедневно, кроме дней приема Овариум композитум и периода менструации. В целях индукции овуляции дополнительно назначали Овариум композитум по 2,2 мл (1 ампула) внутримышечно в 15–16 часов на 5, 8, 12 и 14-й дни цикла. Курс лечения — 3–6 мес.

Вторую группу составили 18 женщин с синдромом резистентных яичников, планирующих беременность. Курс лечения состоял из препаратов Гормель СН и инъекций Овариум композитум по вышеприведенной схеме в течение 6 мес.

Третью группу составили 16 женщин с синдромом преждевременного истощения яичников. В целях восстановления менструальной функции и овуляции была применена схема биорегуляционной терапии аналогично больным второй группы. Через 6 мес. при неэффективности данного лечения больным назначался Климакт-Хель в течение 6 мес. с последующим пересмотром стратегии, не исключавшей назначения менопаузальной гормонотерапии (МГТ) при отсутствии противопоказаний, до возраста естественной менопаузы.

Полученные нами результаты обрабатывались с применением статистического программного пакета Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина сочетанной гинекологической патологии у женщин первой группы характеризовалась наличием болевого синдрома из-за сопутствующего эндометриоза, бесплодия, аномальных маточных кровотечений, напряжения и болезненности молочных желез, железодефицитной анемии легкой степени. Длительность заболевания колебалась с момента постановки диагноза от 1 года

до 6 лет. Анализ анамнестических данных показал, что у обследованных пациенток наиболее часто встречались такие соматические заболевания, как хронический тонзиллит, острые респираторные вирусные инфекции, вегето-сосудистая дистония, заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы.

При предоперационной подготовке всем больным была проведена санация экстрагенитальной патологии, исключены другие причины бесплодного брака и начато лечение аГн-РГ, которое было продолжено после операции. На фоне послеоперационной терапии аГн-РГ у всех женщин появились симптомы нерезко выраженной «медикаментозной псевдоменопаузы»: аменорея, приливы жара, гипергидроз, головные боли, слабость, нестабильность артериального давления, повышенная утомляемость и раздражительность. Данное обстоятельство послужило показанием для назначения поддерживающей терапии препаратом Климакт-Хель, что позволило эффективно купировать все проявления климактерического синдрома. В дальнейшем через 6 мес. после окончания антигомотоксической терапии (Гормель СН и Овариум композитум) у всех пациенток нормализовался менструальный цикл, у 14 (50%) — отмечена овуляция, у 6 (23%) — наступила беременность, остальные пациентки направлены на ЭКО с проведением лечения согласно клиническому протоколу [3–5, 8, 15].

Анализ клинического течения синдрома резистентных яичников у больных второй группы позволил констатировать наследственную отягощенность по нарушениям менструальной и репродуктивной функции, высокую частоту перенесенных инфекционных заболеваний, вирусных инфекций и стрессовых ситуаций. Менархе у всех наступило своевременно, менструации постепенно приобрели характер олигоменореи с последующим развитием вторичной аменореи. Из 18 больных второй группы только 4 (22%) указали на наличие беременности в анамнезе, закончившейся самопроизвольными родами, а у одной пациентки беременность прервалась самопроизвольно на сроке 23 нед.

Никаких жалоб на приливы жара и другие вегетативно-сосудистые нарушения, характерные для синдрома истощения яичников и преждевременной менопаузы, больные не предъявляли. Матка, по данным ультразвукового исследования, была несколько уменьшена в размерах, яичники — без изменений, фолликулярный аппарат сохранен, анализ крови на гормоны выявил высокий уровень ФСГ и ЛГ, нормальную концентрацию пролактина и снижение уровня эстрадиола. Через 6 мес. после проведения терапии Гормель СН и Овариум композитум менструальный цикл восстановился у 10 (55%) из 18 больных, у 6 (33%) больных с продолжительностью заболевания не более 6–12 мес. наступила планируемая беременность. Для пациенток, у которых не был достигнут прогнозируемый положительный результат на фоне лечения комплексными гомеопатическими препаратами, пересмотрена стратегия лечения с назначением МГТ или проведением подготовки к ЭКО с донацией яйцеклетки согласно клиническому протоколу.

Относительно восстановления менструальной и репродуктивной функции самый неблагоприятный прогноз у пациенток третьей группы. Синдром преждевременного истощения яичников у них развивался к 33–39 годам после субтотальной, иногда неоправданной резекции яичников, интоксикаций, стрессов, тяжелых инфекционных заболеваний.

При обследовании хромосомные аномалии не выявлены. Клиническая картина патологии характеризовалась тяжелыми вегетативно-сосудистыми проявлениями, вторичной аменореей, высоким уровнем ФСГ и ЛГ, резким снижением эстрадиола в крови.

При проведении трансвагинальной эхографии яичники были уменьшены в размерах, фолликулы, как правило, отсутствовали, матка меньше нормы, эндометрий линейный. Назначение Гормель СН в сочетании с Овариум композитум в течение 6 мес. привело к появлению нерегулярных месячных в 7 (43%) наблюдениях, купированию всех климактерических симптомов в 10 наблюдениях, снижению интенсивности симптомов у остальных больных, а также улучшению качества жизни у всех обследованных женщин. Отмечалось снижение уровня ФСГ, повышение уровня эстрадиола. К сожалению, только в двух (12,5%) наблюдениях установлен овуляторный цикл, наступившая беременность у этих пациенток пролонгируется на фоне гормональной поддержки гестагенами. Четырнадцать пациенток переведены на терапию препаратом Климакт-Хель с положительной динамикой синдрома преждевременного истощения яичников. Через 6 мес. будет решен вопрос о целесообразности назначения МГТ.

Следует подчеркнуть, что оценка выраженности климактерического синдрома у пациенток первой и третьей исследуемых групп констатирует преобладание у них ранних симптомов климактерических расстройств, таких как приливы жара, гипергидроз, головные боли, повышение артериального давления, сердцебиение, раздражительность, беспокойство, слабость, сонливость и т. д. Кроме того, у трети женщин выявлены нерезко выраженные атрофические процессы во влагалище (ИВЗ 4 балла) и явления остеопении (стандартное отклонение по Т-критерию: 1,5). Общая оценка степени тяжести синдрома составила 28–36 баллов (табл. 1), что соответствует легкой или умеренной степени выраженности климактерических расстройств по ММИ.

Особое внимание мы обращали на наличие нервно-психических, эмоциональных и вегетативных нарушений у больных. Установлено, что наряду с вторичной аменореей с разной частотой диагностируются эмоциональные, когнитивные, вегетативные, мотивационные, астенические и эндокринно-обменные нарушения. Уровень астении по шкале MFI-20 был у всех пациенток максимальным (16–18 баллов). Для оценки уровня реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности нами было проведено тестирование женщин всех трех групп по шкале Спилберга — Ханина. Суммарный средний уровень РТ и ЛТ у обследованных колебался от 30 до 54 баллов.

Анализируя эффективность использования комплексных препаратов Климакт-Хель, Гормель СН и Овариум композитум в лечении больных, страдающих вторичной аменореей, необходимо подчеркнуть их статистически значимое влияние на нормализацию психовегетативных, эндокринно-обменных, эмоциональных и мотивационных клинических симптомов заболевания.

Уже через 6 мес. от начала терапии констатировано снижение степени тяжести климактерического синдрома по ММИ, нормализация состояния вагинального эпителия, уменьшение явлений остеопении, снижение уровня ФСГ с 49,8 до 16,7 МЕ/л, повышение уровня эстрадиола в крови со 110,2 до 231,6 пмоль/л. Более того, через 6 мес. проспективного наблюдения за больными вышеперечислен-

Таблица 1. Оценка клинических симптомов при вторичной аменорее

Показатель	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=16)
ММИ, баллов	28,3 ± 1,6	10,2 ± 0,9***	36,1 ± 0,8
Шкала Спилберга — Ханина, баллов	44,3 ± 3,6	30,1 ± 3,8	54,2 ± 2,1**
MFI – 20, баллов	19,1 ± 0,6	16,2 ± 0,4	18,3 ± 0,2
ФСГ, МЕ/л	28,6 ± 6,1	31,4 ± 5,3	49,8 ± 4,9*
Эстрадиол, пмоль/л	121,5 ± 22,9	132,3 ± 46,3	110,2 ± 21,3
ИВЗ, баллов	4	5	3**
МПКТ (SD)	–1,5	–1,0	–1,5

Примечание. Разница показателей статистически достоверна:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. МПКТ (SD) — минеральная плотность костной ткани (стандартное отклонение)

ные положительные тенденции нарастали, нивелировались симптомы астении, нормализовалась картина личностной и реактивной тревожности.

По данным ВАШ качества жизни выраженный позитивный эффект отметили 44% женщин, значительное улучшение — 50%, только 10 (6%) пациенток оценили свое качество жизни — «без перемен», что значительно превышает эффект плацебо. Никаких побочных эффектов при лечении данными препаратами не выявлено. Кроме улучшения общего самочувствия и нормализации менструальной функции у 43 (71%) из 60 больных с вторичной аменореей желанная беременность наступила после проведенной терапии у 14 (23,3%) пациенток. В нашей практике имеются единичные наблюдения лечения больных с вторичной аменореей сочетанием антигомотоксических препаратов с аллопатическими, что существенно повышает эффективность проводимой терапии. Однако для доказательности подобного заключения необходимо проведение дальнейших клинических наблюдений.

Широкий диапазон гомеопатических средств, различные подходы к их назначению представляют большой выбор для клинициста. Подавляющее большинство практикующих врачей, овладев современными методами диагностики и лечения различных заболеваний, предпочитают сочетать аллопатический и гомеопатический методы лечения, опираясь на комплексные, комбинированные или биорегуляторные препараты, что дает возможность индивидуализировать терапию и выполнить основную заповедь врача — «лечить не болезнь, а больного». Биорегуляторная терапия имеет ряд преимуществ, позволяющих рекомендовать ее к широкому внедрению в акушерско-гинекологическую практику учреждений в системах государственной и страховой медицины [11–14].

Главное — не противопоставлять гомеопатический и аллопатический подходы к лечению, а искать возможности максимально широкого использования достоинств того и другого, тогда в арсенале врача появится больше возможностей для индивидуального метода лечения многих гестационных осложнений и гинекологических заболеваний.

Присущее академической медицине умение распознавать особенности патологического процесса, восстанавливать утраченные функции, предотвращать экстремальные воздействия внешних факторов на организм

и компенсировать их разрушительные последствия будет с успехом дополняться целостным восприятием человека, возможностью активизировать собственные защитные, «саногенетические» механизмы индивидуума средствами гомеопатии. При этом медицина не теряет своей гомеопатической и аллопатической специфики и уникальности, но каждый метод займет подобающее ему место в системе поддержания, сохранения и укрепления здоровья, каждый из этих методов получит строго определенный круг показаний и противопоказаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование убедительно доказывает эффективность комплексных биорегуляционных препаратов — Гормель СН, Овариум композитум и Климакт-Хель, известных как антигомотоксические, в купировании целого ряда нарушений менструальной функции, связанных с развитием вторичной аменореи. Низкие дозы активных веществ, входящих в состав данных препаратов, способствуют активации, детоксикации и восстановлению процессов саморегуляции организма, что укладывается в концепцию современной системной биорегуляционной медицины. Полученные нами данные подтверждают новую стратегическую концепцию, что биорегуляционная медицина активно использует ауторегуляторные возможности организма в качестве основного фокуса терапевтического воздействия и полностью соответствует основному принципу медицины «не навреди».

Литература

1. Сметник В.П., Тумлович Л.Г. Неоперативная гинекология. М., 2003. С. 179–181 [Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Neoperativnaia ginecologiya. M., 2003. С.179–181 (in Russian)].
2. Клиническая гинекология: избранные лекции. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 480 с. [Klinicheskaia ginecologiya. izbrannye lectsii. Pod.red.V.N.Prilepskoj. M.: MED-pres-inform, 2007. (in Russian)].
3. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Практическая гинекология. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство. 2009. 432 с. [Tikhomirov A.L., Lubnin D.V. Prakticheskaia ginecologiya. Rucovodstvo dlia vrachei. M.6 Medinform agenstvo. 2009. 432 s. (in Russian)].
4. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. С.531–549. [Ginecologiya: nacional'noe rucovodstvo. Pod.red. V.I. Kulakova, I.B. Manukhina, G.M. Savel'evoi. M.: GEOTAR-Media, 2007. S.531–549 (in Russian)].
5. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. акад. Л.В. Адамян, 2016. 100 с. [Mioma matki: diagnostika, lechenie i reabilitazija. Klinicheskie rekomendacii po vedeniu bol'nikh. Pod. red. L.V. Adamian, 2016. 100 s. (in Russian)].
6. Master-Hunter T., Heiman D.L. Amenorrhea: evaluation and treatment // Amer. Fam. Physician. 2006. Vol. 73 (8). P.1374–1382.
7. Bloomfield D. Secondary amenorrhea // Pediatr. Rev. 2006. Vol. 27 (3). P.113–114.
8. Александрова Н.В., Марченко Л.А. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников // Пробл. репрод. 2007. № 2. С.22–29 [Aleksandrova N.V., Marchenko L.A. Sovremennii podchody k ozenke ovarial'nogo reserva u zhenshchin s prezhdevremennoi nedostatochnosti aiichnikov // Probl. reprod. 2007. № 2. S.22–29. (in Russian)].
9. Марьяновский А.А. Современная гомеопатия: признание официальной наукой // Биологическая медицина. 1998. № 1. С.16–26. [Marianovskii A.A. Sovremennaia gomeopatiia: priznanie ofisial'noi naukoj // Biologicheskaia medisina. 1998. № 1. S.16–26 (in Russian)].
10. Манухин И.Б., Каширина Т.Н., Тираспольский И.В. Применение гомеопатического метода в акушерстве. Метод. реком. М., 1998. 18 с. [Manukhin I.B., Kashirina T.N., Tiraspol'skii I.V. Primenenie gomeopaticeskogo metoda v akusherstve. Metodicheskie rekomendatsii. M., 1998. 18 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

VI Междисциплинарный форум

Медицина молочной железы

31 мая – 2 июня 2018, Москва

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

ЧТО В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ?

Молочные железы: заболеваемость, смертность, современные тенденции лечения • Скрининг рака молочной железы: каковы новые возможности и перспективы? • Маммография: выбираем варианты • ДЗМЖ: ещё одна сфера ответственности акушера-гинеколога • Концепция и перспективы органосохраняющего лечения • Польза грудного вскармливания с позиций доказательной медицины • Грудное вскармливание недоношенных новорождённых: под особым контролем! • Медицинская реабилитация пациенток после мастэктомии: психолог — нужен! • Роль МРТ в диагностике: от малых форм рака до ответа на химиотерапию • Генетическое тестирование: можно ли прогнозировать рецидив рака молочной железы? • Возможности фармакотерапии ДЗМЖ: доказано и проверено на практике • Органосохраняющая тактика в лечении женщин с РМЖ • Предраковые и раковые заболевания молочных желёз: вопросы профилактики и лечения • Реконструкция молочных желёз после мастэктомии: эстетика или здоровье? • Рак молочной железы у беременных: каковы особенности маршрутизации?



Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru. Сайт: praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens; группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens; профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens

Только для медицинских работников

StatusPraesens
Profimedia

Возможности контроля овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне терапии

К.м.н. Л.В. Сапрыкина, В.А. Гульшин

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространенная эндокринопатия у женщин репродуктивного возраста. Неблагоприятные последствия включают ановуляторное бесплодие и возможное развитие гормонозависимого рака эндометрия. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что СПКЯ является генетическим заболеванием. Основной терапевтический подход заключается в модификации образа жизни, включая диету и физические упражнения. При заинтересованности пациенток в беременности необходимо восстановление овуляции.

Многие пациентки репродуктивного возраста заинтересованные в беременности, особенно с СПКЯ в случае медикаментозной стимуляции овуляции, обычно проводят мониторинг овуляции. Однако при этом, не обладая достаточными знаниями о фертильности, не могут определить «окно фертильности». Применяемые методы различаются по простоте и точности. На международном уровне не существует определенных стандартов для выражения эффективности домашних тестов на овуляцию или определенных требований стандарта точности. При использовании цифровых тестов пациентки легко интерпретируют результаты теста на овуляцию. Установлено, что когда женщины пытаются забеременеть, обеспечение им доступа к необходимой информации, включая digital-тесты, может быть полезным для решения некоторых вопросов и устранения неопределенностей в попытках зачатия.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, генетическое заболевание, инсулинорезистентность, гиперандрогения, бесплодие, контроль овуляции, ультразвуковое исследование, цифровые тесты на овуляцию.

Для цитирования: Сапрыкина Л.В., Гульшин В.А. Возможности контроля овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне терапии // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 29–32.

ABSTRACT

Possibilities of ovulation control in patients with polycystic ovary syndrome on the background of therapy
Saprykina L.V., Gulshin V.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy among women of reproductive age. Adverse reproductive outcomes include anovulatory infertility, and possible development of hormone-dependent endometrial cancer. There are many studies confirming that PCOS is a genetic disease. The main therapeutic approach is lifestyle modification such as diet and physical activity. In case of planning the pregnancy, ovulation recovery is necessary.

Many patients of reproductive age, especially those with PCOS in case of drug-induced ovulation, interested in pregnancy, usually monitor the ovulation. However, many women, including those with PCOS, have poor fertility knowledge and failed to identify the fertile window. The methods applied are different in ease of use and accuracy. There are no defined international standards for expressing the performance of home-based ovulation tests, or any pre-defined accuracy standard requirements. The patients more correctly read the results of ovulation digital tests. It has been found, that when women are trying to conceive, the access to high-quality information, including the use of digital tests, can help them to solve some issues and uncertainties.

Key words: polycystic ovary syndrome, genetic disease, insulin resistance, hyperandrogenism, infertility, ovulation control, ultrasound examination, digital ovulation tests.

For citation: Saprykina L.V., Gulshin V.A. Possibilities of ovulation control in patients with polycystic ovary syndrome on the background of therapy // RMJ. 2018. № 5(1). P. 29–32.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией у женщин репродуктивного возраста [1]. Определение частоты встречаемости СПКЯ зависит от применяемых диагностических критериев и особенностей популяционной выборки. Среди пациенток с ановуляторным бесплодием частота встречаемости составляет 55–91% [2], а в структу-

ре бесплодного брака эта патология занимает 5–6-е место, составляя 5–22% [3, 4].

Учитывая наличие ожирения, ановуляцию и нарушения функции гипоталамических структур, СПКЯ нередко приводит к возникновению гиперплазии эндометрия (с атипией или без атипии) и даже гормонозависимого рака эндометрия [1, 5].

Несмотря на длительный период изучения заболевания (более 80 лет), патогенез СПКЯ до сих пор неизвестен [6]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что СПКЯ — генетическое заболевание [7]. При этом поиск заинтересованных генов продолжается до сих пор.

Так, при оценке воздействия вариантов генов на выработку антимюллерова гормона (АМГ) было выявлено 24 редких ($MAF < 0,01$) вариантов АМГ-генов у пациенток с СПКЯ и группы контроля; из них 18 вариантов были характерны только для СПКЯ. Семнадцать из 18 (94%) вариантов, выявленных при СПКЯ, уменьшали выработку АМГ. При этом в группе контроля ни один из 6 вариантов не приводил к существенным нарушениям. В заключение данного исследования предлагается новый механизм патогенеза СПКЯ — снижение влияния АМГ. АМГ снижает биосинтез андрогенов путем ингибирования активности CYP17. Следовательно, возможный потенциальный механизм действия АМГ-генов при СПКЯ — увеличение биосинтеза андрогенов в связи со снижением АМГ-опосредованного ингибирования активности CYP17 [8].

Ведущими клиническими проявлениями СПКЯ являются гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [2]. Кроме того, для СПКЯ характерны и другие изменения: гиперинсулинемия и неконтролируемая секреция адипокинов жировой тканью. В дополнение к пониженной чувствительности к инсулину у женщин с СПКЯ проявляется также β -клеточная дисфункция [1].

Современные данные свидетельствуют, что степень метаболических и гормональных нарушений зависит от фенотипа СПКЯ. Согласно Роттердамскому соглашению, выделяют 4 фенотипа женщин с СПКЯ. Фенотип А — классический фенотип СПКЯ, сочетающий гиперандрогению, хроническую ановуляцию, поликистозную морфологию яичников, выявляемую при УЗИ. Фенотип В характеризуется гиперандрогенией, олигоановуляцией, но без поликистозной морфологии яичников. Фенотип С включает гиперандрогению и поликистозную морфологию яичников на фоне регулярных овуляторных циклов. Для фенотипа D свойственны хроническая ановуляция и ультразвуковые признаки поликистозных яичников, но без клинической/биохимической гиперандрогении [9, 10]. Наиболее часто обнаруживается классический фенотип А (62–63% случаев); фенотип В выявляется примерно в 8–9% случаев, фенотип С — в 10–12%, фенотип D — в 17–18% случаев.

Распространенность инсулинорезистентности при СПКЯ составляет 45–57% (максимальная распространенность наблюдается у пациенток с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²). При этом у пациенток с инсулинорезистентностью не наблюдается значительных различий в уровне АМГ [11].

Тактика ведения больных с СПКЯ прежде всего направлена на коррекцию гиперандрогении, устранение ановуляции, регуляцию ритма менструаций и восстановление фертильности, профилактику осложнений. Основным терапевтическим подходом и неотъемлемой частью любого плана лечения СПКЯ является модификация образа жизни, включая диету и физические упражнения [1, 12].

При заинтересованности пациенток в беременности необходимо восстановление овуляции, которая осуществляется медикаментозным и хирургическим методом.

Существуют данные, что эффективность метформина при стимуляции овуляции зависит от ИМТ ановуляторной пациентки с СПКЯ. Вероятность овуляции у пациенток с ожирением и СПКЯ на фоне терапии метформином составила 77,9% (отношение шансов 0,221; 95% доверительный интервал 0,052–0,947; $p=0,042$), т. е. ниже, чем у пациенток без ожирения. Таким образом, метформин наиболее эффективен в качестве средства стимуляции овуляции у пациенток с СПКЯ без ожирения [13].

Метформин является основным инсулин-сенситизирующим препаратом, который используется в качестве адъювантной терапии у пациенток с инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе в дополнение к модификации образа жизни, он также применяется при лечении бесплодия.

В исследовании Н. У. Malkawi et al. показано, что у резистентных к кломифена цитрату женщин добавление метформина в протокол стимуляции в дозе 850 мг/сут дает эффект, сопоставимый с эффектом хирургического лечения: овуляция наблюдается в 79,7 и 83,5%, беременность — в 64,1 и 59,8% случаев соответственно [13].

Тиазолидиндионы, по данным ряда авторов, могут быть препаратами резерва для пациенток с непереносимостью или нечувствительностью к метформину, тогда как аналоги глюкагоноподобного пептида 1 имеют потенциал терапевтического применения у пациенток с ожирением и СПКЯ [1].

В случае медикаментозной стимуляции овуляции пациенткам с СПКЯ обычно проводится мониторинг овуляции. Однако, как показывают результаты исследований, несмотря на то что существует множество способов, которые могут помочь женщинам определить день овуляции — «окно фертильности», женщины не имеют достаточной информации о таких методах [14].

Методы мониторинга овуляции различаются по простоте использования и точности. Ранее с этой целью использовался календарный метод (подсчет середины менструального цикла, когда предположительно наступит овуляция) и изучались тесты функциональной диагностики с определением ректальной температуры. Однако оба метода недостаточно точны, комплаентность при их применении низка [15]. А проведение таких тестов функциональной диагностики, как растяжимость и количество цервикальной слизи, симптом «зрачка», симптом «папоротника», достаточно трудоемко, требует посещения гинеколога несколько дней подряд в течение цикла; достоверность этих тестов, по данным литературы, не превышает 50% [16].

Измерение базальной температуры удобно своей экономичностью, тем, что не требует посещения медицинского учреждения и является постоянным, а не в определенные дни цикла, как, например, гормональный мониторинг. Однако на уровень базальной температуры, кроме функции яичников, влияет множество посторонних параметров: общая температура тела, режим сна, время измерения, вид термометра, прием лекарств, работа кишечника, прием алкоголя, половая жизнь и др. Без учета этих факторов правильно интерпретировать данные базальной температуры невозможно. Но, как показало наблюдение, приблизительно у 5% пациенток при полном соблюдении всех правил измерения базальной температуры и фиксации всех «особых обстоятельств» метод недостоверен: его результаты (монофазная кривая, отсутствие должного подъема) противоречат данным УЗИ-мониторинга, измерению

Все тесты ОДИНАКОВЫ

Но только на первый взгляд



Clearblue — единственный тест, который измеряет уровень ХГЧ для определения срока беременности в неделях с момента зачатия

3 причины рекомендовать Clearblue:

- ✓ Точность клинически подтверждена исследованием с участием 2007 женщин.
- ✓ Высокая чувствительность теста — можно использовать на 5 дней раньше.
- ✓ Точность результата свыше 99% с первого дня предполагаемого начала менструации.



Бренд в мире № 1 среди тестов на беременность и овуляцию для домашнего использования**.

www.clearblue.com

*Недели с момента зачатия показаны на дисплее как 1-2, 2-3, 3+. Данные компании. Образцы мочи, взятые у 2007 женщин, показали, что измерение уровня ХГЧ — это точный метод для определения срока беременности. Точность результата свыше 99% при использовании с первого дня предполагаемого начала менструации, 5 дней до задержки или 4 дня до предполагаемого начала менструации. В лабораторных исследованиях с образцами, взятыми у женщин на ранней стадии беременности, Clearblue показал следующие результаты: 55% женщин получили результат «Вы беременны» за 4 дня до предполагаемого начала менструации, 86% — за 3 дня, 97% — за 2 дня и 98% — за 1 день. Если женщина проводит тест раньше и его результат отрицательный, возможно уровень гормона ХГЧ еще недостаточно увеличился, чтобы его определить. Стоит повторить тест в день предполагаемого начала менструации. **На основе международных продаж примерно в 20 странах согласно независимым исследованиям рынка. Ознакомьтесь с инструкцией перед применением. © 2015 SPD Swiss Precision Diagnostics GmbH, Все права защищены. Реклама, FY1516H-0044.1.RU

уровня прогестерона и наступлению беременности [16]. Как свидетельствуют данные литературы, у 22% женщин с нормальным гормональным профилем повышения базальной температуры не наблюдается, несмотря на наличие овуляции; в 10% случаев показатели базальной температуры трудно интерпретировать [17].

Ультразвуковой мониторинг с использованием трансвагинального датчика — это надежный метод наблюдения за ростом и созреванием фолликула, однако с точки зрения определения дня овуляции он способен лишь засвидетельствовать, что овуляция уже совершилась. Кроме того, он требует неоднократного посещения врача и связан с использованием дорогостоящей аппаратуры [17].

Было доказано, что уровни гормонов фертильности в моче и в плазме крови практически равны [18]. Поэтому «окно фертильности» женщины можно определить посредством мониторинга гормональных изменений, используя мочевые тесты на овуляцию. Традиционные мочевые тесты на овуляцию измеряют лютеинизирующий гормон (ЛГ) для обнаружения его значительного повышения, а также заблаговременно уведомляют об овуляции за 1–2 дня до ее наступления. Эти тесты просты в использовании и позволяют определить лучшие 2 дня для зачатия. Результаты чаще всего отображаются в виде контрольной линии, а линия теста появляется тогда, когда происходит всплеск ЛГ.

Не существует международных определенных стандартов для выражения эффективности и точности домашних тестов на овуляцию.

Однако, в отличие от традиционных линейных тестов на беременность, где любая линия теста считается положительным результатом, вторую линию на тесте на овуляцию необходимо сравнивать с контрольной линией — она указывает на всплеск ЛГ только тогда, когда она такого же цвета, как контрольная линия, или темнее. Это может быть сложно, и 1 из 4-х женщин может неправильно расшифровать результат [19].

Цифровые тесты на овуляцию также выявляют всплеск ЛГ и заблаговременно уведомляют об овуляции за 1–2 дня до ее наступления. При этом цифровые тесты на овуляцию решают проблему считывания линий на тестах, поскольку результаты отображаются в цифровом виде для большей точности [20]. В Российской Федерации цифровой тест на овуляцию представлен компанией Clearblue (SPD Swiss Precision Diagnostics GmbH, Швейцария).

При использовании цифровых тестов пациентки легко интерпретируют результаты теста на овуляцию, по сравнению с линейными тестами. Так, при сравнении «самоинтерпретации» было выявлено, что женщины могут неправильно истолковать результаты линейных тестов овуляции (сравнение non-digital: Clearblue ovulation test (CB-OT), First Response (FR) и Answer (AN)). Более 97% пациенток правильно прочитали и с наибольшей уверенностью интерпретировали результаты CB-digital-теста. Этот тест предпочли большинство пользователей [21].

Необходимо отметить, что в случае отсутствия лечения СПКЯ проводить мониторинг овуляции с помощью тестов (в т. ч. цифровых) нецелесообразно, поскольку повышенный уровень ЛГ в крови может приводить к ложноположительным результатам.

В целом установлено, что использование домашних digital-тестов имеет положительное значение при попытках зачатия. Негативные проявления в настроении женщин при использовании digital-тестов не превышают таковых

при попытке забеременеть без использования тестов. Польза digital-тестов выражается в лучшем понимании женщинами менструального цикла, подтверждает время овуляции и делает более успешными попытки зачатия. В целом, когда женщины пытаются забеременеть, обеспечение им доступа к необходимой информации, включая использование digital-тестов, может быть полезным для решения некоторых вопросов и устранения неопределенностей в попытках зачатия [21].

Литература

- Macut D., Bjekić-Macut J., Rahelić D., Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 130. P.163–170.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспрыян С.А. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). М. 2015. 28 с. [Adamyán L.V., Andreeva E.N., Gasparyán S.A. i dr. *Syndrom polikistoznykh yaichnikov v reprodukivnom vozraste (sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu)*. М. 2015. 28 с. (in Russian)].
- Tannus S., Tan J., Son W. Y., Dahan M. H. Prevalence, clinical characteristics, and reproductive outcomes of polycystic ovary syndrome in older women referred for tertiary fertility care // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018. Vol. 297 (4). P.1037–1042.
- Назаренко Т.А., Сотникова Е.И., Дуринян Э.Р. Принципы и схемы стимуляции овуляции при бесплодии, обусловленном нарушениями функции гипоталамо-гипофизарной системы // *Акушерство и гинекология*. 1996. № 5. С.46–50 [Nazarenko T.A., Sotnikova E.I., Durinyan E.R. *Principy i shemy stimulyacii ovulyacii pri besplodii, obuslovlennom narusheniyami funkcii hypotalamo-hypofizarnoy systemy* // *Akusherstvo i gynecologia*. 1996. № 5. S.46–50 (in Russian)].
- Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 112 с. [Dorokhotova Yu. E., Saprykina L. V. *Hyperplasia endometria*. М.: GEOTAR-Media. 2018. 112 s. (in Russian)].
- Palomba S., Falbo A., Daolio J. et al. Pregnancy complications in infertile patients with polycystic ovary syndrome: updated evidences // *Minerva Ginecol.* 2018 Apr 11. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04230-2
- Chen Y., Fang S. Y. Potential genetic polymorphisms predicting polycystic ovary syndrome // *Endocr. Connect.* 2018. Vol. 5. P. EC-18–0121. doi: 10.1530/EC-18-0121
- Gorsic L. K., Kosova G., Werstein B. et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. Vol. 102 (8). P.2862–2872.
- Уварова Е.В., Хащенко Е.П. Синдром поликистозных яичников с позиций современных данных патогенеза // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2011. № 4. С.10–18 [Uvarova E.V., Khaschenko E.P. *Syndrom polikistoznykh yaichnikov s pozicii sovremennykh dannykh patogeneza* // *Reproduktivnoe zdorovie detey i podrostkov*. 2011. № 4. S.10–18. (in Russian)].
- Moran C., Arriaga M., Rodriguez G. et al. Obesity Differentially Affects Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome // *Int. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 2012. P.1–16.
- Sahmay S., Aydogan Mathyk B., Sofiyeva N. Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018. Vol. 224. P.159–164.
- Al-Ruthia Y.S., Al-Mandeel H., AlSanawi H. Ovulation induction by metformin among obese versus non-obese women with polycystic ovary syndrome // *Saudi. Pharm. J.* 2017. Vol 5. P.795–800.
- Malkawi H.Y., Qublan H.S., Hamaideh A.H. Medical vs. surgical treatment for clomiphene citrate-resistant women with PCOS // *J. Obstet. Gynaecol.* 2003. Vol. 23(3). P. 289–293.
- Righarts A., Dickson N.P., Parkin L., Gillett W.R. Ovulation monitoring and fertility knowledge: Their relationship to fertility experience in a cross-sectional study // *Aust. N. Z. J. Obstet Gynaecol.* 2017. Vol. 4. P.412–419.
- Селихова М.С., Вдовин С.В., Углова Н.Д. Особенности прегравидарной подготовки у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе // *PMJ*. 2017. № 26. С.1950–1951 [Selihova M.S., Vdovin S.V., Uglova N.D. *Osobennosti pregravidarnoy podgotovki u pacientok s nerazvivayusheysya beremennostyu v anamneze* // *RMZ*. 2017. № 26. S.1950–1951. (in Russian)].
- Лукьянова Е.А., Силява В.Л. Преимущества ультразвукового мониторинга овуляции // *Охрана материнства и детства*. 2009. № 1–13. С.57–62 [Lukyunova E.A., Silyava V.L. *Preimuschestva ultrazvukovogo monitoringa ovulyacii* // *Ohrana materinstva i detstva*. 2009. № 1–13. S.57–62 (in Russian)].
- Новикова Н.В., Чижова Г.В., Горшкова О.В., Фельдшерова Г.И. Бесплодный брак. Современные методы обследования // *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2011. № 2 (48). С.74–82 [Novikova N.V., Chizhova G.V., Gorshkova O.V., Feldsherova G.I. *Besplodnyi brak. Sovremennye metody obsledovaniya* // *Zdravookhranenie Dalnego Vostoka*. 2011. № 2 (48). S.74–82 (in Russian)].
- Behre H.M., Kuhlage J., Gaßner C. et al. Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use Clearblue Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements // *Human Reproduction*. 2000. Vol. 12. P.2478–2482.
- Robinson J., Ellis J. Mistiming of intercourse as a primary cause of failure to conceive: results of a survey on use of a home-use fertility monitor // *Current Medical Research and Opinion*. 2007. Vol. 23. P.301–306.
- Johnson S. et al. Comparison of a digital ovulation test with three popular line ovulation tests to investigate user accuracy and certainty // *Exp. Op. Med. Diag.* 2011. Vol. 5. P.467–473.
- Jones G., Carlton J., Weddell S. Women's experiences of ovulation testing: a qualitative analysis // *Reprod. Health*. 2015. Vol. 12. P.116.

Рациональный выбор комбинированного орального контрацептива для предупреждения незапланированной беременности у женщин раннего репродуктивного возраста. Преимущество объединения гормонов с фолатами

Профессор Е.В. Уварова

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Проблема сохранения общего и репродуктивного здоровья молодежи, особенно в современных условиях, имеет первостепенную важность. Фундамент здоровья женщин детородного возраста закладывается с первых дней жизни. В статье представлены общая картина репродуктивного здоровья женщин и факторы на него влияющие. Освещена роль витаминов и минералов в регуляции менструального цикла. Продемонстрирована эффективность применения препаратов фолиевой кислоты, в частности Метафолина, на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности с целью профилактики врожденных пороков развития и осложнений гестации. В статье показано, что использование комбинированных оральных контрацептивов приносит в организм женщины многообразные лечебные действия и является действенной мерой профилактики многих хронических заболеваний и состояний. Актуальным является применение дроспиренонсодержащих микродозированных гормональных контрацептивов, имеющих в своем составе фолаты. Метафолин® в составе микродозированного гормонального контрацептива Джес® Плюс в известной мере восполняет концентрацию фолатов, необходимую для предупреждения дефектов развития нервной трубки у плода в 27–30 дней беременности, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями.

Ключевые слова: репродуктивный возраст, расстройства менструаций, комбинированные оральные контрацептивы, дефекты нервной трубки, Метафолин, фолаты.

Для цитирования: Уварова Е.В. Рациональный выбор комбинированного орального контрацептива для предупреждения незапланированной беременности у женщин раннего репродуктивного возраста. Преимущество объединения гормонов с фолатами // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 33–36.

ABSTRACT

Rational choice of the combined oral contraceptive for the prevention of unplanned pregnancy in women of early reproductive age. The advantage of a combination of hormones and folates

Uvarova E.V.

The problem of protecting the general and reproductive health of young people is very important, especially in modern conditions. The foundation of the health of a woman of childbearing age is laid from the first days of her life. The article presents the general picture of women's reproductive health and the factors affecting it. The role of vitamins and minerals in the regulation of the menstrual cycle is highlighted. The effectiveness of the use of folic acid preparations, in particular Metafolin®, is demonstrated at the stage of pregravid preparation and during pregnancy in order to prevent congenital malformations and complications of gestation. The article shows that the use of combined oral contraceptives brings a variety of therapeutic actions to the woman's body and is an effective measure for the prevention of many chronic diseases and conditions. The use of drospirenone-containing microdosed hormonal contraceptives with folates in their composition is currently topical. Metafolin® in the microdosage hormone contraceptive Yas® plus to some extent compensates for the folate concentration necessary to prevent neural tube defects in the fetus in the 27–30 days of pregnancy, which is confirmed by numerous clinical studies.

Key words: reproductive age, menstruation disorders, combined oral contraceptives, neural tube defects, Metafolin, folates.

For citation: Uvarova E.V. Rational choice of the combined oral contraceptive for the prevention of unplanned pregnancy in women of early reproductive age. The advantage of a combination of hormones and folates // RMJ. 2018. № 5(1). P. 33–36.

Репродуктивный возраст — период жизни, в течение которого женщина способна к вынашиванию и рождению ребенка. В соответствии с современной периодизацией функциональной активности и реалиями

репродуктивного здоровья современной женщины способность к зачатию проявляется начиная с менархе. Поэтому (при углубленном изучении возрастных изменений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы

(STROW+10)) в 2011 г. международные эксперты предложили считать ранним репродуктивным возрастом период жизни от менархе до 17–18 лет [1, 2].

Актуальность вопросов сохранения репродуктивного здоровья в раннем репродуктивном возрасте крайне высока, т. к. именно в этом возрасте формируется репродуктивный потенциал нации на ближайшие 10 лет. К 17–18 годам заканчиваются основные процессы формирования репродуктивной функции женского организма, складывается репродуктивное поведение женщины (стереотип отношений с половым партнером, приверженность тем или иным методам контрацепции и др.) [3].

Выборочное обследование репродуктивного здоровья населения России в 2011 г. показало, что к 18 годам 41,9% российских молодых женщин уже имели сексуальный опыт (хотя бы один половой контакт): до 15 лет — 3,9%, к 16 годам — 11% и к 17 годам — 24%. В то же время опрос девочек в возрасте 15–17 лет выявил, что все эпизоды сексуальных контактов осуществлялись без оформления брачных отношений [4–6].

Комплексная оценка репродуктивных установок показала, что большинство (90%) девушек ориентированы на отсроченную беременность ввиду стремления получить профессиональное образование и материальную независимость от родителей и полового партнера [7]. Чем раньше подростки вступают в сексуальные отношения, тем меньше вероятность использования ими контрацепции [8–10].

Исходом подобной ситуации являются незапланированная беременность или нежеланные роды. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год около 3 млн девушек в возрасте 15–19 лет подвергаются небезопасному аборту, в глобальных масштабах на 1000 девушек этого возраста приходится 49 рождений. Ежегодно около 16 млн девушек в возрасте 15–19 лет и около 1 млн девочек до 15 лет рожают. Осложнения во время беременности и родов служат второй причиной смерти девушек в возрасте 15–19 лет, а дети матерей-подростков подвергаются значительно более высокому риску смерти, чем дети, родившиеся у женщин в возрасте 20–24 лет [11, 12].

В то же время эксперты ВОЗ постулировали для всех заинтересованных в обеспечении безопасного репродуктивного поведения подростков и молодежи три правила:

1. предупреждать нежеланную беременность путем высокоэффективных методов контрацепции;
2. предупреждать инфекции, передаваемые половым путем;
3. предостерегать от отчаянных, необдуманных поступков [13].

Согласно критериям медицинской пригодности ВОЗ, «для отказа от какого-либо метода исключительно на основании возраста не существует медицинских причин». В первую очередь это касается комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции в 5-м пересмотре с позиций доказательной медицины высокого уровня свидетельствуют о том, что КОК могут назначаться начиная с менархе до 40 лет без ограничений [14].

В Европе сексуально активные молодые женщины выбирают КОК в 30–50% случаев, тогда как в России этот показатель в 2–3 раза ниже на протяжении последних лет [15, 16].

Низкая приверженность пациенток КОК нередко обусловлена предвзятым отношением медиков к назначению гормональных препаратов молодым девушкам

и необходимостью соблюдения режима лечения. Женщины не всегда осознают, что они приняли таблетки не вовремя, поэтому проблему пропущенных таблеток КОК можно решить соответствующими разъяснениями важности соблюдения режима приема. Неорганизованное поведение женщин, принимающих КОК, влечет у них обеспокоенность и страх незапланированной беременности, с одной стороны, и нарушение ритма менструаций — с другой [17].

Известно, что ритм и характер менструаций являются чутким индикатором состояния общего и репродуктивного здоровья женщины. В последнее время отмечается рост расстройств менструаций у подростков и женщин репродуктивного возраста. Это связывают с социально-экономическими факторами, ростом числа инфекционных и соматических заболеваний, сохраняющейся высокой частотой абортов и связанных с ними осложнений, увеличением частоты воспалительных заболеваний женских половых органов, обусловленных инфекциями, передаваемыми половым путем [18].

Расстройства менструаций характеризуются изменением цикличности, продолжительности и объема менструальной кровопотери. Как правило, для коррекции расстройств менструаций, а также мастопатии у подростков и молодых женщин применяются КОК ввиду доказанного благотворного их влияния на эндометрий и проявления предменструального синдрома и дисменореи [19].

Не стоит забывать, что применение КОК сопряжено с повышенной потребностью в микронутриентах и витаминах [20]. Курсовой прием КОК при расстройствах менструаций ставит вопрос об использовании дополнительных средств устранения нутриентного дефицита, зачастую являющегося изначально тем фактором, на фоне которого и возникают расстройства менструаций [21, 22]. Важно отметить, что в настоящее время на территории Российской Федерации у женщин повсеместно отмечается выраженный дефицит значительной части витаминов и минералов, причем нутриентный дефицит носит сочетанный характер и обнаруживается не только зимой и весной, но и в летне-осенний период [23, 24].

Витаминная недостаточность может быть:

- первичной (алиментарной) — вызвана экзогенными факторами, связанными с дефицитом витаминов в пище;
- вторичной — вызвана эндогенными факторами: нарушением всасывания, транспорта, метаболизма витаминов в организме.

Эндогенные гиповитаминозы часто сопровождают хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический энтерит, дисбактериоз, гельминтозы, хронический панкреатит), онкологические заболевания, затяжной инфекционный процесс, системные заболевания соединительной ткани.

К факторам риска развития гиповитаминозов относятся плохое и несбалансированное питание, вегетарианство, заболевания внутренних органов, эндокринопатии, генетические дефекты ферментных систем, транспорта и метаболизма витаминов на фоне приема лекарств. Кроме того, имеет место повышенный расход витаминов в период интенсивного роста, полового созревания, беременности, лактации, физического и психического напряжения. Роль витаминов и минералов в регуляции репродуктивной системы женщины очень важна (рис. 1), и их недостаток негативно влияет на женское здоровье [25, 26].

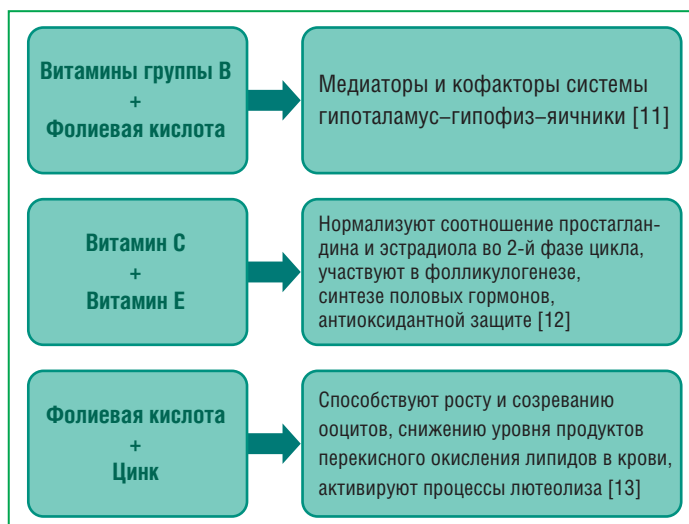


Рис. 1. Роль витаминов и минералов в регуляции репродуктивной функции женщины

Новаторским направлением развития гормональных контрацептивов явилась разработка КОК, в состав которых добавлены витаминные комплексы. Одним из таких современных КОК является препарат Джес® Плюс, в состав которого входит 20 мкг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона и 451 мкг Метафолина (левомефолат кальция). Препарат применяется в следующем режиме: 24 дня приема, 4 дня пропуск.

На совещании Консультативного комитета продуктов питания и лекарственных средств (FDA) в 2003 г. было выдвинуто предположение, что КОК могут служить обоснованным способом доставки фолатов у женщин детородного возраста [27].

Метафолин® (левомефолат кальция) в настоящее время заменил фолиевую кислоту в некоторых витаминных добавках и лекарственных препаратах, с тем чтобы стало возможно непосредственное использование природной формы фолата [28, 29]. Метафолин® — стабильная форма натуральных фолатов, присутствующих в продуктах питания (например, фруктах и овощах), и доминирующих фолатов, обнаруживаемых в норме в циркулирующей крови. После приема Метафолин® быстро всасывается и, диссоциируя на L-5-метил-тетрагидрофолат и кальций, включается в фолатный пул организма. В отличие от фолиевой кислоты Метафолин® не нуждается в преобразовании, для того чтобы стать биологически активным. Метафолин® непосредственно используется организмом в неизменном виде, независимо от генетических вариантов фолатпревращающих ферментов, которые контролируют активацию фолиевой кислоты. Добавление Метафолина рекомендовано медицинским сообществом для повышения уровня фолиевой кислоты в целях снижения риска развития дефектов нервной трубки при беременности, наступившей во время приема препарата (при нарушении режима приема) или вскоре после отмены препарата с целью зачатия ребенка. Однако роль фолатов в обеспечении жизнедеятельности организма на этом не исчерпывается. КОК, содержащие фолаты, компенсируют скрытые и явные проявления фолатного дефицита у женщин, не планирующих беременность в настоящее время, в т. ч. не осведомленных о преимуществах фолиевой кислоты [30, 31].

Фолатами называют водорастворимый комплекс витаминов группы В, представляющий собой кофакторы в переносе одноуглеродных соединений в про-

цессе цикла метилирования, ответственный за синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), нейромедиаторов и экспрессию генов. Метилирование ДНК обеспечивает функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку.

Фолаты поступают в организм с пищей (субпродукты, бобовые, зеленые растения, яйца, грибы, дрожжи) и под воздействием метилентетрафолатредуктазы (МТГФР) превращаются в активный метаболит — тетрагидрофолат. У современных людей имеется выраженный разброс активности МТГФР вследствие широкого полиморфизма экспрессии ее генов-активаторов, что отражается на уровне циркулирующих в крови фолатов и возникновении последствий фолатного дефицита [32].

Фолиевая кислота — синтетическая форма фолатов, которая присутствует лишь в обогащенных продуктах питания, пищевых добавках и лекарственных препаратах. Фолиевая кислота становится биологически активной только после превращения с помощью ферментов в L-5-метил-тетрагидрофолат во время и после всасывания в кишечнике [27].

Дефицит фолатов у взрослого человека может привести к развитию мегалобластной анемии, характеризующейся аномально большими эритроцитами в костном мозге и большим количеством эритроцитов в периферической крови. Известно также, что фолаты играют важную роль в синтезе белка, участвуют в обмене веществ, процессах размножения клеток и роста тканей.

С низким потреблением фолиевой кислоты во время беременности ассоциирован низкий индекс психического развития, высокая частота когнитивных нарушений, повышенный риск аутизма и шизофрении у детей [32]. Существует четкая зависимость частоты порока нервной трубки у плода от уровня фолатов в эритроцитах крови беременной [33–37]. Поэтому фолатный статус матери во время беременности имеет крайне важное значение для последующего развития ребенка. Необходимо использовать все возможности для профилактики осложнений во время беременности и предупреждения рождения детей с экстремально низкой массой тела и различными пороками развития [38, 39].

По данным литературы, с низким уровнем фолиевой кислоты в организме связаны более 80 врожденных пороков развития (например, трисомия 13 и 18, аутосомные рецессивные синдромы, такие как Меккеля — Грубера, дефекты нервной трубки) [40]. К дефектам нервной трубки относятся энцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, возникающие при структурном развитии нервной системы, которое завершается в течение 28 дней после зачатия, когда женщина может еще не осознавать, что беременна. Это объясняет рекомендации многих организаций здравоохранения использовать фолатные добавки до зачатия. Так, в США, согласно существующим рекомендациям, все женщины, планирующие беременность или способные забеременеть, должны принимать добавки фолиевой кислоты в дозе 400–800 мкг [41, 42]. Прием добавок фолиевой кислоты следует начинать не позднее одного месяца до зачатия и продолжать ежедневно на протяжении первых 2–3 месяцев беременности [43]. Государственные органы стран Европы и национальные общества рекомендуют использование добавок фолиевой кислоты в период зачатия в дозе 400 мкг ежедневно на протяжении не менее одного месяца до зачатия и в течение первых 3-х месяцев беременности [44, 45]. Исследователи по всему миру заключают, что прием фолиевой

кислоты на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности значительно снижает частоту врожденных дефектов нервной трубки у плода [46–48].

Кокрановский обзор, включающий данные пяти исследований, был основан на обследовании 6105 женщин: 1949 женщин, у которых есть в семье ребенок с дефектами нервной трубки, и 4156 женщин безотягощенного анамнеза. Результаты анализа данного обзора показали высокую эффективность (до 72%) ежедневного применения фолиевой кислоты в дозах 360–4000 мкг в день до 12-й недели беременности [49].

Следствием дефицита фолатов во время беременности является также целый спектр различных аномалий мозга, конечностей, ушей, мочевыделительной системы, расщелина верхнего неба, омфалоцеле [50]. Наиболее часто (примерно у 1 из 100 новорожденных) встречаются пороки сердечно-сосудистой системы. Дополнительный прием фолиевой кислоты на протяжении 4-х недель до зачатия и первых 12 нед. беременности снижает риск развития врожденного порока сердца на 26% и дефекта сердечной перегородки на 40% [51]. Кроме того, на данный момент достоверно известно, что низкие концентрации фолиевой кислоты способствуют снижению жизнеспособности и способности к инвазии клеток трофобласта [52]. Y. Wang et al. в исследовании с участием 172 206 женщин показали значительное снижение частоты преждевременных родов у женщин, принимавших фолиевую кислоту в период прегравидарной подготовки и в I триместре беременности [39].

Особое внимание в последнее время уделяется изучению факторов риска развития такого серьезного осложнения беременности, как преэклампсия, связанная с дефицитом фолатов. Так, в исследовании с участием 7669 женщин показано снижение частоты развития преэклампсии у принимавших фолаты с начала II триместра беременности в сравнении с не принимавшими фолиевую кислоту до и во время беременности (3,14% и 4,21% соответственно). Авторы подчеркивают, что наиболее значимы фолаты для женщин с повышенным риском развития преэклампсии [53]. В исследовании [54] (n=3647) показано снижение риска развития преэклампсии на 40% у беременных, которые начали прием фолиевой кислоты за 1 мес. до начала гестации.

Большое количество исследований препарата Джес® свидетельствуют о его эффективности и переносимости, положительном влиянии на регуляцию менструального цикла [55, 56]. Препарат Джес® Плюс обладает улучшенными лечебными и профилактическими свойствами. Важно отметить, что одновременное применение этинилэстрадиола, дроспиренона и левомефолата кальция (Мегафолина) в одной таблетке Джес® Плюс не влияет на фармакокинетику каждого из компонентов. Уровень фолатов в эритроцитах свидетельствует о стабильной компенсации фолатного статуса и снижении уровня гомоцистеина, который сохраняется в течение 20 нед. после отмены препарата у половины пользователей.

Так, в исследовании A.J. Magg et al. 262 здоровые женщины в возрасте 18–40 лет, нуждающиеся в контрацепции, принимали на протяжении 6 менструальных циклов контрацептивный препарат, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона и левомефолат кальция. Авторы продемонстрировали, что к концу наблюдения (на 24-й неделе) концентрация фолиевой кислоты увеличилась на 40% от исходного уровня и к концу наблюдения составляла 1406 ± 440 нмоль/л [57].

Поскольку беременность может наступить на фоне приема КОК или вскоре после их отмены, добавление фолатов к КОК гарантирует, что женщины будут получать рекомендованную суточную дозу фолиевой кислоты задолго до возникновения беременности.

Таким образом, посредством рациональной контрацепции достигается не только надежная защита от беременности и ощущение свободы в реализации репродуктивных планов, но и появляется возможность для подготовки к беременности благодаря созданию необходимого фолатного уровня [58] для её реализации и профилактики развития дефектов нервной трубки и других врожденных пороков [59].

Литература

1. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Menopause*. 2012. Vol. 19(4). P.387–395.
2. Юренева С.В., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть II: Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода и ранней постменопаузы // *Акушерство и гинекология*. 2014. №4. С.17–24 [Jureneva S.V., Il'ina L.M. Starenie reproduktivnoj sistemy zhenshhin: ot teorii k klinicheskoj praktike. Chast' II: Rol' gormonal'noj terapii v reshenii problem perehodnogo perioda i rannej postmenopauzy // *Akusherstvo i ginekologija*. 2014. №4. S.17–24 (in Russian)].
3. Молодежь и риски для здоровья (доклад секретариата). Всемирная организация здравоохранения. 64-я сессия Всемирной Ассамблеи Здравоохранения А64/25, 28 апреля 2011 [Molodezh' i riski dlja zdorov'ja (doklad sekretariata). Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija. 64-ja sessija Vsemirnoj Assamblei Zdravoohranenija А64/25, 28 aprlja 2011 (in Russian)].
4. Репродуктивное здоровье населения России, 2011/ резюме отчета, М., 2012 [Reproduktivnoe zdorov'e naselenija Rossii, 2011/ rezjume otcheta, M., 2012 (in Russian)].
5. Васильева М.Ю. Результаты анкетирования подростков и молодежи, проведенного на сайте www.ippp.ru // Тез. науч. работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. Казань. 2009. С. 20 [Vasil'eva M.Yu. Rezul'taty anketirovaniya podrostkov i molodezhi, provedennogo na sayte www.ippp.ru // Тез. науч. работ III Vserossiyskogo kongressa dermatovenerologov. Kazan'. 2009. S. 20 (in Russian)].
6. Уварова Е.В., Буралкина Н.А. Современные представления о репродуктивном здоровье девочек (обзор литературы) // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2010. №2. С.141–145 [Uvarova E.V., Buralkina N.A. Sovremennye predstavlenija o reproduktivnom zdorov'e devochek (obzor literatury) // *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2010. №2. S.141–145 (in Russian)].
7. Лещенко Я.А., Боева А.В., Лещенко О.Я., Гущенко А.В. Образ жизни, брачно-семейные и репродуктивные установки подростков // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2009. №4. С.85–95 [Leshhenko Ja.A., Boeva A.V., Leshhenko O.Ja., Gushhenko A.V. Obraz zhizni, brachno-semejnye i reproduktivnye ustanovki podrostkov // *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2009. №4. S.85–95 (in Russian)].
8. Apter D. et al. Reproductive choices in adolescents // *Gynaecol Forum*. 2013. Vol 18(3). P.1–32.
9. Rotermann M. Sexual behaviour and condom use of 15- to 24-year-olds in 2003 and 2009/2010 // *Health Rep* 2012. Vol 23(1). P.41–45.
10. Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Arkhipova M.P., Lichak N.V. Reproductive health of adolescents in Russia: statistics, problems and prospects of improvement // *Gynecol Endocrinol*. 2014. Vol 20(S1). P.2–5.
11. Информационный бюллетень №346, Сентябрь 2014 г. [Informacionnyj bjulleten' №346, Sentjabr' 2014 g. (in Russian)].
12. Островская Е.А., Гуркин Ю.А. Медико-социальный прогноз последствий беременности и материнства в подростковом возрасте // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2009. №4. С. 15–22 [Ostrovskaja E.A., Gurkin Ju.A. Mediko-social'nyj prognoz posledstvij beremennosti i materinstva v podrostkovom vozraste // *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2009. №4. C. 15–22 (in Russian)].
13. WHO. Adolescent Friendly Health Services — An Agenda for Change. Geneva: WHO; 2016.
14. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
15. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с. [Ginekologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. G.M. Savel'evoj, G.T. Suhih, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo, I.B. Manuhina. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GJeOTAR-Media, 2017. 1008 s. (in Russian)].
16. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 3-е изд М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. 1136 с. [Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshhi v akusherstve i ginekologii / pod red. V.N. Serova, G.T. Suhih, V.N. Prilepskoj, V.E. Radzinskogo. 3-e izd M.: GJeOTAR-Media. 2016. 1136 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Лечение климактерических расстройств в менопаузе

Профессор В.Е. Радзинский, профессор И.М. Ордиянц

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Наступление менопаузы — один из критических периодов в жизни женщины. У 65–80% женщин в результате физиологического дефицита эстрогенов развивается климактерический синдром (КС). К наиболее частым явлениям, сопровождающим возрастную недостаточность женских половых гормонов, относятся расстройства вегетативной нервной системы, эмоциональные нарушения, атрофические изменения стенки влагалища, кожных и слизистых покровов, следствием чего становятся урогенитальные хронические воспалительные заболевания, дерматиты. Эти нарушения требуют медикаментозного лечения. Лечебно-профилактическая работа по поводу КС заключается в комплексной коррекции гормонодефицитных состояний на основе менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Однако МГТ может быть противопоказана при эстроген-зависимых онкологических заболеваниях, тромбозах в анамнезе. В этой связи большой интерес представляют так называемые альтернативные методы лечения: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, фитоэстрогены, нейропептидные вазомоторные блокаторы. Нейропептидные вазомоторные блокаторы положительно зарекомендовали себя в лечении клинических проявлений КС. Примером такого препарата является Пинеамин®, комплекс полипептидов эпифиза. Пинеамин® быстро купирует невроvegetative симптомы КС, нетоксичен.

Ключевые слова: климактерический синдром, менопауза, дефицит эстрогенов, фитоэстрогены, нейропептидные вазомоторные блокаторы, Пинеамин.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Лечение климактерических расстройств в менопаузе // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 37–40.

ABSTRACT

Treatment of climacteric disorders in menopause
Radzinsky V.E., Ordiyants I.M.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The onset of menopause is one of the most critical periods in a woman's life. Climacteric syndrome (CS) develops in 65-80% of women as a result of physiological deficiency of estrogens. The most frequent phenomena, associated with the age-related insufficiency of female sex hormones, include disorders from the autonomic nervous system, emotional disorders, atrophic changes in the vaginal wall, skin and mucous membranes, resulting in urogenital chronic inflammatory diseases, dermatitis. These disorders are the decisive factor in the prescription of drugs for CS treatment. The main direction of therapeutic and preventive work is a comprehensive correction of hormone-deficient conditions based on menopausal hormone therapy. However, this therapy can be contraindicative for women with various diseases, such as estrogen-dependent oncological diseases or thrombosis in the anamnesis. In this connection, the so-called «alternative» therapies (selective modulators of estrogen receptors, phytoestrogens, neuropeptide vasomotor blockers) are used. The use of neuropeptide vasomotor blockers showed a confirmed positive effect in the treatment of clinical manifestations of CS. Pineamin®, created by synthesis of a complex of epiphysis polypeptides, is one of such drugs. Pineamin® is a non-toxic drug, which quickly stops neurovegetative symptoms of CS.

Key words: climacteric syndrome, menopause, estrogen deficiency, phytoestrogens, neuropeptide vasomotor blockers, Pineamin.

For citation: Radzinsky V.E., Ordiyants I.M. Treatment of climacteric disorders in menopause // RMJ. 2018. № 5(1). P. 37–40.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема климактерических расстройств у женщин актуальна во всем мире, это обусловлено тотальным старением населения вследствие увеличения продолжительности жизни и снижения уровня рождаемости. По прогнозам ВОЗ, ожидается, что к 2030 г. 46% женщин будут старше 45 лет. Изучение вопросов, связанных со старением, занимает одно из ведущих мест в современной медицине.

Старение — естественный и непредотвратимый процесс. Определенным рубежом в инволюции как женского, так и мужского организма является утрата репродуктивной

функции, что приводит к целому ряду патологических изменений со стороны различных органов и систем. Возраст наступления менопаузы достаточно стабилен и в разных регионах России составляет примерно 50 лет. Следовательно, более трети своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита женских половых гормонов.

Наступление менопаузы — один из критических периодов в жизни женщины. Именно в постменопаузальном периоде появляется ряд соматических и психических заболеваний, которые существенно сказываются на качестве и общей продолжительности жизни. У 65–80% женщин

в результате физиологического дефицита эстрогенов, который возникает за несколько лет до менопаузы, а затем усугубляется по мере атрофии яичников, развивается климактерический синдром (КС).

Патофизиология и клиническая картина КС

Для климактерия характерны симптомы, затрагивающие большинство систем организма, а наиболее манифестные его клинические проявления объединяются понятием «климактерический синдром». В зарубежной литературе ему соответствует «менопаузальный синдром». Тяжелые климактерические нарушения встречаются приблизительно у 30–40% женщин. Различия в спектре клинических проявлений и их выраженности в некоторой степени объясняются конституциональными особенностями плотности распределения эстрогеновых рецепторов в органах и тканях.

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению зависимости между уровнем половых стероидных гормонов и состоянием психики и когнитивных функций. Когнитивные функции представляют собой процессы и действия, связанные с приобретением и сохранением знаний. Известно, что эстрогены усиливают мозговое кровообращение у женщин в постменопаузе. В тканях мозга присутствуют как эстрогеновые, так и прогестероновые рецепторы.

К наиболее частым явлениям, сопровождающим возрастную недостаточность женских половых гормонов, относятся расстройства со стороны вегетативной нервной системы, атрофические изменения стенки влагалища, кожных и слизистых покровов, следствием чего становятся урогенитальные хронические воспалительные заболевания, дерматиты и т. д. Выраженные вазомоторные проявления, включая приливы, отмечаются у 70–75% женщин. Примерно в половине случаев эти симптомы сохраняются в течение 5 и более лет; 20% женщин называют эти проявления нестерпимыми. Такие нарушения требуют медикаментозного лечения.

Вазомоторные симптомы (приливы) вызваны повышенной активностью гипоталамического центра, выделяющего гонадотропин-рилизинг-гормон, который, в свою очередь, действует на нейроны, регулирующие температуру тела. Приливы коррелируют с изменениями в секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), а в процессе регуляции температуры участвуют многочисленные медиаторы, включая адреналин и серотонин.

Далеко не последнее место в клинической картине КС занимают эмоциональные расстройства. Это связано с тем, что эстрогены играют определенную роль в нормальном функционировании нейротрансмиттерных систем, отвечающих за формирование эмоций. Аффективные расстройства (депрессия, тревога) отягощают течение КС, значительно снижают социальное функционирование, негативно сказываются на качестве жизни женщины.

Развиваются нарушения сердечно-сосудистой системы, снижаются когнитивные функции, наступают изменения в костной ткани, ее разрушение доминирует над формированием. Доказано, что у 75% женщин развитие постменопаузального остеопороза, выступающего причиной тяжелых инвалидизирующих травм (переломы шейки бедра, тел позвонков и др.), связано именно с недостатком эстрогенов, которые непосредственно участвуют в ремоделировании костной ткани, тормозят ее резорбцию.

Особенно опасны для здоровья и жизни женщины метаболические нарушения, приводящие к развитию сердечно-со-

судистой и эндокринной патологии. Гиперхолестеринемия, дислипидемия, инсулинорезистентность как следствие гиперандрогенизации женского организма, а также ожирение по абдоминальному типу — основные компоненты метаболического синдрома, с которым сопряжены артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет. Грозными осложнениями последних выступают инфаркт миокарда и инсульт, часто приводящие к инвалидности или летальному исходу. Таким образом, на фоне снижения и прекращения функции яичников возникает целая гамма расстройств. Поэтому женщины с симптомами дефицита эстрогенов чаще обращаются к гинекологу, кардиологу, невропатологу, психиатру, урологу. Можно выделить несколько направлений, которые необходимо реализовать в лечении КС: нормализация функции гипоталамуса, ликвидация нарушений гормонального фона, устранение сосудистых нарушений, снижение и стабилизация артериального давления, седативная (успокаивающая) терапия, лечение сопутствующих заболеваний и синдромов.

Лечение КС

Первое описание симптомов КС относится к 1776 г., термин «менопауза» появился во Франции в 1821 г., первые попытки лечения КС датируются 1893-м годом, когда для лечения женщин с «madness induced by castration» Regis de Bordeaux применил экстракт яичников.

На сегодняшний день современная медицина располагает достаточно широким выбором эффективных препаратов для лечения КС, опытом применения этих препаратов, свидетельствующим о заметном преобладании преимуществ над риском терапии, хорошие диагностические возможности позволяют отслеживать как положительные, так и отрицательные эффекты лечения.

Лечение КС — не пролонгирование жизни, а улучшение ее качества, которое снижается под влиянием неблагоприятных последствий эстрогенного дефицита. А своевременное решение проблем климактерия — это реальный путь к хорошему состоянию здоровья и самочувствию, сохранению работоспособности и улучшению качества жизни все увеличивающегося числа женщин, вступающих в этот «осенний» период жизни.

Основным направлением лечебно-профилактической работы является комплексная коррекция гормонодефицитных состояний на основе менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Применение МГТ началось в 1930–1940 гг. прошлого века путем использования конъюгированных эстрогенов. Далее последовало бурное развитие МГТ, позволившее выделить ее в отдельное направление профилактической медицины. Многочисленные исследования подтвердили эффективность МГТ в купировании вазомоторных и психоэмоциональных проявлений КС. Однако обратной стороной положительных эффектов МГТ стали осложнения, такие как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, рак молочной железы и тромбоэмболия [1, 2], что потребовало дальнейших эпидемиологических исследований. Постепенно увлечение гормональной профилактикой обусловленных дефицитом эстрогенов заболеваний, действительно во многом оправдавшей ожидания, сменилось более взвешенным подходом к МГТ [3, 4]. У 8–9% женщин с КС в менопаузе углубленное исследование обнаруживает рак эндометрия. Подобные и многие другие ситуации заставляют большинство врачей искать альтернативные методы лечения КС.

**ПЕРВЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО
СИНДРОМА С ИНОВАЦИОННЫМ
PPG¹ КЛАСС-ЭФФЕКТОМ
И ANTI-AGE ЭФФЕКТОМ**

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КС

Поиск безопасных средств МГТ привел к созданию так называемых альтернативных методов лечения: селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, фитоэстрогенов, нейрорептидных вазомоторных блокаторов.

СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (СМЭР)

Это новый класс фармакологических средств, обладающих смешанным и селективным принципами действия, зависящими от особенностей ткани-мишени. Идеальный СМЭР должен положительно влиять на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, урогенитальный тракт, костную ткань и не оказывать воздействия на молочную железу и эндометрий.

ФИТОЭСТРОГЕНЫ (ФЭ)

Это растительные вещества, которые оказывают терапевтический эффект благодаря связыванию с рецепторами эстрогенов. Классическим примером влияния ФЭ на организм млекопитающих стала «клеверная болезнь». В 1946 г. в Австралии у овец, которые паслись на полях, богатых красным клевером, было описано состояние, названное «клеверной болезнью» и характеризовавшееся нарушением функции яичников с резким снижением плодовитости, вплоть до бесплодия. Болезнь связали с преобладанием в пище животных красного клевера, богатого ФЭ. Ряд авторов объясняют это явление с эволюционных позиций [5]. Являясь основным источником пищи для травоядных животных, растения выработали своеобразный механизм защиты от полного уничтожения путем синтеза веществ с эстрогенными свойствами, снижая плодовитость и регулируя таким образом численность травоядных животных.

Важным этапом в изучении ФЭ стали исследования, посвященные течению климактерического периода у азиатских женщин [6–8]. Классические исследования, проведенные в Японии, выявили у японских женщин в перименопаузальном периоде очень низкую распространенность приливов — 5%. Сравнительный анализ симптомов КС у американских, канадских и японских женщин показал у последних наиболее низкую распространенность приливов и депрессии, а также употребления лекарственных средств. Более того, было обнаружено, что в японском языке нет ни одного термина для обозначения приливов. Это обстоятельство объяснили особенностями питания, в котором растительная пища (прежде всего продукты из сои) является традиционно преобладающей. Известно, что японские женщины потребляют 20–150 мг изофлавоноидов в сутки — намного больше по сравнению с женщинами из западных стран, потребляющими менее 5 мг изофлавоноидов в сутки, а российские женщины употребляют еще меньше. ФЭ не являются стероидами, однако способны проявлять свойства эстрогенов. Это обусловлено структурой ФЭ, которая очень близка к структуре обычных эстрогенов. Сходная с эстрогенами структура позволяет ФЭ связываться с эстрогеновыми рецепторами (ER), причем средство к ER β гораздо больше, чем к ER α . В связи с тем что в различных тканях имеются разные типы ER, ФЭ способны проявлять либо эстрогенные, либо антиэстрогенные свойства [9, 10]. Кроме того, избирательно связываясь с ER, они конкурентно вытесняют активный эстрадиол и оказывают таким образом антипролиферативный эффект на органы-мишени [10].



- **ВЫСОКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**
- **ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ**
- **ДЛИТЕЛЬНОЕ УДЕРЖАНИЕ ЭФФЕКТА**
- **КОРОТКИЕ ИНЪЕКЦИОННЫЕ КУРСЫ**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПИНЕАМИН®

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пинеамин®. Регистрационное удостоверение: ЛП-003202 от 16.09.2015. Торговое наименование: Пинеамин®. (Группировочное название: полипептиды эпифиза [шишковидной железы]) крупного рогатого скота. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Фармакотерапевтическая группа: противоклимактерическое средство. Фармакодинамика: препарат оптимизирует эпифизарно-гипоталамические взаимоотношения, нормализует функцию передней доли гипофиза и баланс гонадотропных гормонов. В исследовании препарата в популяции женщин в периоде постменопаузы было установлено достоверное уменьшение выраженности климактерических расстройств по данным индекса Куппермана за счет позитивного влияния препарата на нейровегетативные проявления климактерического синдрома. Показания к применению: нейровегетативные расстройства при климактерическом синдроме у женщин при наличии противопоказаний к проведению заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или отказе от ее проведения. Противопоказания: повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, метроррагия (кровянистые выделения из половых путей неясного генеза), гиперэстрогения. Нельзя применять у пациентов с эстрогензависимыми опухолями. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: препарат не предназначен для применения при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: препарат вводят внутримышечно. Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1–2 мл 0,5 % раствора прокаина (новокаина), воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят однократно ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней. При необходимости проводят повторный курс через 3–6 месяцев. Побочное действие: редко: инфильтрат в месте внутримышечного введения препарата. Нечасто: кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола крови. Возможны аллергические реакции в случае индивидуальной гиперчувствительности к компонентам препарата. Передозировка: случаи передозировки не выявлены. Возможными симптомами передозировки препарата являются кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола крови. В этих случаях необходима отмена препарата, проведение симптоматической терапии. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: лекарственное взаимодействие с другими лекарственными средствами в настоящее время не выявлено. Несовместимость: раствор препарата Пинеамин® не рекомендуется смешивать с другими растворами. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту.

1. Polypeptides of Pineal Gland – полипептиды эпифиза (пинеальной железы) 2. Прилепская В.Н. с соавт. Пинеамин® — новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. // Гинекология. 2016, т. 18, №1. 3. РКИ N2409 от 11.08.2010. Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности препарата Пинеамин® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг) при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома у женщин. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Рег. номер ЛП-003202 от 16.09.2015 г.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия
191144, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер., д. 11, лит. Б
Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс: (812) 703-79-76

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376
(звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

Дополнительная информация на сайте: www.klimax-lux.ru



На правах рекламы

Это позволило отнести ФЭ к СМЭР [10]. Некоторые авторы отмечают, что не все ФЭ отвечают критериям идеального СМЭР, так, Myers S.P., Vigar V. (2017), изучающие преимущественно эффекты *Cimicifuga Racemosa*, утверждают, что изофлавоноиды сои и красного клевера обладают протективным действием на кости, но не облегчают течения КС, тогда как цимицифуга обладает всеми свойствами идеального СМЭР [11]. По сравнению с эстрадиолом ФЭ связываются с ER с гораздо меньшей аффинностью. Тем не менее в количествах, присутствующих в пище, ФЭ могут оказывать биологические эффекты. По данным Min-Soo Kim et al. (2016), ежедневное потребление фитоэстрогенов приводит к снижению уровня ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [12].

НЕЙРОПЕПТИДНЫЕ ВАЗОМОТОРНЫЕ БЛОКАТОРЫ

Wahab F. et al. (2015) установили, что кисспептин и гонадотропин-ингибирующий гормон (ГНИГ) — гипоталамические нейропептиды, находящиеся в реципрокных отношениях, играют важную роль в репродукции. Кисспептин стимулирует репродуктивную функцию, а ГНИГ подавляет ее [13]. По данным Kazuyoshi T. et al. (2007), на активность ГНИГ-нейронов могут влиять различные факторы как внешней среды, так и внутренние. Одним из внутренних факторов, воздействующих на ГНИГ, является эндогенный мелатонин, секретируемый эпифизом, расположенным в сопряженной с гипоталамусом области головного мозга [14]. Эндогенный мелатонин напрямую может воздействовать на ГНИГ-нейроны, повышая секрецию и высвобождение гонадоингибина. Дефицит эндогенного мелатонина в пери- и постменопаузе приводит к снижению синтеза ГНИГ, что ослабляет тормозящий контроль над кисспептинами, входящими в группу KNDy, вследствие чего возникают приливы.

В настоящее время для лечения КС создан первый инъекционный препарат с полипептидами шишковидной железы (эпифиза) (Polypeptides of Pineal Gland — PPG). В основе действия PPG лежит регуляция центрального звена гипоталамус — гипофиз в условиях возрастного дефицита эстрогенов. Полипептиды эпифиза — PPG способны восстанавливать функциональную плотность пинеалоцитов эпифиза и таким образом способствовать восстановлению баланса взаимодействия KISS и ГНИГ-нейронов. Это способствует восстановлению синхронизации пульсовой активности ЛГ [15].

Новый препарат Пинеамин® включает комплекс полипептидов эпифиза. Результаты исследований показали, что препарат быстро купирует нейровегетативные симптомы КС, не обладает токсичностью [16, 17]. При его применении не выявлено негативного влияния на нервную, кровеносную, сердечно-сосудистую системы и обмен веществ. Пинеамин® — это комплекс водорастворимых полипептидных фракций эпифиза крупного рогатого скота, выделенных из сухого экстракта, с содержанием глицина в качестве стабилизатора.

Клинический случай

Пациентка, 52 года, обратилась с жалобами на приливы жара, выраженную ночную потливость, бессонницу, перепады настроения, невозможность сосредоточиться на работе. Последняя менструация была год назад.

Диагноз: патологический климактерический синдром. Вазомоторные и психоэмоциональные расстройства.

Объективно. Выраженность нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений согласно индексу Куппермана составила 44 балла. Маммологическое исследование: фиброзно-кистозная мастопатия. Pap-test: атрофический тип мазка, значительное число лейкоцитов. Гормональный профиль: ФСГ — 272,29 mIU/ml; ЛГ — 43,0 mIU/ml; ФСГ/ЛГ — 6,33; тиреотропный гормон — 0,91 mIU/ml; эстрадиол — 1,59 pg/ml; тестостерон — nmol/l; прогестерон — 1,19 ng/ml. Биохимический анализ крови: холестерин — 8,3 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 4,39 ммоль/л. Ультразвуковое исследование органов малого таза: соответствие возрастной норме. Маммография: фиброзно-кистозная мастопатия. Остеоденситометрия: остеопения костей треугольника Варда. Электрокардиограмма: горизонтальное направление электрической оси сердца.

После клиничко-лабораторного обследования (отсутствие тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых, легочных заболеваний, почечной недостаточности, органических заболеваний центральной нервной системы, диабета) и отказа пациентки от МГТ принято решение назначить препарат Пинеамин®. Содержимое флакона растворялось в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводилось внутримышечно однократно ежедневно в течение 10 дней. На фоне лечения отмечалось снижение клинической симптоматики КС.

Эффективность препарата обусловлена улучшением эпифизарно-гипоталамических взаимоотношений, нормализацией функции гипофиза и баланса гонадотропных гормонов, центральных механизмов нейроэндокринной регуляции. Вместе с тем для полного эффекта необходимо более длительное назначение препарата либо повторение 3–6 курсов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение популяции женщин старшей возрастной группы, широкая распространенность КС у женщин в постменопаузе и связанное с ним снижение качества жизни в период климактерия определяют актуальность поиска путей улучшения качества жизни.

Для коррекции КС используются МГТ, ФЭ, СМЭР, а в настоящее время предложены нейропептидные вазомоторные блокаторы.

МГТ является наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов. Однако она может быть противопоказана женщинам с эстроген-зависимыми онкологическими заболеваниями или тромбозами в анамнезе. Эпидемиологические исследования показывают, что значительное содержание ФЭ в пище снижает частоту рака молочной железы и матки, а также уменьшает выраженность климактерических расстройств. Остаются до конца не выясненными вопросы об объеме исследований перед назначением ФЭ, о длительности применения, дозировке. Многообразие ФЭ, а также препаратов на их основе затрудняет изучение этого вида лечения.

Таким образом, до настоящего времени возможности эффективного лечения вазомоторных симптомов с помощью негормональных препаратов остаются ограниченными. Может быть, применение нейропептидных вазомоторных блокаторов станет удачным примером реализации результатов фундаментальных научных исследований в эффективную форму терапии распространенной клинической проблемы.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Предоперационная подготовка у пациенток с пролапсом тазовых органов и генитальными свищами

Д.Э. Елисеев¹, к.м.н. Ж.Л. Холодова¹, Р.С. Абакумов¹, к.м.н. Ю.А. Филыева²

¹ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва

² ООО «КЛРП ИНВИВОКлиник», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье проведен систематический анализ современных литературных данных, касающихся подходов к предоперационной подготовке пациенток с пролапсом тазовых органов и генитальными свищами. Основная цель предоперационной подготовки заключается в улучшении результатов хирургического вмешательства и снижении количества послеоперационных осложнений. Проплапс тазовых органов и генитальные свищи — ключевая проблема современной тазовой хирургии. В обзор включены зарубежные и отечественные публикации, найденные в PubMed по данной теме, опубликованные за последние 10 лет; приведены и проанализированы современные направления в предоперационной подготовке пациенток с пролапсом тазовых органов и генитальными свищами, включая медикаментозную терапию. Показано, что предоперационная подготовка позволяет выполнять реконструктивно-пластические операции в оптимальных условиях и улучшает результаты хирургического лечения. Пренебрежительное отношение врачей к процессу предоперационной подготовки приводит к увеличению количества послеоперационных осложнений, риску рецидива свищей. Особое значение это имеет для пациенток с лучевыми мочеполювыми и кишечно-вагинальными свищами.

Ключевые слова: предоперационная подготовка, пролапс тазовых органов, генитальные свищи, урогинекология, эстриол.

Для цитирования: Елисеев Д.Э., Холодова Ж.Л., Абакумов Р.С., Филыева Ю.А. Предоперационная подготовка у пациенток с пролапсом тазовых органов и генитальными свищами // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 41–44.

ABSTRACT

Preoperative preparation of patients with prolapse of pelvic organs and genital fistulas

Eliseev D.E.¹, Kholodova Zh.L.¹, Abakumov R.S.¹, Filyaeva Yu.A.²

¹ Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow

² «INVIVOClinic» LLC, Moscow

The article provides a systematic analysis of the data available in the modern literature concerning approaches to preoperative preparation of patients with prolapse of pelvic organs and genital fistulas. The main task of preoperative preparation is to improve the results of surgical intervention and reduce the number of postoperative complications. Prolapse of pelvic organs and genital fistulas are key problems of modern pelvic surgery. The review includes data from foreign and domestic articles found in PubMed, published over the past 10 years. Based on the data of the world literature, modern trends in preoperative preparation of patients with prolapse of pelvic organs and genital fistulas are presented and analyzed. The possibilities of drug therapy in preoperative preparation are highlighted. It is shown that preoperative preparation allows performing reconstructive and plastic operations under optimal conditions and improves the results of surgical treatment. The doctors' negligence to the preoperative preparation process can lead to an increase in the number of postoperative complications, an increased risk of recurrence of fistulas. This is particularly important for patients with radial urogenital and intestinal-vaginal fistulas.

Key words: preoperative preparation, prolapse of pelvic organs, genital fistula, urogynecology, estriol.

For citation: Eliseev D.E., Kholodova Zh.L., Abakumov R.S., Filyaeva Yu.A. Preoperative preparation of patients with prolapse of pelvic organs and genital fistulas // RMJ. 2018. № 5(1). P. 41–44.

ВВЕДЕНИЕ

Результат хирургической операции зависит не только от техники оперирующего хирурга, но и от правильной предоперационной подготовки пациентки и ведения послеоперационного периода. Основная цель предоперационной подготовки заключается в улучшении результатов хирургического вмешательства и снижении количества послеоперационных осложнений. С.В. Петров выделяет три основных вида предоперационной подготовки: пси-

хологическую, общую соматическую и специальную. Необходимость специальной предоперационной подготовки связана с особыми свойствами органов, на которых выполняют операцию, или с особенностями изменения функций органов на фоне течения основного заболевания [1]. В реконструктивно-пластической хирургии большое значение придается состоянию тканей в зоне предполагаемого хирургического вмешательства. Вагинальный доступ является традиционным хирургическим доступом

в урогинекологии и проктогинекологии. В связи с этим результат хирургической операции во многом определяется состоянием тканей влагалища, мочевого пузыря и прямой кишки.

Пролапс тазовых органов и генитальные свищи — ключевая проблема современной тазовой хирургии. По данным Л.В. Адамян и В.И. Кулакова, в России распространенность пролапса тазовых органов среди женского населения составляет 15–40% [2, 3]. По данным исследования S.L. Hendrix et al., включавшему 16 616 женщин с сохранной маткой, распространенность гистероцеле составила 14,2%, цистоцеле — 34,3%, ректоцеле — 18,6%, а среди 10 727 женщин, перенесших гистерэктомию, распространенность цистоцеле и ректоцеле составила 32,9% и 18,3% соответственно [4]. В отчете по демографическим показателям и перспективам за 2006 г. секция урогинекологии Университета Торонто назвала пролапс тазовых органов «скрытой эпидемией» [5].

Проблема лечения генитальных свищей остается актуальной. За последние 30–40 лет этиологическая структура генитальных свищей значительно изменилась. В развитых странах в связи с совершенствованием акушерской помощи значительно уменьшилась доля акушерских свищей, являющихся ятрогенными осложнениями родов и акушерских операций. Вместе с тем расширение объема и увеличение количества операций в гинекологии и онкогинекологии увеличивают риск интраоперационной травмы органов мочевой системы и кишечника с последующим формированием генитальных свищей. По данным ретроспективного когортного исследования P. Hilton и D.A. Cromwell, включавшего 343 771 пациентку, которым была выполнена гистерэктомия в 2000–2008 гг., пузырно-влагалищные или уретро-влагалищные свищи сформировались у 436 пациенток, при этом риск образования свищей был связан только с типом гистерэктомии и показаниями к операции. Наибольшая частота свищей была отмечена после расширенной абдоминальной гистерэктомии, выполненной по поводу рака шейки матки, и составила 1,15% [6]. Увеличение возможностей планирования лучевой терапии, изменение режимов облучения, совершенствование оборудования для проведения контактного и дистанционного облучения за последние 40–50 лет способствовали снижению частоты лучевых свищей до 0,8–3,33% [7–10]. Но, учитывая применение лучевой терапии как в составе комбинированного лечения, так и в качестве самостоятельного метода лечения у 80% больных раком тела матки и 90% больных раком шейки матки, общее количество больных с лучевыми свищами остается значительным [11, 12].

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

Возраст является независимым и доказанным фактором риска пролапса тазовых органов. Подавляющее число пациенток с данной патологией — это женщины пожилого и старческого возраста [13]. Сочетание атрофических, инволютивных и воспалительных изменений в тканях влагалища обуславливают необходимость проведения предоперационной подготовки у данной категории больных. Эстрогенный дефицит в постменопаузе — главная причина развития атрофических процессов в эстроген-зависимых органах и тканях. В климактерии дефицит эстрогенов приводит к прекращению пролиферативных процессов во влагалище и уретре, снижению кровоснабжения и эла-

стичности стенок влагалища, связок и фасций малого таза. Также прекращается синтез гликогена в слизистой оболочке влагалища, что приводит к увеличению pH влагалищной среды, элиминации из влагалищного биотопа лактобактерий и замещению их условно-патогенной палочковой и кокковой флорой [14]. При пролапсе тазовых органов III–IV степени по Baden–Walker постоянная механическая травматизация может приводить к мацерации и кератинизации пролабирующей шейки матки и стенок влагалища вплоть до образования декубитальных язв. Наиболее типичная локализация таких язв — шейка матки и верхняя треть задней стенки влагалища. Выполнение реконструктивно-пластических операций в условиях воспалительного процесса и атрофических изменений увеличивает вероятность развития послеоперационных осложнений и рецидивов пролапса [15]. Эффективным средством коррекции инволютивных и атрофических изменений влагалища, уретры и вульвы является местная заместительная гормонотерапия [16]. Специфическое связывание эстриола в тканях влагалища в период постменопаузы было установлено E. Bergnik, что сделало эстриол предпочтительным препаратом для местной заместительной гормонотерапии [17–19]. Сродство эстриола с эстрогеновыми рецепторами в 10 раз ниже, чем эстрадиола, а период нахождения в ядре клетки не превышает 4 часов, что не позволяет эстриолу вызвать полную уретротропную реакцию, сопровождающуюся пролиферацией эндометрия [19]. В связи с этим локальное использование эстриола в дозе 0,5 мг не требует назначения гестагенов, а также не имеет абсолютных и относительных противопоказаний [20, 21]. Существует три лекарственных формы эстриола: вагинальные свечи и крем, таблетированная форма. У пациенток с пролапсом тазовых органов III–IV степени по Baden–Walker удобно использовать влагалищные тампоны с эстриолом кремом 1 раз на ночь ежедневно в течение 14 дней, далее — 1 р./день 2 раза в неделю. При этом влагалище принимает положение, приближенное к физиологическому, не происходит мацерации стенок влагалища, достигается равномерная аппликация эстриола на все стенки влагалища. Эстриол у пациенток с пролапсом тазовых органов вызывает пролиферацию влагалищного эпителия, увеличение синтеза гликогена, восстановление популяции лактобактерий, улучшает кровообращение в стенках влагалища и уретры, повышает их эластичность. Для ускорения эпителизации декубитальных язв используют локально облепиховое масло, содержащее витамины А и Е, а также препараты декспантенола. Курс предоперационной подготовки занимает 2–3 нед., учитывая геномный механизм действия эстриола.

При пролапсе тазовых органов, особенно III–IV степени по Baden–Walker, часто встречаются нарушения уродинамики как верхних, так и нижних мочевых путей. Пролабирующая матка, вызывая обструкцию тазовых отделов мочеточников и уретры, способствует развитию уретерогидронефротической трансформации, хронической задержки мочеиспускания. По данным Д.В. Кана, уретерогидронефротическая трансформация различной степени выявлена у 50–85% больных с пролапсом тазовых органов, а хроническая или острая задержка мочеиспускания — у 20% больных. В связи со вторичным характером обструктивных изменений в мочевой системе обычно они не требуют лечебных мероприятий и самостоятельно исчезают после хирургической коррекции пролапса тазовых органов в результате восстановления нормальных анатомических взаимоотноше-

ний в малом тазу. Единственное показание к дренированию верхних мочевых путей на предоперационном этапе является почечная недостаточность на фоне выраженной двухсторонней уретерогидронефротической трансформации. В этой ситуации возможно дренирование почек внутренними мочеточниковыми стентами. При III–IV степени по Baden–Walker для профилактики рефлюкса по мочеточниковым стентам и возникновения пиелонефрита на время дренирования верхних мочевых путей целесообразно использование маточного пессария или дренирования почек антирефлюксными внутренними мочеточниковыми стентами.

Учитывая, что операции, выполняемые влагалищным доступом, относятся к условно чистым, больным показано проведение предоперационной антибактериальной профилактики. Стандартные схемы антибактериальной профилактики: цефалоспорины III поколения + метронидазол или фторхинолон + метронидазол. По показаниям проводится комплексная профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (гемодилюция, эластическая компрессия нижних конечностей, ранняя активизация больных, низкомолекулярные гепарины).

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОВ С ГЕНИТАЛЬНЫМИ СВИЩАМИ

Не представляя непосредственной угрозы для жизни, генитальные свищи приводят к стойкой инвалидизации женщин, причиняя тяжелые физические и эмоциональные страдания. Постоянное и непроизвольное выделение мочи, кала и газов из влагалища обрекает женщин на общественный ostrакизм и стойкую социальную изоляцию. Вынужденная неопрятность создает непреодолимые препятствия в интимной жизни, может привести к распаду семьи или невозможности ее создать [22]. Постоянно истекающая из влагалища моча или кал вызывают воспалительные изменения и мацерацию влагалища, наружных половых органов, кожи промежности и бедер. Использование пеленок, прокладок и подгузников, создавая парниковый эффект, способствует росту патогенной микрофлоры [15]. Часто из-за постоянного раздражения, зуда и расчесывания на коже промежности и внутренней поверхности бедер возникают фолликулит, пиодермия [23]. Ограничение количества выпиваемой жидкости приводит к концентрированию мочи, седиментации солей и образованию вторичных мочевых камней в мочевом пузыре, свищевом ходе или влагалище [24]. Длительно отторгающиеся некротические ткани и нерассасывающиеся шовные лигатуры поддерживают воспалительный процесс в области свища. В течение нескольких месяцев или года после окончания курса лучевой терапии в тканях возникают воспалительные изменения и нарушение микроциркуляции, которые в последующем сменяются прогрессирующим гиалинозом сосудов и ишемией тканей, склеротическими изменениями клетчатки малого таза [25].

Описанные особенности генитальных свищей указывают на необходимость длительной предоперационной подготовки и выбора оптимальных сроков для фистулопластики. Сегодня оптимальными сроками для хирургического лечения пациенток с генитальными свищами травматического генеза считают 3–6 мес., для лучевых свищей — 6–12 мес. с момента их образования [15, 23, 24, 26–31]. В течение этого времени купируются воспаление и отек тканей в области свища, отторгаются некротические ткани, свищ уменьшается в размерах, размягчаются рубцы и ткани

приобретают пластические свойства [24, 21]. Выполнение фистулопластики в условиях продолжающегося воспалительного процесса чревато развитием послеоперационных осложнений и рецидивов свищей [24]. Тщательная и многокомпонентная предоперационная подготовка позволяет выполнять фистулопластику в более ранние сроки при нормальном состоянии тканей в области свища.

У подавляющего большинства больных с мочеточниково-влагалищными, мочеточниково-маточными и комбинированными пузырно-мочеточниково-влагалищными свищами развивается обструкция верхних мочевых путей разной степени выраженности, связанная с образованием стриктуры мочеточника на уровне свища. Наличие уретерогидронефротической трансформации в такой ситуации является показанием для дренирования верхних мочевых путей на предоперационном этапе. Возможность применения разных методов дренирования верхних мочевых путей (чрескожная пункционная нефростомия и стентирование мочеточника), необходимость оценки их достоинств и недостатков затрудняют выбор, который нередко основывается на предпочтениях и опыте врача [32]. Нефростомический дренаж лучше осуществляет деривацию мочи из области травмы мочеточника, его использование оправданно при полной непроходимости мочеточника ниже уровня свища, при невозможности ретроградной установки внутреннего мочеточникового стента. Наличие дренажа открывает такие диагностические возможности, как выполнение антеградной и ретроградной пиелоуретерографии. При одинаковой эффективности дренирования верхних мочевых путей доверие пациенток к дренированию верхних мочевых путей внутренним мочеточниковым стентом выше, чем к пункционной нефростомии. Так, по данным проспективного исследования, проведенного в урологической клинике МОНИКИ с 2007 г. по 2009 г. с целью оценки качества жизни больных мочекаменной болезнью с дренированием верхних мочевых путей, обнаружено, что по шкалам опросника QLQ-C30 у пациенток с наружным дренированием показатели «общее здоровье (GH)», «эмоциональное функционирование (EF)» и «социальное функционирование (SF)» были достоверно хуже ($p < 0,05$), чем у пациенток с внутренними мочеточниковыми стентами [32]. Учитывая риск самопроизвольного отхождения нефростомического дренажа, пациенткам, которые не смогут в короткий срок обратиться за медицинской помощью для восстановления нефростомического хода или ренефростомии, дренирование почки внутренним мочеточниковым стентом является оптимальной альтернативой.

У пациенток с ректовагинальными свищами на этапе предоперационной подготовки необходимо рассмотреть вопрос о превентивной колостомии. При высоких и средних ректовагинальных свищах, независимо от этиологии, формирование превентивной колостомы позволяет снизить риск послеоперационных осложнений и рецидива свища [33–37]. При обращении пациенток с ректовагинальным свищом и двустольной колостомой, по нашему мнению, целесообразно с целью полного отключения прямой кишки со свищом выполнить реконструкцию колостомы из двустольной в одностольную.

Подготовке местных тканей в области свища уделяется наибольшее внимание. Локальное лечение строится на основе фазового течения раневого процесса. Выделены три фазы течения раневого процесса: фаза воспаления, фаза регенерации и пролиферации, фаза реорганизации рубца

и эпителизации. В фазе воспаления задачами местного лечения являются очищение и адекватное дренирование раны, борьба с инфекцией. Особое внимание уделяется соблюдению пациенткой адекватного питьевого режима, поскольку это делает мочу менее концентрированной и способствует снижению микробной контаминации мочевых путей и влагалища. Если во влагалище в области свища визуализируются нерассасывающиеся шовные лигатуры после перенесенных ранее операций, их необходимо удалить, т. к. они являются резервуаром инфекции, поддерживают воспаление и создают условия для образования лигатурных камней. Возможно применение антисептических средств на водной основе в виде спринцеваний влагалища несколько раз в сутки или использование влагалищных тампонов с мазями на гидрофильной основе, обладающих антибактериальным и дегидратирующим эффектом. При наличии некротических тканей, наложенный фибрина в области свища с целью ускорения перехода раневого процесса в фазу грануляции и эпителизации целесообразны выполнение некрэктомии и местное применение ферментативных препаратов, обладающих протеолитическим действием. В фазе регенерации основная задача местного лечения заключается в стимуляции репаративных процессов. С этой целью активно применяются влагалищные тампоны с метилурациловой мазью, которая способствует нормализации обмена нуклеиновых кислот, ускоряет процессы клеточной регенерации в ранах, ускоряет рост и грануляционное созревание ткани, обладает анаболической активностью и противовоспалительным действием. В фазе реорганизации рубца применяются лекарственные препараты, стимулирующие эпителизацию и улучшающие метаболизм в эпителиальной ткани. Облепиховое масло обладает антиоксидантным и цитопротекторным действием, уменьшает интенсивность свободнорадикальных процессов и защищает от повреждения клеточные и субклеточные мембраны. Фармакологическое действие облепихового масла обусловлено наличием в препарате каротина и токоферола. Декспантенол, являясь производным пантотеновой кислоты, стимулирует регенерацию, нормализует клеточный метаболизм, увеличивает прочность коллагеновых волокон. Повышение потребности в пантотеновой кислоте наблюдается при повреждении тканей, а ее недостаток можно восполнить местным применением декспантенола. У пациенток постменопаузального возраста и в состоянии хирургической менопаузы показано сочетание описанных выше мероприятий с курсом местной заместительной гормонотерапии. Так же как и у пациенток с пролапсом тазовых органов, для коррекции локальной эстрогенной недостаточности используются препараты эстриола. Но, учитывая постоянное истечение мочи из влагалища, у больных с мочеполювыми свищами эстриол удобнее использовать не в виде крема и свечей, а в таблетированной пероральной форме в дозе 4–8 мг/сут в течение 2–3-х недель до операции [15].

С целью купирования явлений цистита можно использовать пероральные фитопрепараты, обладающие спазмолитическим, противовоспалительным, антибактериальным, диуретическим и литолитическим действием, а также инстилляции мочевого пузыря противовоспалительными препаратами (гидрокортизон, гепарин). Для купирования явлений лучевого проктита применяются свечи с метилурацилом, облепиховым маслом и месалазином, спринцевания прямой кишки отваром ромашки.

В течение всего периода подготовки к хирургическому лечению особое внимание уделяется соблюдению пациенткой правил личной гигиены. Регулярная смена прокладок и подгузников, обработка кожи промежности и бедер дезинфицирующими сортами мыла, использование индифферентных кремов и присыпок позволяют избежать развития дерматита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тщательная предоперационная подготовка позволяет выполнять реконструктивно-пластические операции в оптимальных условиях и улучшает результаты хирургического лечения. Пренебрежительное отношение врачей к процессу предоперационной подготовки приводит к увеличению количества послеоперационных осложнений, увеличению риска рецидива свищей. Особое значение это имеет для пациенток с лучевыми мочеполювыми и кишечно-влагалищными свищами.

Литература

- Петров С.В. Общая хирургия: учебник. СПб.: Лань. 1999. С.325–339 [Petrov S.V. Obshchaya xirurgiya: uchebnik. SPb.: Lan'. 1999. S.325–339 (in Russian)].
- Адамян Л.В., Блинова М.А., Сашин Б.Е. Современные концепции хирургического лечения опущения и выпадения женских половых органов. Материалы международного Конгресса «Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней». М. 2000. С.622–635 [Adamyan L.V., Blinova M.A., Sashin B.E. Sovremennyye koncepcii xirurgicheskogo lecheniya opushheniya i vy'padeniya zhenskix polovyx organov. Materialy' mezhdunarodnogo Kongressa «E'ndoskopiya v diagnostike, lechenii i monitoringe zhenskix boleznej». M. 2000. S.622–635 (in Russian)].
- Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Хирургическое лечение опущения и выпадения влагалища и матки. Оперативная гинекология — хирургические энергии. М. 2000. С.741–760 [Kulakov V.I., Adamyan L.V., My'nbaev O.A. Xirurgicheskoe lechenie opushheniya i vy'padeniya vlagalishha i matki. Operativnaya ginekologiya — xirurgicheskie e'nergii. M. 2000. S.741–760 (in Russian)].
- Hendrix SL, Clark A, Nygaard I et al. Pelvic organ prolapsed in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity // Am J Obstet Gynecol. 2002. Vol. 186. P.1160–1166.
- Малхасян В.А., Абрамян К.Н. Эпидемиология, патогенез и факторы риска пролапса гениталий у женщин: обзор зарубежной литературы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2011. № 1. С.9–13 [Malhasjan V.A., Abramjan K.N. Jepidemiologija, patogenez i faktory riska prolapsa genitalij u zhenshhin: obzor zarubezhnoj literatury // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2011. № 1. S.9–13 (in Russian)].
- Hilton P., Cromwell D.A. The risk of vesicovaginal and urethrovaginal fistula after hysterectomy performed in the English National Health Service—a retrospective cohort study examining patterns of care between 2000 and 2008 // BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012. Vol. 119(12). P.1447–1454.
- Alert J, Jimenez J, Beldarraín L, Montalvo J, Roca C. Complications from irradiation of carcinoma of the uterine cervix // Acta Radiol Oncol. 1980. Vol. 19(1). P.13–15.
- Ahamad A, Jhingran A. New radiation techniques in gynecological cancer // Int J Gynecol Cancer. 2004. Vol. 14(4). P.569–579.
- Wong F.C., Tung S.Y., Leung T.W. et al. Treatment results of high-dose-rate remote afterloading brachytherapy for cervical cancer and retrospective comparison of two regimens // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003. Vol. 55(5). P.1254–1264.
- Ruchi Gaur, OP Singh, Milind Kumar, et al. Comparison of Low- and High-dose Rate Brachytherapy in Carcinoma Cervix: Results From a Randomized Study // Indian Journal of Clinical Practice. 2012. Vol. 23(4). P.123–128.
- Столярова И.В., Титова В.А., Крейнина Ю.М. Современные технологии в диагностике и лечении рака эндометрия. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH Co. and KG. Saarbrücken. 2012 [Stolyarova I.V., Titova V.A., Krejnina Yu.M. Sovremennyye tekhnologii v diagnostike i lechenii raka ehndometriya. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH Co. and KG. Saarbrücken. (in Russian)].
- Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С.194–199 [Stolyarova I.V., Titova V.A., Krejnina Yu.M. Sovremennyye tekhnologii v diagnostike i lechenii raka e'ndometriya. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH Co. and KG. Saarbrücken. 2012 (in Russian)].
- Wu J.M., Matthews C.A., Conover M.M. et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery // Obstet Gynecol. 2014. Vol. 123 (6). P.1201–1206.
- Forsberg J.G. A morphologist approach to the vagine-age-related changes and estrogen sensitivity // Maturitas. 1995. Vol. 22. Suppl. 22. P.7–15.
- Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М. 2006. С.194–210.
- Кулаков В.И., Прилепская В.Н. и др. Лечение урогенитальных нарушений у женщин в постменопаузе // Акуш. и гин. 1997. №2. С.11–14 [Kulakov V.I., Prilepskaya V.N. i dr. Lechenie urogenital'ny'x narushenij u zhenshhin v postmenopauze. // Akush. i gin. 1997. №2. S.11–14 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Концепция ускоренного восстановления после операций в онкогинекологии

Профессор Ю. Э. Доброхотова¹, профессор М. Д. Тер-Ованесов², профессор Е. И. Боровкова¹, к. м. н. М. Ю. Кукош², Т. А. Железкова¹

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Концепция ускоренного восстановления после операции (*Enhanced recovery after surgery — ERAS*) в хирургии предполагает рациональную предоперационную подготовку, снижение хирургического стресса, уменьшение количества послеоперационных осложнений, что в итоге приводит к сокращению пребывания пациентов в стационаре и снижению стоимости лечения. Базисный протокол ERAS состоит из 21 пункта и включает информирование пациента, полноценное предоперационное обследование, оптимизацию объемов инфузионной терапии, отказ от предоперационного голодания и механической подготовки кишечника, применение мультимодальной анальгезии, профилактику тошноты и рвоты, рациональную антибиотико- и тромبوпрофилактику, персонафицированный подход к использованию дренажей и зондов, профилактику интраоперационной гипотермии, а также раннюю активизацию пациентов и своевременную выписку из стационара. В настоящее время опубликованы результаты нескольких проспективных рандомизированных исследований, убедительно доказавших эффективность применения методики ускоренного восстановления в онкогинекологии. **Ключевые слова:** онкогинекология, операция, ERAS, fast-track surgery, ускоренная реабилитация после операции, нутритивная и периоперационная поддержка.

Для цитирования: Доброхотова Ю. Э., Тер-Ованесов М. Д., Боровкова Е. И. и др. Концепция ускоренного восстановления после операций в онкогинекологии // PMJ. 2018. № 5(1). С. 45–50.

ABSTRACT

The concept of enhanced recovery after surgery in gynecological oncology

Dobrokhotova Yu. E.¹, Ter-Ovanesov M. D.², Borovkova E. I.¹, Kukosh M. Yu.², Zhelezkova T. A.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The proven and widely recognized advantage of using the concept of Enhanced recovery after surgery (ERAS) is an enhanced postoperative recovery of patients due to the rational preoperative preparation, reducing surgical stress and the number of postoperative complications, which in total reduces the length of hospital stay and treatment costs. Currently, the results of several prospective randomized trials have convincingly proven the effectiveness of the ERAS in gynecological oncology. The basic ERAS protocol consists of 21 items and includes measures aimed at informing the patient, a full preoperative examination, elimination of pre-operative fasting, optimization of the volume of infusional therapy, absence of mechanical preparation of bowels, use of multimodal analgesia, prevention of nausea and vomiting, rational antibiotic- and thromboprophylaxis, a personalized approach to the use of drains and probes, prevention of intraoperative hypothermia, as well as early activation of patients and their fast discharge from the hospital.

Key words: gynecological oncology, surgery, ERAS, fast-track surgery, enhanced postoperative rehabilitation, nutritional and perioperative support.

For citation: Dobrokhotova Yu. E., Ter-Ovanesov M. D., Borovkova E. I. et al. The concept of enhanced recovery after surgery in gynecological oncology // RMJ. 2018. № 5(1). P. 45–50.

ВВЕДЕНИЕ

Ускоренное восстановление после операции (*Enhanced recovery after surgery — ERAS*), или ускоренная хирургия (*fast-track surgery*), предусматривает комплекс мер до- и послеоперационного периода, направленных на ускорение реабилитации пациентов и уменьшение сроков госпитализации после плановых хирургических вмешательств [1, 2]. Концепция ERAS подразумевает использование совокупности эффективных методов для ускорения процессов послеоперационного восстановления.

Термин «fast-track surgery» впервые был предложен в конце 1990-х годов датским патофизиологом Henrik

Kehlet. Его исследования показали, что ключевым фактором развития послеоперационных осложнений является нарушение физиологических процессов, опосредованных метаболическими изменениями, вызванными хирургической травмой и связанными с активацией ряда каскадных систем (цитокины, система комплемента, метаболиты арахидоновой кислоты, оксид азота, свободные радикалы) [1].

Реализация мультимодального протокола ведения пациентов на этапе подготовки к операции и в послеоперационном периоде в значительной степени позволяет снизить выраженность операционного стресса, поддержать

Таблица 1. Компоненты программы ускоренного восстановления после операции

Компоненты программы	Рекомендации	Уровень доказательности
Информирование, обучение и консультирование пациента до и после операции	Рекомендуется регулярно проводить специальное предоперационное консультирование	Низкий
Предоперационные рекомендации	Курение и употребление спиртных напитков должно быть прекращено за 4 нед. до назначенной операции. Анемия должна быть выявлена и скорректирована перед операцией	Курение: высокий. Алкоголь: умеренный. Анемия: высокий
Предоперационная механическая очистка кишечника	Процедура не должна использоваться в гинекологической/онкологической хирургии даже для пациентов с запланированной кишечной резекцией	Умеренный
Предоперационное голодание и углеводная терапия	Должен быть разрешен прием жидкости не позднее чем за 2 ч и твердой пищи за 6 ч до анестезии. Пероральные углеводные нагрузки уменьшают послеоперационную инсулинорезистентность и улучшают предоперационное самочувствие	Пища/жидкости: высокий. Углеводная нагрузка: умеренный
Послеоперационный контроль уровня глюкозы в крови	Поддержание уровня глюкозы в крови <180–200 мг/дл повышает выживаемость. При гипергликемии рекомендуется проведение инсулинотерапии	Высокий
До- и послеоперационное питание	Рекомендуется начинать пероральное кормление в течение первых 24 ч после гинекологической/онкологической операции	Умеренный
Премедикация	Следует избегать регулярного введения успокоительных средств перед операцией, чтобы ускорить послеоперационное восстановление	Низкий
Профилактика тромбозмболии	Пациенты с риском венозной тромбозмболии должны проходить профилактику препаратами низкомолекулярного гепарина. Расширенную профилактику (28 дней) следует назначать пациентам после лапаротомии при злокачественных новообразованиях. Менопаузальная гормонотерапия (МГТ) является фактором риска тромботических осложнений, использование препаратов следует прекратить накануне операции. Рекомендуется отмена комбинированных оральных контрацептивов до операции. В послеоперационном периоде необходимо носить облегчающие компрессионные чулки с поддержкой прерывистого пневматического сжатия	Гепарин: высокий. МГТ: низкий. Контрацепция: низкий
Антибактериальная профилактика и антисептическая обработка кожи	Введение антибиотиков целесообразно за 60 мин до начала операции. Рекомендуется повторное введение в случае длительной операции или большого объема кровопотери. Следует увеличить дозу для пациентов с ожирением. Стрижка волос предпочтительна, если удаление волос необходимо. Спиртовой раствор хлоргексидина эффективнее водного раствора повидон-йода для обработки кожи	Антибиотики: высокий. Стрижка волос: высокий. Хлоргексидин: высокий
Стандартный протокол индукции анестезии	Для обеспечения быстрого пробуждения следует использовать анестезирующие средства короткого действия. Добавление регионарной анестезии к общей анестезии уменьшает выраженность тошноты и рвоты и обеспечивает быстрое пробуждение. Вентиляция легких с использованием дыхательных объемов 5–7 мл/кг с PEEP 4–6 см H ₂ O уменьшает частоту послеоперационных дыхательных осложнений	Анестетики: низкий. Вентиляция: умеренный
Предотвращение послеоперационной тошноты и рвоты	Должна проводиться профилактика с использованием мультимодального подхода	Умеренный
Минимально инвазивная хирургия	Является предпочтительным методом проведения операций	Заболееваемость: низкий. Восстановление: высокий
Назогастральная интубация	Назогастральные трубки, введенные во время операции, должны быть удалены до прекращения действия анестезии	Высокий
Интраоперационная гипотермия	Необходимо постоянно поддерживать нормотермию	Высокий
Принципы инфузионной терапии	Следует избегать как недостаточных, так и чрезмерных объемов инфузионной терапии. Внутривенное введение растворов должно быть прекращено в течение 24 ч после операции. Сбалансированные кристаллоидные растворы предпочтительнее 0,9% раствора NaCl	Инфузионная терапия: высокий. Мониторинг: умеренный
Перитонеальный дренаж	Не рекомендуется устанавливать перитонеальный дренаж при проведении гинекологических/онкологических операций, в т. ч. при лимфаденэктомии и операциях на кишечнике	Умеренный
Мочевой катетер	Не рекомендуется продолжительное использование мочевого катетера в послеоперационном периоде	Низкий
Профилактика послеоперационного пареза кишечника	Применять слабительные средства и жевательную резинку для восстановления работы кишечника	Слабительные средства: низкий. Жевательная резинка: умеренный
Ранняя мобилизация	Начинать мобилизацию пациентов в течение первых 24 ч после операции	Низкий

стабильное состояние пациента, способствует его ранней мобилизации в послеоперационном периоде и в конечном счете приводит к снижению финансовых затрат [3, 4].

Первоначально рекомендации ERAS были разработаны для операций на органах желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей [2]. Учитывая их доказанные преимущества как для пациентов, так и для системы здравоохранения, в настоящее время внедряются протоколы для реконструктивной, торакальной, гепатобилиарной, ортопедической хирургии и онкогинекологии [5, 6]. Все рекомендации, содержащиеся в протоколах, основаны на высоком, умеренном, низком и очень низком уровне доказательности, а также на балансе между желательными и нежелательными эффектами. Компоненты программы ERAS представлены в таблице 1 [1, 2].

Компоненты протокола ERAS

Информирование, обучение и консультирование пациентов

Предоперационное консультирование позволяет в доступной форме разъяснить пациентам планируемый объем хирургического вмешательства и методов обезболивания, помогает уменьшить чувство тревоги, усталости, боли и ускорить период восстановления [1].

Пациент и его родственники должны встретиться со всеми участниками врачебной команды, включая хирурга, анестезиолога и медсестру. Исследования показали, что женщины со злокачественными заболеваниями предпочитают быть хорошо информированными, а поддержка медсестры во время сообщения диагноза снижает уровень стресса на срок до 6 мес. [7].

Предоперационное обследование

Выполнение предоперационного обследования в полном объеме – залог эффективности лечения. Например, наличие у пациентов анемии ассоциировано с более высокими показателями послеоперационной заболеваемости и смертности, в связи с чем кроме своевременной диагностики необходима максимально эффективная коррекция на этапе подготовки к операции [8, 9]. Применение эритроцитина и переливание компонентов крови до операции не рекомендуется, т.к. ассоциировано с менее благоприятным прогнозом для пациентов с онкологическими заболеваниями. По данным Кокрановской базы показано увеличение частоты рецидивов опухолевого процесса после предоперационной гемотрансфузии [10].

Большое значение имеет выявление не диагностированных ранее нарушений углеводного обмена. В докладе Американского общества анестезиологов (2012) отмечалось, что до 40% пациентов хирургического профиля имеют аномальный уровень глюкозы и 13% – сахарный диабет. Примерно 40% случаев гипергликемических состояний не диагностируются перед операцией, что значительно ухудшает прогноз и увеличивает частоту развития послеоперационных осложнений [11].

Гипергликемия свыше 180–200 мг/дл ассоциирована с увеличением сроков госпитализации и показателей смертности. Метаанализ 5 рандомизированных исследований доказал, что дооперационное назначение инсулинотерапии и достижение гликемии в пределах 140–200 мг/дл позволяют значительно снизить послеоперационную заболеваемость и смертность [12].

Курение ассоциировано с высоким риском развития послеоперационных осложнений. Негативные эффекты никотина устраняются в течение 4-х недель после прекращения курения [13].

Злоупотребление спиртными напитками приводит к развитию хронических необратимых процессов в печени, поджелудочной железе и нервной системе. В предоперационном периоде негативное воздействие алкоголя на работу сердца, свертываемость крови, иммунную систему и стрессовую устойчивость приводит к увеличению общей заболеваемости. Отказ от употребления алкоголя в течение как минимум 4-х недель до операции уменьшает риск развития послеоперационных осложнений, однако значительно не влияет на показатели смертности на операционном столе и продолжительность пребывания в стационаре [14].

Предоперационное голодание

На фоне голодания активируется гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система и значительно возрастает продукция кортизола, приводящая к стойкой периферической инсулинорезистентности. Предоперационная механическая подготовка кишечника и голодание усиливают инсулинорезистентность, повышают риск развития послеоперационных осложнений и удлиняют сроки нахождения в стационаре [15]. Отказ от предоперационной подготовки кишечника, назначение углеводной нагрузки и стимуляция функции кишечника за счет рано начатого перорального питания позволяют нивелировать данные риски [1]. На основании ряда крупных исследований показано, что питье простой воды за 2 часа до операции не приводит к переполнению желудка, не влияет на показатели pH желудочного сока и, следовательно, не повышает вероятность развития осложнений. Таким образом, можно пить воду за 2 часа и есть твердую пищу за 6 часов до проведения анестезии [16].

Предоперационная подготовка кишечника

Механическое очищение кишечника сопровождается стрессом и приводит к обезвоживанию организма, в то время как доказательств ее пользы недостаточно. В систематическом обзоре 18 рандомизированных клинических исследований (5805 пациентов) обнаружено, что частота инфекционных осложнений и несостоятельности анастомозов у пациентов с подготовленным кишечником достоверно не отличается от таковой у пациентов без предварительной подготовки (9,6 и 4,4%, и 8,5 и 4,5% соответственно) [17]. Также не доказано, что предоперационное очищение кишечника улучшает интраоперационную визуализацию и облегчает выполнение манипуляций на органах малого таза [18, 19].

Профилактика тромбозов

Венозная тромбозная эмболия (ВТЭ) является наиболее частым осложнением у пациенток с онкологическими заболеваниями. Ее частота составляет 8% при раке эндометрия и 38% при раке яичников [20]. Анализ результатов исследования «Миллион женщин» показал, что риск ВТЭ через 12 нед. после операции составляет 1 к 85 в онкогинекологии и 1 к 365 в гинекологии. Риск развития ВТЭ у пациенток, перенесших онкологические операции, повышен в 90 раз в первые 6 нед. после операции [21].

Профилактика ВТЭ наиболее эффективна при ее начале до операции и при сочетании медикаментозных и механических методов [22].

В ретроспективном рандомизированном исследовании J.M. Whitworth et al. показали достоверное снижение частоты тромбоза глубоких вен (8% против 1,9%; $p=0,04$) и летальности, связанной с тромбоэмболией (0 против 2%; $p<0,001$) в группе пациенток с предоперационным введением антикоагулянтов [23].

Использование компрессионного трикотажа снижает вероятность развития ВТЭ в течение первых 5 дней после операции [24]. Эффективность его использования эквивалентна эффективности гепарина и только увеличивается при их сочетанном применении в онкогинекологии [24].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является относительным фактором риска развития послеоперационных тромботических осложнений. Кокрановский обзор, посвященный безопасности долгосрочной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе, показал повышенный риск тромбоэмболии как на фоне комбинированной МГТ, так и при монотерапии эстрогенами [25]. В Великобритании Национальный институт здоровья и клинического мастерства (NICE) и Королевский колледж акушеров-гинекологов рекомендуют пациенткам прекратить использование МГТ за 4 нед. до операции [26]. Переход от перорального к трансдермальному способу введения эстрогенов снижает риск тромбоэмболии.

Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) является фактором риска развития тромботических осложнений за счет прогестерона, входящего в их состав. Прием КОК следует отменить за 4–5 нед. до планируемой операции и использовать альтернативные методы контрацепции [26].

Противомикробная профилактика и подготовка кожи

Экстирпация матки с придатками относится ко II классу хирургических операций, т.е. к условно-чистой операции. Источником послеоперационных инфекционных осложнений может быть микрофлора кожи, влагалища и кишечника. В связи с этим для профилактики рекомендуется применение антибиотиков широкого спектра действия. Препаратами первой линии являются цефалоспорины с учетом их широкого спектра действия, стоимости и низкого аллергенного потенциала [27]. Амоксициллин и клавулановая кислота по эффективности эквивалентны цефазолину и могут применяться с профилактической целью [28]. Внутривенное введение антибиотиков целесообразно проводить за 1 час до начала операции [29].

Доза препарата должна быть увеличена для пациентов с ожирением (индекс массы тела >35 кг/м² или вес >100 кг) [30]. В случае кровопотери более 1500 мл или длительного операционного вмешательства проводится повторное введение антибиотиков через 1–2 периода их полувыведения (3 часа для цефазолина, период полураспада 1,8 часа). Лапароскопическая гистерэктомия не требует проведения антибактериальной профилактики [30].

Подготовка кожи перед операцией традиционно включает туалет затрагиваемой области, удаление волос и проведение локальной антисептической обработки. Антисептическая обработка кожи хлоргексидином или 70% изопропиловым спиртом ассоциирована с 40% снижением риска инфекционных осложнений по сравнению с водным раствором 10% повидон-йода [31].

Стрижка волос в операционной непосредственно перед операцией связана с более низкими показателями

частоты послеоперационных инфекционных осложнений, чем бритье [32].

Премедикация

Премедикация широко распространена и эффективна для снижения эмоционального напряжения и стресса у пациенток. Однако следует избегать введения седативных средств длительного действия в течение 12 часов после хирургического вмешательства из-за замедления темпов послеоперационного восстановления [33].

Стандартный протокол индукции анестезии

Для обеспечения быстрого пробуждения анестезия должна поддерживаться агентами короткого действия, такими как севофлуран, десфлуран или пропофол. Сочетание с короткодействующими опиоидными анальгетиками (ремифентанил) может обеспечить быстрое восстановление. Внутривенная анестезия, основанная на пропофоле, более предпочтительна ввиду меньшего количества побочных эффектов после операции [34].

Послеоперационная аналгезия

Болевой синдром, возникающий в послеоперационном периоде, является распространенным и ожидаемым состоянием. Неконтролируемая послеоперационная боль может носить психосоматический характер, быть проявлением интра- и послеоперационных осложнений и служит значительным фактором риска развития хронических болей [35].

Нестероидные противовоспалительные препараты эффективны для купирования боли как в виде монотерапии, так и в сочетании с ацетаминофеном [36].

В качестве обезболивающего средства в абдоминальной хирургии широкое распространение получила торакальная эпидуральная аналгезия (ТЭА), благодаря большей эффективности по сравнению с внутривенным обезболиванием [1]. ТЭА не только купирует боль в течение 72 часов, но и сокращает срок заживления ран и ускоряет восстановление перистальтики кишечника [37]. Эффективность ТЭА доказана как в гинекологии, так и в онкогинекологии.

Альтернативой ТЭА служит спинальная анестезия – интратекальное введение низких доз морфина (ИВМ). При единичной инъекции этот метод имеет ряд преимуществ перед ТЭА: сокращение периода иммобилизации, раннее удаление мочевого катетера и сокращение срока госпитализации. По сравнению с общей анестезией ИВМ значительно снижает интенсивность боли и потребность в морфине [38]. Продолжительность обезболивания при спинальной анестезии составляет примерно 48 часов. Кроме того, ИВМ ингибирует продукцию гормонов стресса, ускоряет послеоперационное восстановление и снижает послеоперационную сонливость и усталость [38].

Предотвращение послеоперационной тошноты и рвоты

Послеоперационная тошнота и рвота (ПТР) – это весьма распространенное явление, утяжеляющее состояние пациенток после гинекологических операций. Рвота возникает в 12–30% случаев, тошнота в 22–80% случаев [39]. Выявлено несколько основных факторов риска их развития у женщин: возраст до 50 лет, перенесенные гинекологические и лапароскопические операции, курение, ожирение, применение летучих анестетиков, длительная анестезия и послеоперационное использование опиоидов [39, 40].

Мультимодальный подход в профилактике ПТР становится стандартом медицинской помощи. Доступные в настоящее время противорвотные средства подразделяются на антагонисты 5-НТЗ и NK-1, кортикостероиды, бутироне-зин, антигистаминные препараты, антихолинергетики и фенотиазины [39]. Комбинации двух или более классов противорвотных средств способствует усилению их эффективности (например, ондансетрон, мидазолам или галоперидол, объединенный с дексаметазоном) [39, 41]. В случае развития ПТР вначале используют антагонист 5-НТЗ, поскольку он относится к единственной достаточно хорошо изученной категории противорвотных препаратов [39, 41].

Дополнительное назначение ингаляций кислородом может снизить частоту рвоты, однако не оказывает общего эффекта на развитие ПТР и поэтому больше не рекомендуется в качестве их профилактики [42].

Профилактика послеоперационного пареза кишечника

Для нормализации работы кишечника в послеоперационном периоде широко используются различные слабительные средства. В одном проспективном нерандомизированном исследовании 20 пациенткам после радикальной абдоминальной гистерэктомии назначали молочные продукты с добавлением магния и ректальные суппозитории. Это привело не только к улучшению общего самочувствия, но и к сокращению сроков госпитализации [43].

Рандомизированные исследования пациенток, перенесших гистерэктомию и резекцию толстой кишки, показали укорочение периода выздоровления после введения антагонистов периферических мю-рецепторов. До- и послеоперационное использование жевательной резинки также способствовало ускорению восстановления работы кишечника (36% против 15%) и снижению продолжительности пребывания в стационаре на 1 день [44]. Метаанализ рандомизированных исследований эффективности прокинетики (эритромицин, холецистокининоподобные препараты, цизаприд, антагонисты допамина, пропранолол, вазопрессин, лидокаин и неостигмин) не продемонстрировал желаемых результатов [44].

В онкогинекологии был проведен ряд рандомизированных исследований возможности начала раннего кормления пациенток (прием жидкости и пищи перорально в течение первых 24 часов после операции) [45, 46]. К положительным эффектам раннего кормления можно отнести ускоренное восстановление перистальтики кишечника и сокращение времени пребывания пациенток в стационаре. Рандомизированное исследование с участием пациенток с раком яичников также показало снижение риска развития осложнений при раннем начале перорального питания [45, 46].

Минимально инвазивная хирургия

В настоящее время все большее количество операций проводится путем лапароскопии или при помощи роботизированной хирургии, что привело к значительному улучшению течения послеоперационного периода. Связано это со снижением интраоперационной кровопотери, продолжительности госпитализации и с быстрым возвращением пациентов к повседневной активности [47]. Возраст, объем кровопотери, применение интраоперационных гемотрансфузий, осложнения в послеоперационном периоде увеличивают срок пребывания пациентов в стационаре [48].

В исследовании LAFA (лапароскопия и ERAS в сравнении с лапаротомией и стандартным ведением пациентов с заболеваниями кишечника) было показано, что оптимальным решением является лапароскопический доступ в сочетании с программой ERAS [49]. Более того, несколько отчетов доказали эффективность программы ERAS также и при влагалищной гистерэктомии. К преимуществам программы можно отнести более короткий период пребывания в стационаре и большую удовлетворенность пациентов [50].

Назогастральная интубация

Согласно данным крупномасштабных исследований, проведение назогастральной интубации после плановой абдоминальной хирургии увеличивает риск развития послеоперационной пневмонии (6% против 3%). Более того, назогастральная декомпрессия не снижает риска расхождения анастомозов и попадания кишечного содержимого в брюшную полость [51]. В проспективном рандомизированном исследовании, сравнивающим раннее кормление с назогастральной декомпрессией после открытой онкогинекологической операции, не было выявлено существенной разницы в частоте развития ПТР. Только у 10% пациенток из группы с ранним началом кормления потребовалось введение назогастральной трубки, а 88% их них испытывали умеренный или значительный дискомфорт. На фоне раннего начала кормления отмечалось быстрое восстановление работы кишечника, сопровождающееся уменьшением выраженности газообразования и сокращением срока госпитализации [52].

Перитонеальный дренаж

Перитонеальный дренаж традиционно устанавливается для предотвращения накопления жидкости в области проведения операции. Постановка дренажа обеспечивает эвакуацию крови и серозной жидкости, снижая риск инфекционных осложнений, а также частоту расхождения швов и анастомозов. Однако риск расхождения швов после радикальных операций в онкогинекологии варьирует от 1 до 7% и не ассоциирован с использованием или неиспользованием дренажей [52].

Предотвращение интраоперационной гипотермии

При проведении длительных хирургических вмешательств существует значительный риск гипотермии, на фоне которой меняется метаболизм лекарственных средств, увеличивается риск кровотечений, сердечно-сосудистой недостаточности и раневой инфекции [53, 54]. Послеоперационная мышечная дрожь увеличивает потребление кислорода и может усугубить болевые ощущения. Важно поддерживать нормотермию в течение всей операции [55]. Нагревание при помощи воздушного одеяла и тепловых матрасов является достаточно распространенным и эффективным способом [56]. Кроме того, все внутривенно вводимые растворы должны быть предварительно нагреты [57].

Принципы периоперационной гидратации

Основной задачей инфузионной терапии является поддержание нормоволемии [58]. Перегрузка солевыми растворами, так же как и ограничение объемов инфузионной терапии в послеоперационном периоде, является значимой причиной заболеваемости и смертности [59].

В настоящее время проведено недостаточно рандомизированных исследований, посвященных оценке объема и состава инфузионной терапии в практике гинекологической хирургии. В послеоперационном периоде инфузионную терапию обычно прекращают в течение 12–24 часов с момента начала перорального питания. Начинать прием жидкостей и пищи следует непосредственно в день операции. Доказано, что трехразовый прием высокоэнергетических белковых напитков не только безопасен, но и ускоряет возвращение пациенток к нормальной диете. Обычная их порция составляет 200–250 мл и содержит 150 кДж/100 мл углеводов и 3–6 г/100 мл белков. При наличии показаний для искусственного поддержания внутривенного объема жидкости общий объем инфузий не должен превышать 1,2 мл/кг, включая введение лекарственных средств (приблизительно 90 мл/ч для женщин весом 75 кг) [60]. Для коррекции водного баланса кристаллоидные растворы предпочтительнее 0,9% раствора NaCl из-за риска развития кумулятивного гиперхлоремического ацидоза. Олигурия до 20 см³/ч является нормальной реакцией организма на хирургическое вмешательство и не всегда требует коррекции.

МОЧЕВОЙ КАТЕТЕР

В послеоперационном периоде основной целью дренирования мочевого пузыря является контроль за количеством и качеством выделяемой мочи, однако его использование в течение 3-х дней и более повышает риск развития инфекций мочевыводящих путей [61].

Доказано, что извлечение дренажа в вечернее время предпочтительнее ввиду скорейшего восстановления самостоятельного мочеиспускания и более ранней выписки из стационара [61].

РАННЯЯ МОБИЛИЗАЦИЯ

Преимуществом ранней мобилизации является снижение риска развития застойной пневмонии, инсулинорезистентности, атрофии мышц, ВТЭ и сокращение сроков госпитализации [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение протокола ERAS позволяет не только улучшить качество оказания медицинской помощи, сократить время нахождения пациенток в стационаре, но и значительно снизить частоту развития послеоперационных осложнений и стоимость оказания медицинских услуг.

На сегодняшний день практически отсутствуют исследования эффективности применения концепции ускоренной реабилитации в онкогинекологии. Однако активное развитие персонализированной медицины, внедрение в российском здравоохранении стандартов оказания медицинской помощи и протоколов по отдельным нозологиям обуславливает актуальность дальнейшей разработки данного направления, особенно при онкологических вмешательствах.

Литература

- Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations // *World J. Surg.* 2012. Vol. 37 (2). P. 259–284.
- Greco M., Capretti G., Beretta L. et al. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *World J. Surg.* 2014. Vol. 38 (6). P. 1531–1541.
- Ljungqvist O., Jonathan E. Rhoads lecture 2011: insulin resistance and enhanced recovery after surgery // *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2012. Vol. 36 (4). P. 389–398.

- Adamina M., Kehlet H., Tomlinson G.A. et al. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery // *Surgery*. 2011. Vol. 6. P. 830.
- Nygren J., Thacker J., Carli F. et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations // *World J. Surg.* 2013. Vol. 37 (2). P. 285–305.
- Nelson G., Kalogera E., Dowdy S.C. Enhanced recovery pathways in gynecologic oncology // *Gynecol. Oncol.* 2014. Vol. 135 (3). P. 586–594.
- Stewart D.E., Wong F., Cheung A.M. et al. Information needs and decisional preferences among women with ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2000. Vol. 77 (3). P. 357–361.
- NHS Blood Transfusion Committee, Patient blood management – an evidence-based approach to patient care. URL: <http://www.transfusionguidelines.org.uk/uk-transfusion-committees/national-blood-transfusion-committee/patient-blood-management> June 2014.
- Kotzé A., Harris A., Baker A. et al. British committee for standards in haematology guidelines on the identification and management of pre-operative anaemia // *Br. J. Haematol.* 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13623>.
- Tonia T., Mettler A., Robert N. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 12. CD003407.
- Apfelbaum J.L., Connis R.T., Nickinovich D.G. American Society of Anesthesiologists Task Force on preanesthesia evaluation. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on preanesthesia evaluation // *Anesthesiology*. 2012. Vol. 116 (3). P. 522–538.
- Griesdale D.E., de Souza R.J., van Dam R.M. et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data // *CMAJ*. 2009. Vol. 180 (8). P. 821–827.
- Sorensen L.T. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review // *Ann. Surg.* 2012. Vol. 255 (6). P. 1069–1079.
- Oppedal K., Møller A.M., Pedersen B., Tønnesen H. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 7. CD008343.
- Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006. Vol. 20 (3). P. 429–438.
- Smith I., Kranke P., Murat I. et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011. Vol. 28 (8). P. 556–569.
- Toneva G.D., Deierhoj R.J., Morris M. et al. Oral antibiotic bowel preparation reduces length of stay and readmissions after colorectal surgery // *J. Am. Coll. Surg.* 2013. Vol. 216. P. 756–762.
- Kantartzis K.L., Shepherd J.P. The use of mechanical bowel preparation in laparoscopic gynecologic surgery: a decision analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.017>
- Ryan N.A., Ng V.S., Sangi-Hagheykar H., Guan X. Evaluating mechanical bowel preparation prior to total laparoscopic hysterectomy // *JSLs*. 2015. Vol. 19 (3). doi: <http://dx.doi.org/10.4293/JSLs.2015.00035> (pii: e2015.00035).
- Matsuo K., Yessaian A.A., Lin Y.G. et al. Predictive model of venous thromboembolism in endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 128 (3). P. 544–551.
- Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M. et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. Vol. 141 (Suppl. 2). e227S–e277S.
- Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline update // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31 (17). P. 2189–2204.
- Whitworth J.M., Schneider K.E., Frederick P.J. et al. Double prophylaxis for deep venous thrombosis in patients with gynecologic oncology who are undergoing laparotomy: does preoperative anticoagulation matter? // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011. Vol. 21 (6). P. 1131–1134.
- Einstein M.H., Kushner D.M., Connor J.P. et al. A protocol of dual prophylaxis for venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer patients // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112 (5). P. 1091–1097.
- Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 7. CD004143.
- NICE, Clinical Guideline 92. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. 2010. www.nice.org.uk/cg
- Bulletins-Gynecology, A.C.O.P., ACOG Practice Bulletin No. 104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures // *Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 113 (5). P. 1180–1189.
- Gadducci A., Cosio S., Spirito N., Genazzani A.R. The perioperative management of patients with gynaecological cancer undergoing major surgery: a debated clinical challenge // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010. Vol. 73 (2). P. 126–140.
- Hawn M.T., Richman J.S., Vick C.C. et al. Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection // *JAMA Surg.* 2013. Vol. 148 (7). P. 649–657.
- Morrill M.Y., Schimpf M.O., Abed H. et al. Antibiotic prophylaxis for selected gynecologic surgeries // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2013. Vol. 120 (1). P. 10–15.
- Webster J., Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 9. CD004985.
- Tanner J., Norrie P., Melen K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 11. CD004122.
- Walker K.J., Smith A.F. Premedication for anxiety in adult day surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 4. CD 002192.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Тревога в практике гинеколога. Взгляд психиатра

Д.м.н. А.В. Васильева

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются основные группы тревожных расстройств, наиболее часто встречающиеся в повседневной практике врача-гинеколога. Современные исследования указывают на имеющуюся связь между половыми гормонами и системами эмоциональной регуляции головного мозга. Определены основные группы гинекологической патологии (предменструальный синдром, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, климактерический период, онкогинекология), сопровождающиеся аффективными и психовегетативными нарушениями, требующими назначения психофармакотерапии в комплексном лечении. Рассмотрены основные проблемы дифференциальной диагностики при наличии общих звеньев патогенеза гинекологических и психических нарушений. Представлены возможности терапии тревожных расстройств врачом-гинекологом. Подробно описаны механизмы действия транквилизаторов, а также стратегии выбора препаратов для лечения тревожных и психовегетативных нарушений. Показано, что препаратом выбора может быть тофизопам (Грандаксин), который отличается от традиционных бензодиазепинов и обладает рядом уникальных свойств, а именно: не вызывает зависимости, не обладает миорелаксирующим действием, т. е. может назначаться пациенткам в амбулаторной практике, в т. ч. в ситуациях, требующих концентрации внимания и принятия правильных решений.

Ключевые слова: тревожные расстройства, страх прогрессирования заболевания, синдром предменструального напряжения, климактерический синдром, менопауза, транквилизаторы.

Для цитирования: Васильева А.В. Тревога в практике гинеколога. Взгляд психиатра // PMJ. 2018. № 5(1). С. 51–55.

ABSTRACT

Anxiety in the practice of a gynecologist. A psychiatrist's view
Vasileva A.V.

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg
North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

The article considers the main groups of anxiety disorders, which are most commonly met in the everyday practice of a gynecologist. Current studies indicate that there is a relationship between sex hormones and the systems of emotional brain regulation. The article determines the main groups of gynecological pathology (premenstrual syndrome, pregnancy, assisted reproductive technologies, climacteric period, oncogynecology), accompanied by affective and psycho-vegetative disorders, requiring complex treatment and appointment of psychopharmacotherapy. The main problems of differential diagnosis are identified taking into account the common links in the pathogenesis of gynecological and mental disorders. The possibilities of treating the anxiety disorders by a gynecologist are presented. The mechanisms of the action of tranquilizers and the strategy of choosing drugs for the treatment of anxious and psycho-vegetative disorders are described in detail. It is shown that tofisopam (Grandaxin) can be used as the drug of choice: it differs from traditional benzodiazepines and has a number of unique properties, namely, it does not have the risk of the drug-dependence formation and myorelaxation effect, that is, it can be administered to patients in outpatient practice and in situations requiring concentration of attention and making the right decisions.

Key words: anxiety disorders, illness anxiety disorder, premenstrual tension syndrome, climacteric syndrome, menopause, tranquilizers.

For citation: Vasileva A.V. Anxiety in the practice of a gynecologist. A psychiatrist's view // RMJ. 2018. № 5(1). P. 51–55.

ВВЕДЕНИЕ

Тревожные расстройства относятся к наиболее распространенным психическим нарушениям, манифестирующим чаще всего в период раннего взрослого возраста, в целом 30–40% населения на протяжении жизни переносят то или иное тревожное состояние. При этом известно, что женщины страдают в 2 раза чаще, чем мужчины, чаще имеют коморбидные психические расстройства и более тяжело переживают бремя заболевания [1]. Современные исследования указывают на имеющуюся связь между половыми гормонами и системами эмоциональной регуляции головного мозга. Так, циклические изменения концен-

трации эстрогенов на протяжении жизни женщины оказывают прямое влияние на функционирование моноаминовых систем, в первую очередь серотонина, а также норадреналина и дофамина за счет широкой представленности рецепторов к эстрогену в различных структурах головного мозга, включая миндалину, гиппокамп и гипоталамус — основные центры эмоциональной и вегетативной регуляции.

Прогестерон способен подавлять активность ГАМК-ергических нейронов (гамма-аминомасляная кислота — это основной тормозный медиатор центральной нервной системы), а его метаболит аллопрегналон выполняет функцию положительного аллостерического

модулятора типа А ГАМК-рецепторов. В ряде работ было показано, что при снижении концентрации прогестерона в головном мозге усиливается тревога, что вносит свой вклад в развитие психоэмоциональных нарушений в перименопаузальном периоде и при синдроме предменструального напряжения [2]. Еще в древности врачи интуитивно догадывались о существующих нейрогуморальных связях, не случайно одна из наиболее распространенных форм невротических расстройств — истерический невроз — получила свое название от болезни, описанной Гиппократом, который назвал ее «истерия» (от др.-греч. ἰστέρα — «матка»). Он считал, что эмоциональные и психовегетативные нарушения развиваются у женщин из-за «блуждания» матки по организму и сдавливания различных органов, что вызывает многообразие труднообъяснимых, изменчивых симптомов. Современное понимание истерических невротических состояний делает акцент прежде всего на их психогенном происхождении, учитывая ряд биологических конституциональных факторов. Истерическое невротическое расстройство — психогенное заболевание, проявляющееся полиморфизмом симптоматики, включающее эмоциональные и функциональные моторные, вегетовисцеральные расстройства, которые носят болезненно-адаптивный характер и обусловлены ранее сформированным стереотипом поведения. В основе нарушений находится стойкое внутреннее противоречие между потребностью во внимании и признании со стороны окружающих и неадекватной оценкой собственных возможностей и условий реальности, а также между желанием независимости и страхом ответственности, между собственными потребностями и требованиями социума, развитие симптоматики приводит к достижению временного компромисса.

В повседневной практике врачи-гинекологи довольно часто наблюдают такой феномен у пациенток: особую значимость репродуктивной системы для самооценки, противоречивое отношение к материнству, выраженный инфантилизм и эгоцентричность, стремление делегировать ответственность близким. В комплексном лечении таких больных целесообразно участие психотерапевта [3]. Наличие истерических черт в личности в преморбиде играет свою роль в развитии психосоматических заболеваний в гинекологии, к примеру синдрома хронической тазовой боли [4, 5].

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА И СИНДРОМ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ

Специфическим психосоматическим расстройством, требующим междисциплинарного понимания, безусловно является синдром предменструального напряжения (предменструальный синдром — ПМС). Возникая в лютеиновой фазе менструального цикла, он, как правило, спонтанно разрешается с наступлением менструаций. Его клиническая картина в равной степени представлена психоэмоциональными, соматовегетативными и эндокринно-обменными проявлениями. Выделяют четыре основные формы ПМС в зависимости от доминирования тех или иных симптомов: эмоционально-аффективную с преобладанием дисфории, плаксивости, субдепрессивного настроения; отечную, характеризующуюся лицевыми отеками, нагрубанием и болезненностью молочных желез, вздутием живота; цефалгическую с мигренозными или головными болями напряжения; кризовую форму, когда на первый план выступают симпатоадреналовые кризы по типу панических

атак. Однако в клинической практике часто встречаются комбинированные формы. Предменструальное напряжение может развиваться как на фоне хронического гинекологического заболевания, так и без него [6].

Единой теории патогенеза данного симптомокомплекса не существует, однако известно о вкладе нейротрансмиттерных нарушений, что определяет целесообразность назначения психофармакотерапии, прежде всего препаратов быстрого действия, влияющих на аффективную сферу и имеющих вегетотропный эффект. В последнее время появилось довольно много исследований, подтверждающих высокую коморбидность ПМС с тревожными, аффективными расстройствами и патологией зрелой личности. Дополнительной сложностью в дифференциальной диагностике является то, что практически все расстройства аффективного спектра могут обостряться перед наступлением менструации. В разграничении этих состояний важно учитывать алгоритмы диагностики тревожных расстройств. В сложных случаях, особенно при наличии в анамнезе биполярного расстройства, необходима дополнительная консультация психиатра для определения тактики ведения больной [7, 8].

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Состоянием, наиболее часто сопровождающимся тревожными расстройствами, является беременность. Этот особенный, очень значимый в жизни каждой женщины период наполнен тревожными переживаниями, которые могут усиливаться, достигая уровня клинического расстройства при тревожно-мнительном типе личности, межличностных конфликтах, осложнениях беременности. Помимо этого, развивающееся плодное яйцо воздействует на многочисленные рецепторы матки, что приводит к изменениям в нервной системе матери. В случае стрессовых или психотравмирующих воздействий, помимо гестационной доминанты, обусловленной потребностями плода, могут легко формироваться другие очаги устойчивого возбуждения, которые негативно влияют на течение беременности. Типичными являются умеренные нарушения тонуса вегетативной нервной системы — головокружения, сонливость, заторможенность. Эти проявления еще более усиливаются при осложненной беременности, особенно при гестозе, когда присоединяются раздражительность, внутреннее напряжение, тревога, нарушения сна, сниженное настроение. В клинической практике важными являются своевременная диагностика тревожных расстройств, в особенности при отягощенном психической патологией анамнезе, и определение врачебной тактики в отношении коморбидных психических нарушений. Целесообразным может быть направление пациентки к психотерапевту, в случае сохранения или нарастания тревожной симптоматики необходимо назначить противотревожную терапию с условием ее безопасности и отсутствия тератогенного эффекта [8, 9].

Современная репродуктология достигла больших успехов. Однако до сих пор в этом вопросе недостаточно внимания уделяется психосоциальным факторам. Существующие программы психологического сопровождения пар при использовании вспомогательных репродуктивных технологий пока не вошли в широкую клиническую практику, к сожалению. Для ряда женщин, особенно уже переживших неудачную беременность, наступление новой беременности переживается не просто как долгожданное событие, но приобретает характер сверхценной идеи, вокруг которой



Грандаксин®

Таблетки 50 мг №20 и №60

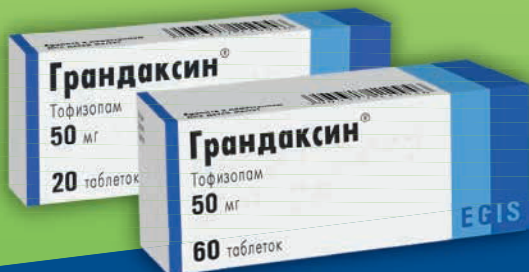
ТОФИЗОПАМ

АНКСИОЛИТИК И ВЕГЕТОКОРРЕКТОР¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ГРАНДАКСИН® (тофизопам)

Торговое название: ГРАНДАКСИН®. **Международное непатентованное название:** Тофизопам. **Лекарственная форма:** таблетки. **Состав:** 1 таблетка содержит 50 мг активного вещества – тофизопам, а также вспомогательные вещества: стеариновую кислоту 1 мг, магния стеарат 1 мг, желатин 3,5 мг, тальк 2 мг, крахмал картофельный 20,5 мг, лактозы моногидрат 92 мг, целлюлозу микрокристаллическую 10 мг. **Описание:** круглые, плоские таблетки в виде диска, белого или серовато-белого цвета, с фаской, с гравировкой "GRANDAX" на одной стороне и с риской на другой стороне, без запаха или почти без запаха. **Фармакотерапевтическая группа:** анксиолитическое средство (транквилизатор). **КОД АТХ:** N05B A23. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Фармакодинамика. Препарат из группы производных бензодиазепина (атипичное производное бензодиазепина), оказывает анксиолитический эффект, практически не сопровождающийся седативным, миорелаксирующим, противосудорожным действием. Является психоvegetативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных расстройств. Обладает умеренной стимулирующей активностью. Вследствие отсутствия миорелаксирующего эффекта препарат может применяться и у больных с миопатией и миастенией. Вследствие атипичности химической структуры, в отличие от классических бензодиазепиновых производных, Грандаксин в терапевтических дозах практически не вызывает развитие физической, психической зависимости и синдрома отмены. Грандаксин относится к дневным анксиолитикам. Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 2 часов, после чего концентрация в плазме снижается моноэкспоненциально. Тофизопам не кумулируется в организме. Метаболиты его не обладают фармакологической активностью. Выводится главным образом с мочой (60–80%) в форме конъюгатов с глюкуроновой кислотой и, в меньшей степени (около 30%), с калом. Период полувыведения составляет 6–8 часов. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями; Реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами; Расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство); Климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами); Предменструальный синдром; Кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами); Алкогольный абстинентный синдром; Миастения, миопатии, нерогенные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к активному или любому другому компоненту препарата или любым другим бензодиазепинам; Состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией; Декомпенсированная дыхательная недостаточность; I триместр беременности и период кормления грудью; Синдром остановки дыхания во сне (в анамнезе); Одновременное применение с такролимусом, сиролимусом, циклоспорином; Непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозы моногидрат). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. В отдельных случаях возможна застойная желтуха. Со стороны ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, возбуждение, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией. **Аллергические реакции:** экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд. **Опорно-двигательный аппарат:** напряжение мышц, боль в мышцах. **Дыхательная система:** угнетение дыхания. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Следует учитывать, что у пациентов с задержкой психического развития, пожилых больных, а также имеющих нарушения функции почек и/или печени, чаще, чем у других пациентов, могут наблюдаться побочные эффекты. Не рекомендуется применять тофизопам при хроническом психозе, фобии или навязчивых состояниях. В этих случаях возрастает риск суицидальных попыток и агрессивного поведения. Поэтому тофизопам не рекомендован в качестве монотерапии депрессии или депрессии, сопровождающейся тревогой. Необходима осторожность при лечении пациентов с деперсонализацией, а также органическим поражением головного мозга (например, атеросклерозом). У больных эпилепсией тофизопам может повышать порог судорожной готовности. Каждая таблетка Грандаксин® содержит 92 мг лактозы, что следует учитывать больным, страдающим непереносимостью лактозы (см. раздел Противопоказания). **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами:** Грандаксин® существенно не снижает внимание и способность концентрироваться. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки 50 мг. По 10 штук в блистере. 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению упакованы в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить препарат при температуре от 15 до 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ.** 5 лет. Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** Отпускается по рецепту.

Реклама 03_2018



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Грандаксин



Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

формируются тревожно-фобические переживания, внутреннее напряжение и соматовегетативные расстройства. В таком случае встает вопрос о назначении коротким курсом психотерапии для купирования психических нарушений, создания благоприятного эмоционального фона, успешного формирования гестационной доминанты.

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА И КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Окончание фертильного возраста имеет особое значение для женщины, определяя ее эмоциональный фон в этот период. Особенно травматично внезапное пресечение фертильности в связи с хирургическим лечением (аднексэктомией, пангистерэктомией). Как психоэмоциональный ответ на такое психотравмирующее событие могут развиваться тревожно-депрессивные расстройства различной глубины, которые в значительной степени ухудшают процесс реабилитации и снижают качество жизни. Эти состояния требуют назначения психотерапии, а в сложных случаях — комплексного лечения с участием психиатра и психотерапевта [10]. При нормальном наступлении климактерического периода, а затем менопаузы снижение выработки яичниками эстрогена и прогестерона негативно влияет на нейропластичность и работу центральной нервной системы. На этом фоне возникают психовегетативные нарушения, самые частые из них — приливы, потливость, озноб, сердцебиение, гипервентиляционный синдром, цефалгии, эмоциональная лабильность, тревога, внутреннее напряжение, беспокойство по несущественным поводам, диссомния [11, 12]. При возникновении тревожных состояний, панического расстройства дифференциальная диагностика особенно затруднена из-за большого количества перекрестных симптомов. Перестройка организма с гормональной дисрегуляцией провоцирует гипоталамическую дисфункцию и появление панических атак. У женщины может наступить экзистенциальный кризис, на основе которого развивается паническое расстройство. Манифестация соматических заболеваний, злокачественная патология в близком окружении могут стать причиной нозогенного панического расстройства в этот период [13]. Гипертоническая болезнь, в особенности ее кризисная форма с отсутствием или поздним выявлением соматических осложнений, может иметь схожие с паническим расстройством клинические проявления [14].

«Золотой стандарт» лечения климактерического синдрома — гормонозаместительная терапия подходит не всем пациенткам, часть женщин категорически отказываются принимать гормоны, в связи с чем встает вопрос об альтернативных вариантах помощи. Психотропные средства с выраженным вегетостабилизирующим эффектом в таких случаях могут рассматриваться как препараты второго ряда или как дополнительная терапия коморбидных аффективных расстройств [15].

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Самостоятельная группа тревожных расстройств связана с нозогенными реакциями пациенток на выявление гинекологического заболевания. В зависимости от субъективного переживания болезни и степени стигматизации могут развиваться тревожно-ипохондрические нарушения различной степени. В случае выявления онкогинекологической

патологии на фоне переживания угрозы жизни, утраты базового чувства безопасности и недостаточной социальной поддержки возможно развитие посттравматического стрессового расстройства [16, 17]. Если на фоне тревожного состояния, особенно его вегетосоматических проявлений в виде мышечного напряжения или изменений сердечно-сосудистой деятельности, пациентка приходит к выводу об ухудшении своего соматического статуса, то по принципу биологической обратной связи усиливаются тревожные переживания и телесные сенсации, так формируется порочный круг расстройств [18].

ЛЕЧЕНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Учитывая многообразие психоэмоциональных нарушений, встречающихся в повседневной клинической практике врача-гинеколога, важен правильный терапевтический подход. Для коррекции тревожных состояний используются различные группы специфических психотерапевтических и неспецифических препаратов, но основными считаются транквилизаторы [19]. Их название происходит от латинского глагола *tranquillo* — «успокаивать», поскольку их действие направлено против тревоги и ее вегетосоматических проявлений. Наиболее известными, ставшими «золотым стандартом» и препаратами сравнения в доказательных исследованиях являются бензодиазепиновые транквилизаторы. Механизм их действия обусловлен увеличением синаптической задержки. Активизация бензодиазепиновых рецепторов приводит к увеличению сродства ГАМК к рецепторам, открываются хлорные каналы, активный ток хлора внутрь нейрона обуславливает гиперполяризацию пресинаптического и постсинаптического нейронов, формируя их устойчивость к возбуждению. Бензодиазепины потенцируют тормозное действие ГАМКергических вставочных нейронов на возбуждающие нейроны амигдаларного комплекса (ответающего за формирование тревожного ответа) и препятствуют выбросу глутамата [20]. Таким образом развивается широкий круг седативной активности бензодиазепинов в виде редукции психоэмоционального напряжения, миорелаксации, антиконвульсивного и спазмолитического эффекта, вегетостабилизации, снижения концентрации внимания и общей седации. На сегодняшний день выделяют три основные группы бензодиазепиновых рецепторов, транквилизаторы отличаются по своей селективности и механизму воздействия на них, что определяет их клинический эффект, вероятность развития зависимости и синдрома отмены. Классические бензодиазепины (феназепам, диазепам, клоназепам, альпразолам), оказывающие выраженный противотревожный эффект, из-за риска формирования зависимости, выраженного седативного и миорелаксирующего действия и синдрома рикошета при быстрой отмене могут назначаться лишь в ряде случаев, с использованием специального рецептурного бланка.

В комплексном лечении гинекологических пациенток противотревожным препаратом выбора может быть атипичный бензодиазепиновый транквилизатор тофизопам (Грандаксин). Его действие на ГАМК и активация бензодиазепиновых рецепторов, локализующихся в ретикулярной формации ствола и вставочных нейронах в боковых рогах спинного мозга, подавляют возбудимость подкорковых структур центров вегетативной и эмоциональной регуляции (лимбической системы, таламуса, гипоталамуса),

а также полисинаптические спинальные рефлексy. Противотревожное действие (достигается воздействием на амигдаллярный комплекс лимбической системы) и дополнительное тормозное действие (достигается воздействием на ретикулярную формацию и неспецифические ядра таламуса головного мозга) проявляется уменьшением психоэмоционального напряжения, обеспокоенности своим состоянием, снижением интероцептивной бдительности.

Тофизопам отличается от традиционных бензодиазепинов иной локализацией нитрогенной группы, он не вызывает зависимости, и с этим связано отсутствие взаимопотенцирующего действия с алкоголем. За счет селективности действия он не вызывает миорелаксации, которая переживается пациентками как состояние вялости, не влияет на когнитивные функции и может назначаться в амбулаторной практике, в т. ч. в ситуациях, требующих концентрации внимания и принятия правильных решений. Кроме того, он положительно влияет на коронарный кровоток и не вызывает кардиотоксического эффекта [21–24].

Тофизопам можно назначать коротким курсом на несколько дней в суточной дозировке 100–200 мг, разделенной на 2 приема, перед предстоящими диагностическими или лечебными оперативными вмешательствами, на период ожидания результатов анализов или проведения дифференциальной диагностики, когда подтверждение диагноза может существенно повлиять на качество или продолжительность жизни пациентки. При вынужденном прерывании долгожданной беременности по медицинским показаниям тофизопам назначается для уменьшения психотравмирующего переживания, а также как средство профилактики последующих реактивных психических состояний. В репродуктологии, когда переживания по поводу зачатия приобретают навязчивый сверхценный характер, применение тофизопама в подготовительном периоде поможет снизить внутреннее напряжение и тем самым увеличить вероятность успешности последующих процедур.

Назначение Грандаксина в дозе 100 мг/сут положительно влияет при синдроме предменструального напряжения, это касается как эмоциональных расстройств, тревоги, дисфории, так и специфических гормональных проявлений, нагрубания и болезненности молочных желез, болей в низу живота, общей отечности [25, 26].

У Грандаксина нет тератогенного действия, но он противопоказан в I триместре беременности. При необходимости назначения противотревожных препаратов беременным женщинам, в т. ч. при гестозе, тофизопам помогает нормализовать эмоциональное состояние, уменьшить фобические переживания, вегетативные нарушения, повысить эффективность гипотензивной терапии. Обычно используется суточная доза 25–100 мг за 2–3 приема. Отсутствие у препарата «поведенческой токсичности», мягкий стимулирующий эффект положительно сказываются на качестве жизни беременной. При патологическом прелиминарном периоде и применении медикаментозного сна-отдыха Грандаксин снижает частоту аномалий родовой деятельности, оказывает положительный эффект на дискоординированные маточные сокращения, уменьшает частоту асфиксий и нарушений мозгового кровообращения у новорожденных [27].

Психосоматические нарушения, в манифестации и течении которых значимая роль принадлежит психосоциальным факторам, являются труднокурабельными состояниями в медицине, и в частности в гинекологии [28, 29].

Психофармакотерапия и психотерапия в комплексном лечении этих состояний позволяют значительно повысить эффективность Грандаксина и улучшить состояние пациенток, снизить общие затраты на лечение. Пример таких состояний — синдром хронической тазовой боли, когда наблюдается корреляция между психоэмоциональными нарушениями и выраженностью болевого синдрома [30]. Включение Грандаксина в схему лечения поможет снизить частоту симпатоадреналовых кризов, окажет вегетостабилизирующее действие и терапевтический эффект в отношении комплекса симптомов, сопутствующих дисменорее и предменструальному напряжению. Дополнительно отмечается анальгезирующий эффект за счет редукции внутреннего напряжения, снижения частоты и интенсивности болевых абдоминальных кризов.

Учитывая, что вегетативная дистония, обусловленная дефицитом эстрогенов, является облигатным субъективно тяжело переносимым признаком климактерического и посткастрационного синдромов, назначение тофизопама может быть длительным — 3 мес. и более с индивидуальным подбором дозы от 50 до 300 мг/сут. Такой же тактики следует придерживаться в коррекции эмоциональных и психоэмоциональных нарушений у женщин в перименопаузальном периоде. При сопутствующей сердечно-сосудистой патологии Грандаксин может дополнительно благоприятно влиять на стабилизацию артериального давления и сердечных показателей. При необходимости курс может быть продлен [31, 32].

Профессиональная деятельность врача, в особенности акушера-гинеколога, связана с высоким психоэмоциональным напряжением и стрессовыми воздействиями, что является фактором риска развития адаптационных расстройств и эмоционального выгорания. В таких ситуациях тофизопам может оказать профилактическое действие в отношении развития аффективных нарушений.

В соответствии с новыми правилами выписки рецептов при назначении длительного курса лечения Грандаксином на рецепте пишут: «для хронического больного» и ставят рядом печать врача, указывают срок действия рецепта, ставят печать для рецептов и штамп лечебно-профилактического учреждения.

В заключение следует подчеркнуть, что поддержание женского здоровья на всех этапах жизни является сложной междисциплинарной задачей, успешное решение которой требует активного взаимодействия гинекологов, эндокринологов, неврологов, психиатров и психотерапевтов.

Литература

1. Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 1008 с. [Psichiatrija: nacional'noe rukovodstvo / Pod red. Ju.A. Aleksandrovsckogo, N.G. Neznanova. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GJEOTAR-Media. 2018. 1008 s. (in Russian)].
2. Депрессия и риск развития соматических заболеваний / Под ред. Н.Г. Незнанова, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитова. М.: спец. изд-во мед. кн. 2018. 248 с. [Depressija i risk razvitija somaticheskikh zabolovanij / Pod red. N.G. Neznanov, G.Je. Mazo, A.O. Kibitov. M.: spec. izd-vo med. kn. 2018. 248 s. (in Russian)].
3. Болезнь и здоровье, психотерапия и сопереживание / Под общ. ред. Н.Г. Незнанова. СПб.: Алеф-Пресс. 2018. 438 с. [Bolez'n' i zdorov'e, psihoterapija i soperezivanie / Pod obshh. red. N.G. Neznanova. SPb.: Alef-Press. 2018. 438 s. (in Russian)].
4. Щеглова И.Ю. Паническое расстройство у больных с гинекологической патологией // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 1995. №1. С.98–101 [Shhegl'ova I.Ju. Panicheskoe rasstrojstvo u bol'nyh s ginekologicheskoi patologiej // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. 1995. №1. S.98–101 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Субклинический гипотиреоз и беременность

К.м.н. Т.П. Шестакова

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

Особый подход к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности диктуется физиологическими особенностями и важностью сохранения эутиреоза, особенно в I триместре беременности. Несмотря на многочисленные исследования, до сегодняшнего дня решены не все вопросы диагностики и лечения субклинического гипотиреоза во время беременности. Использование единых триместрспецифичных норм тиреотропного гормона (ТТГ) не рационально, т. к. приводит к очень высокой распространенности субклинического гипотиреоза в некоторых популяциях. Поэтому в последнее время показано, что предпочтительно использовать локальные нормы ТТГ для диагностики этого заболевания. В обзоре представлены последние данные о влиянии субклинического гипотиреоза на течение беременности и ее исходы. Оно зависит от степени повышения ТТГ, а также от наличия повышенного титра антитиреоидных антител. Уровень ТТГ > 2,5 мЕд/л влияет на вынашивание беременности, поэтому лечение может быть полезным, особенно у женщин с повышенным титром антител. На стадии планирования беременности на данный момент оправданно использование общепопуляционных норм ТТГ. Лечение при уровне ТТГ > 2,5 мЕд/л, особенно при подготовке к использованию методов вспомогательных репродуктивных технологий, не оправданно.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, беременность, течение беременности, исходы беременности, планирование беременности, фертильность, репродуктивные технологии, ТТГ.

Для цитирования: Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз и беременность // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 56–60.

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism and pregnancy
Shestakova T.P.

Moscow Regional Research and Clinical Institute n. a. M.F. Vladimirovskiy

A special approach to diagnosis and treatment of thyroid diseases during pregnancy is caused by the physiological characteristics and importance of maintaining euthyroidism, especially in the first trimester of pregnancy. Despite numerous studies, not all the issues of diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism during pregnancy have been resolved. The use of trimester-specific reference range of thyrotropic hormone (TTH) is not rational, since it leads to a very high prevalence of subclinical hypothyroidism in some populations. Therefore, recently it has been shown that it is preferable to use local TTH reference ranges to diagnose this disease. The review presents the latest data on the influence of subclinical hypothyroidism on the course of pregnancy and its outcomes. It depends on the degree of increase in TTH, as well as on the presence of increased titre of antithyroid antibodies. TTH > 2.5 mU / L affects pregnancy, therefore treatment can be useful, especially in women with increased titers of antibodies. At the period of pregnancy planning it is justified to use general population reference ranges of TTH. Treatment with TTH > 2.5 mU / l, especially before the use of assisted reproductive technology is not justified.

Key words: subclinical hypothyroidism, pregnancy, pregnancy course, pregnancy outcomes, pregnancy planning, fertility, reproductive technologies, TTH.

For citation: Shestakova T.P. Subclinical hypothyroidism and pregnancy // RMJ. 2018. № 5(1). P. 56–60.

ВВЕДЕНИЕ

Особое отношение к субклиническому гипотиреозу объясняется тем, что до настоящего времени не выработана однозначная тактика в отношении этого заболевания, особенно когда оно выявляется во время планирования или после наступления беременности. Многие вопросы или не изучены, или имеют противоречивые данные, так что врач принимает решение, основываясь на своих представлениях об этом заболевании. В последнее время опубликованы данные многочисленных исследований, метаанализов, посвященных этой теме. В связи с этим представляется актуальным рассмотреть некоторые вопросы, связанные с субклиническим гипотиреозом и беременностью, которые интересуют прежде всего практического врача.

Ключевыми вопросами являются, во-первых, критерии диагностики субклинического гипотиреоза во время беременности, которые неразрывно связаны с понятием нормы тиреотропного гормона (ТТГ) для беременных; во-вторых, влияние субклинического гипотиреоза на фертильность женщины, течение и исходы беременности.

НОРМЫ ТТГ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Прежде всего обсудим понятие нормы ТТГ для беременных женщин. Отличия от общей популяции обусловлены физиологическими изменениями тиреоидной функции во время беременности.

Проникновение тиреоидных гормонов через плаценту к плоду, увеличение концентрации тиреоидсвязывающего

глобулина, сопровождающееся повышенным связыванием гормонов, и их повышенный распад в плаценте под воздействием дейодиназы 3-го типа диктуют увеличение синтеза тиреоидных гормонов в организме женщины. Для усиленного синтеза гормонов необходимо, чтобы щитовидная железа имела достаточно функциональных резервов и отсутствовал дефицит йода. Дополнительным стимулом для повышения функциональной активности щитовидной железы в I триместре беременности является плацентарный гормон — хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), агонист ТТГ, способный взаимодействовать с его рецепторами. Около 8-й недели на пике секреции ХГЧ повышается синтез тиреоидных гормонов, которые по механизму отрицательной обратной связи подавляют выработку ТТГ, так что для I триместра типично снижение ТТГ, иногда ниже нормы. По окончании I триместра по мере снижения ХГЧ происходит восстановление уровня ТТГ до исходных значений [1].

В исследованиях показано, что уровень ТТГ и свободного T_4 , но несвободного T_3 , статистически значимо изменяется в разные сроки беременности, причем минимальный уровень ТТГ наблюдается в начале беременности, а минимальный уровень свободного T_4 — в конце беременности [2].

Нормальный уровень тиреоидных гормонов важен и для беременной женщины, и для плода, особенно в I триместре, когда собственная щитовидная железа плода еще не функционирует. Принимая во внимание физиологические изменения функции щитовидной железы во время беременности и важность сохранения нормального уровня тиреоидных гормонов для правильного формирования и роста плода, необходимо четко определить понятие нормы для беременной женщины, и эту норму сохранять на протяжении всей беременности. Кроме того, необходимо оценить оправданность медицинских вмешательств во время беременности, принимая во внимание не только здоровье женщины, но и здоровье ее будущего ребенка.

С 2011 г. в нашей стране, как и во многих других странах, использовались триместрспецифические нормы ТТГ, рекомендуемые Американской тиреологической ассоциацией (АТА): для I триместра 0,1–2,5 мЕд/л, для II триместра — 0,2–3,0 мЕд/л и для III триместра — 0,3–3,0 мЕд/л. Необходимо заметить, что в рекомендациях АТА данные нормы предлагались только для лабораторий, которые по каким-либо причинам не имеют собственных установленных норм. Рекомендуемые референсные интервалы ТТГ основывались на результатах шести когортных исследований, проведенных в США и некоторых странах Европы, в которых было показано, что в I триместре уровень ТТГ у беременных значительно ниже, чем во II и III триместрах [3].

Однако использование такой нормы приводило во многих странах к очень высокой распространенности субклинического гипотиреоза. Так, при использовании в качестве верхней границы нормы ТТГ для I триместра 2,5 мЕд/л в одном исследовании, проведенном в Китае, субклинический гипотиреоз выявлялся у 27,8% беременных, в некоторых районах Испании у 37%, а в Чехии у 21% [4–6].

В связи с этим во многих странах Азии и Европы были проведены исследования по определению собственных норм ТТГ. При суммировании данных этих исследований было показано, что уровень ТТГ у беременных без патологии щитовидной железы, проживающих в различных реги-

онах, значительно отличается. В I триместре верхняя граница нормальных показателей ТТГ находится в интервале от 2,15 до 4,68 мЕд/л. При использовании региональных норм ТТГ частота гипотиреоза значительно снижалась и составила в среднем около 4% [7, 8].

Надо заметить, что более высокая, чем 2,5–3,0 мЕд/л, верхняя граница нормы ТТГ была выявлена не только в странах Азии, таких как Индия, Южная Корея, Китай [4, 9], но и в некоторых странах Европы, например Нидерландах, Чехии, Испании [10–12]. Эти отличия могут объясняться этническими особенностями, а также обеспеченностью йодом региона, в котором проводится исследование, и распространенностью носительства антитиреоидных антител [13].

Учитывая накопленные данные, рекомендации АТА вышли в 2017 г. с некоторыми изменениями. По-прежнему предпочтительным является использование нормы ТТГ для беременных, определенной в данной популяции с учетом места проживания. Но если такие нормы не могут быть определены по каким-либо причинам, то рекомендуется использовать обычно применяемые в данной популяции референсные значения [14]. Однако в этом случае не учитываются физиологические изменения ТТГ, особенно в I триместре беременности. В исследовании, проведенном в Нидерландах, показано, что при использовании общепопуляционных норм ТТГ невозможно выявить вовремя всех беременных со сниженной функцией щитовидной железы, что сказывается на исходах беременности [15]. В связи с этим целесообразно снизить обычно используемую верхнюю границу нормы ТТГ на 0,5 мЕд/л, что также учтено в последних рекомендациях АТА [14].

Таким образом, учитывая накопленные данные и последние рекомендации АТА, в настоящее время рекомендуется использовать либо нормы для беременных, определенные в данной этнической группе с учетом региона проживания, либо обычно используемые популяционные нормы со сниженной верхней границей на 0,5 мЕд/л.

К сожалению, в России в настоящее время нет национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности. В такой ситуации каждый врач основывается на доступных ему информационных ресурсах. На известном в России и пользующемся большой популярностью у врачей интернет-ресурсе «Тиронет.ру» в клинических рекомендациях, основанных на предыдущей версии рекомендаций АТА, уровень ТТГ < 2,5 мЕд/л рекомендуется в качестве цели лечения манифестного гипотиреоза, выявленного до наступления беременности или во время нее. Но в таблице «Заболевания щитовидной железы во время беременности» уровень ТТГ 2–4 мЕд/л в сочетании с повышенным титром антитиреоидных антител рассматривается уже как диагностический критерий субклинического гипотиреоза и показание для назначения заместительной терапии [16]. Учитывая накопленные к сегодняшнему дню данные о влиянии на ТТГ этнической принадлежности, обеспеченности региона проживания йодом, можно предположить, что нормальный уровень ТТГ во время беременности будет различаться в разных частях нашей страны. Следовательно, необходимо определение нормальных показателей ТТГ у беременных в разных регионах и разных этнических группах. Но до настоящего времени такие исследования не проведены в России, и врач принимает решение самостоятельно.

Влияние субклинического гипотиреоза на фертильность, течение и исходы беременности

Чтобы определить показания для лечения субклинического гипотиреоза, необходимо учитывать влияние различного уровня ТТГ на течение беременности и ее исходы. К сожалению, не во всех исследованиях выделяют группы беременных с разной степенью повышения ТТГ и учитывают титр антитиреоидных антител, которые также влияют на течение беременности. В исследовании N. Benhadi [17] выявлена положительная корреляция между уровнем ТТГ, начиная с нормальных показателей, и самопроизвольным прерыванием беременности: при каждом удвоении ТТГ вероятность выкидыша увеличивалась на 80%. Повышение ТТГ в интервале 2,5–5,0 мЕд/л у женщин без антитиреоидных антител сопровождается повышением риска выкидыша примерно в 2 раза, причем как на ранних, так и на поздних сроках беременности [18, 19].

Надо заметить, что влияние субклинического гипотиреоза на вынашивание беременности возрастает при использовании локальных норм ТТГ. Исследование, проведенное в Австралии, показало, что риск выкидыша увеличивается в 3,66 раза при ТТГ > 95 перцентиле на ранних сроках беременности, хотя ТТГ > 95 перцентиле объединяет субклинический и манифестный гипотиреоз, что может сказываться на результатах исследования [20].

Риски самопроизвольного прерывания беременности увеличиваются при сочетании повышенного ТТГ и высокого титра антител к тиреопероксидазе (ТПО). В исследовании C. Lopez-Tinoco et al. [21] было продемонстрировано, что наличие антител к ТПО у беременных с субклиническим гипотиреозом повышает риск прерывания беременности более чем в 10 раз. Похожие данные получили исследователи из Китая. Наибольший риск выкидыша был выявлен в группе беременных с субклиническим гипотиреозом (ТТГ 5–10 мЕд/л) и повышенным титром антител к ТПО (отношение шансов (ОШ) 9,56; $p < 0,001$). В исследовании Y. Zhang [19] риск выкидыша на сроке менее 20 нед. беременности увеличивался в 2,47 раза при повышенном ТТГ > 2,5 мЕд/л и высоком титре антитиреоидных антител.

Однако не во всех исследованиях подтверждено негативное влияние ТТГ > 2,5 мЕд/л на течение беременности. Так, в исследовании H. Liu [22] статистически значимых различий в частоте прерывания беременности в группах беременных с ТТГ < 2,5 мЕд/л и ТТГ в интервале 2,5–5,22 мЕд/л не выявлено, хотя тенденция к повышению отмечалась в группе с повышенным ТТГ (3,3% по сравнению с 2,2%, $p = 0,083$).

В Кокрановском обзоре проведено сравнение исходов беременности при тотальном скрининге на тиреоидную дисфункцию и скрининге на основании факторов риска. При ТТГ > 2,5 мЕд/л беременным проводилась заместительная терапия левотироксином. В группе универсального скрининга гораздо чаще выявлялся гипотиреоз (ОШ 3,15) и чаще назначалась фармакотерапия, но, несмотря на лучшее выявление гипотиреоза в группе тотального скрининга, различий по осложнениям беременности и ее исходам не выявлено. Авторы сделали вывод, что тотальный скрининг не улучшает исходов беременности [23]. Однако нельзя исключить в данном исследовании влияния массы, т. к. здоровые беременные значительно превосходили числом больных гипотиреозом в обеих группах.

Противоречивые данные получены при исследовании ассоциации субклинического гипотиреоза и преждевременных родов. В исследовании Casey et al. [24] выявлена связь субклинического гипотиреоза и родов ранее 34 нед. гестации, но при этом такой связи не обнаружено для сроков менее 32 или менее 36 нед. В дальнейшем в подобных исследованиях получены противоречивые данные, обусловленные отчасти объединением в одну группу беременных с субклиническим и манифестным гипотиреозом, а также включением в исследование беременных с антитиреоидными антителами.

Как было показано T. Korevaar et al. [25], осложненное течение беременности зависит от степени повышения ТТГ. Беременные были разделены на группы в зависимости от уровня ТТГ: 2,5–4,0 мЕд/л или более 4,0 мЕд/л. При ТТГ ниже 4,0 мЕд/л не выявлено повышения частоты преждевременных родов, тогда как при ТТГ > 4,0 мЕд/л риск родов ранее 37 нед. повышался в 1,9 раза, а ранее 34 нед. — в 2,5 раза. Но первичный анализ проводился без учета титра антител к ТПО. При исключении из анализа беременных с повышенными антителами к ТПО разница между группами исчезла, и даже изолированное повышение ТТГ > 4 мЕд/л не влияло на частоту преждевременных родов. Данное исследование еще раз продемонстрировало важность разграничения беременных с нормальным и повышенным титром антител к ТПО, т. к. они являются самостоятельным фактором риска осложненного течения беременности.

Влияние субклинического гипотиреоза на развитие ассоциированной с беременностью гипертензии и преэклампсии представляется на данный момент сомнительным. Ранее в когортных исследованиях выявлялась ассоциация субклинического гипотиреоза и преэклампсии, но только если скрининг на гипотиреоз проводился на поздних сроках беременности. Если же функция щитовидной железы исследовалась до 20 нед. беременности, то никакой зависимости не выявлялось [26, 27]. Предполагается, что на начальных стадиях развития преэклампсии плацентой могут вырабатываться факторы, влияющие на функцию щитовидной железы [28]. При повышенном ТТГ (> 2,15 мЕд/л) в I триместре беременности не выявлено увеличения частоты осложнений беременности, в т. ч. преэклампсии, развивающихся после 20 нед. [29].

При изучении умеренно повышенного ТТГ, от 2,5 мЕд/л до 97,5 перцентиле, и популяционной нормы было выявлено повышение частоты преэклампсии только у беременных с высоконормальным свободным T_4 , у остальных высоконормальный уровень ТТГ не влиял на частоту преэклампсии [11]. Однако в некоторых исследованиях все же выявлялась ассоциация между повышенным ТТГ и повышенным артериальным давлением во время беременности. Так, например, в исследовании L. M. Chen [30] выявлены повышенный риск гестационной гипертензии, а также маленькая масса тела плода у беременных с субклиническим гипотиреозом. То есть на первый взгляд были получены диаметрально противоположные результаты. Но в данном исследовании субклинический гипотиреоз диагностировался при ТТГ > 3,47 мЕд/л, который был определен как верхняя граница нормы в данной лаборатории, что значительно выше, чем 2,5 мЕд/л. Вероятно, именно применяемый для диагностики субклинического гипотиреоза уровень ТТГ сказывается на результатах исследования его влияния на течение беременности.

Обычно при противоречивых данных применяется метод метаанализа для выявления истины. Недавно проведенный метаанализ 18 когортных исследований показал, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с несколькими неблагоприятными исходами беременности, такими как выкидыш (ОШ 2,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–2,44), плацентарная недостаточность (ОШ 2,14; 95% ДИ 1,23–3,7) и повышенная неонатальная смертность (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,41–4,73). Ассоциации с другими неблагоприятными исходами, как, например, преэклампсия, не выявлено [31]. Надо заметить, что исследования, включенные в метаанализ, применяли различные пороговые значения ТТГ для диагностики субклинического гипотиреоза. Только в 6 из 18 исследований пороговым значением ТТГ являлся уровень 2,15–2,5 мЕд/л. Причем в три исследования включались беременные с $\text{ТТГ} \geq 2,5$ мЕд/л и нормальным уровнем свободного T_4 . То есть степень повышения ТТГ могла быть различной, от 2,5 до 10 мЕд/л. А как мы видим по другим исследованиям, различная степень повышения ТТГ оказывает неодинаковое влияние на исходы беременности. В большинстве исследований метаанализа субклинический гипотиреоз диагностировался при $\text{ТТГ} > 3,5$ мЕд/л. А это как раз рекомендуемая сегодня верхняя граница нормы ТТГ для беременных, если использовать модифицированные общепопуляционные нормы.

Влияния ТТГ от 2,5 до 4 мЕд/л на психоневрологическое развитие плода и другие показатели здоровья плода не выявлено [31, 32].

Учитывая полученные в настоящее время данные, можно считать, что $\text{ТТГ} > 2,5$ мЕд/л ассоциирован с самопроизвольным прерыванием беременности. Другие неблагоприятные исходы беременности связаны с более высоким пороговым значением ТТГ. Особого внимания заслуживают беременные с повышенным ТТГ и антитиреоидными антителами. В этом случае неблагоприятное влияние на течение беременности увеличивается.

Но необходимо понимать, изменится ли ситуация к лучшему, если компенсировать функцию щитовидной железы при субклиническом гипотиреозе у беременных. Многие исследователи поддерживают идею лечения, т. к. оно довольно безопасно и может оказать положительное воздействие на вынашивание беременности [32]. Исходы беременности у женщин, принимавших левотироксин натрия по поводу манифестного или субклинического ($\text{ТТГ} > 2,5$ мЕд/л) гипотиреоза, и эутиреоидных женщин не различались. А это свидетельствует о безопасности лечения левотироксином натрия, во всяком случае относительно беременности [33].

Назначение левотироксина натрия беременным с ТТГ выше нормы, определенной в локальной лаборатории, приводил к суммарному снижению осложнений беременности. Причем эффект зависел от сроков начала лечения и времени, затраченного на достижение целевого уровня ТТГ. Частота осложнений уменьшалась, если лечение началось до 12 нед. беременности и цель лечения достигалась менее чем за 4 нед. [34].

В исследовании S. Maraka et al. [35] показано, что назначение заместительной терапии при $\text{ТТГ} 2,5\text{--}5$ мЕд/л снижает риск внутриутробной задержки развития плода и низкой балльной оценки состояния плода при рождении по шкале Апгар. По другим исходам беременности, в т. ч. самопроизвольному прерыванию беременности, отличий не выявлено.

В других исследованиях положительный эффект от лечения левотироксином выявлялся только в группах беременных с $\text{ТТГ} > 4,0\text{--}5,0$ мЕд/л. При этом в одном исследовании показано значительное снижение частоты преждевременных родов (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,15–0,98). У беременных с $\text{ТТГ} 2,5\text{--}4,0$ мЕд/л назначение заместительной терапии не улучшало исходов беременности [36–38].

Таким образом, в настоящее время положительное влияние заместительной терапии левотироксином натрия при уровне ТТГ 2,5–4,0 мЕд/л, особенно при нормальном уровне антитиреоидных антител, не доказано. Вместе с тем при более выраженном повышении ТТГ положительное влияние лечения не вызывает сомнения. Возможно, положительное влияние проявляется только при использовании локальных норм ТТГ, что увеличивает важность их определения.

Основываясь на последних данных, можно сделать вывод, что во время беременности для принятия решения о назначении лечения левотироксином натрия лучше использовать локальные нормы ТТГ. При отсутствии локальных норм, либо при $\text{ТТГ} > 2,5$ мЕд/л у беременных с антитиреоидными антителами, либо $\text{ТТГ} > 3,5$ мЕд/л у женщин без антител назначение заместительной терапии как минимум снижает вероятность самопроизвольного прерывания беременности, а возможно, имеет и другие положительные влияния, особенно если инициируется на ранних сроках беременности.

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Важный вопрос — каково влияние субклинического гипотиреоза на фертильность женщины. И этот вопрос порождает еще два: 1) при каком уровне ТТГ необходимо начинать лечение при планировании беременности и 2) каков целевой уровень ТТГ на стадии планирования беременности.

При выявлении у женщины на стадии планирования беременности ТТГ более общепопуляционной нормы назначение лечения не вызывает сомнения. Сложнее решить вопрос о необходимости лечения при нормальновысоком уровне ТТГ. В последнее время появляется все больше данных о влиянии умеренно повышенного ТТГ на фертильность. Действительно, было установлено, что при бесплодии у женщины уровень ТТГ выше, чем в группе контроля, особенно если причиной бесплодия являлась дисфункция яичников либо причина была неизвестна. [39]. В одном из исследований назначение левотироксина натрия бесплодным женщинам с $\text{ТТГ} > 3$ мЕд/л у 84,1% женщин сопровождалось наступлением беременности, причем у части женщин — самопроизвольной [40]. Но в более ранних исследованиях не выявлено ассоциации повышенного ТТГ и сниженной фертильности у женщин [41]. Выявленный однократно повышенный уровень $\text{ТТГ} > 2,5$ мЕд/л на стадии планирования беременности может самостоятельно снизиться после наступления беременности. В одном малочисленном исследовании показано, что у 50% беременных с $\text{ТТГ} > 3$ мЕд/л на стадии планирования после наступления беременности уровень ТТГ самостоятельно нормализовался и стал менее 2,5 мЕд/л. К сожалению, в данном исследовании не изучались различия между группами с повышенным и нормальным после наступления беременности уровнем ТТГ [42].

В более крупном исследовании с участием 482 женщин, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), оценивалась вероятность наступления

и сохранения беременности в зависимости от исходного ТТГ. У 55% беременных после наступления беременности ТТГ снизился с исходного уровня 2,5–4,0 мЕд/л до 2,5 мЕд/л. Наступление беременности не зависело от исходного уровня ТТГ. Авторы сделали вывод, что лечение при повышении ТТГ от 2,5 до 4,0 мЕд/л может быть отложено до наступления беременности, когда данный уровень будет подтвержден [43].

С другой стороны, в популяционном исследовании, проведенном в Китае, выявлена зависимость исходов самопроизвольно наступившей беременности от уровня ТТГ, определенного в пределах 6 мес. до наступления беременности. У женщин с ТТГ 2,5–4,28 мЕд/л при сравнении с женщинами с ТТГ ниже 2,5 мЕд/л (0,48–2,49 мЕд/л) выявлено незначительное, но все же статистически значимое повышение частоты самопроизвольных выкидышей (ОШ 1,1) и преждевременных родов (ОШ 1,09). Более тяжелые осложнения беременности, такие как перинатальная смертность, внутриутробная гибель плода, кесарево сечение, наблюдались лишь при уровне ТТГ > 4,0 мЕд/л [44].

Во многих исследованиях оценивается влияние субклинического гипотиреоза и его лечения на результативность различных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Особое внимание к данной группе женщин объясняется использованием в процессе стимуляции высоких доз эстрогенов, которые могут проявить компенсированную тиреоидную недостаточность. Не выявлено негативного влияния уровня ТТГ от 2,5 до 4,9 мЕд/л на результаты инсеминации. В одном исследовании у эутиреоидных женщин выявлена обратная ассоциация между уровнем ТТГ на момент наступления беременности и частотой самопроизвольных выкидышей [45]. В другом подобном исследовании не обнаружено связи повышенного уровня антитиреоидных антител и/или ТТГ > 2,5 мЕд/л на частоту родов у женщин после инсеминации [46], хотя в ретроспективном исследовании результативность инсеминации повышалась при назначении заместительной терапии женщинам с уровнем ТТГ > 2,5 мЕд/л [47]. Результативность ЭКО при уровне ТТГ < 2,5 мЕд/л была даже выше и качество эмбрионов было выше, чем у женщин с более высоким ТТГ [48–50].

Но не во всех исследованиях получены одинаковые данные. Так, M. Aghahosseini et al. [51] не выявили статистически значимых различий в частоте наступления беременности в результате ВРТ в зависимости от уровня ТТГ. В проспективном исследовании показано, что назначение заместительной терапии женщинам с субклиническим гипотиреозом (ТТГ 4,2–20,0 мЕд/л и свободный T_4 в норме) перед проведением ЭКО улучшает его исходы и они сопоставимы с эутиреоидными женщинами. Но речь в данном исследовании идет об уровне ТТГ выше популяционной нормы, но не о высококонормальном ТТГ. После назначения заместительной терапии различий по исходам беременности в зависимости от целевого уровня ТТГ (0,5–2,5 или 2,5–4,0 мЕд/л) не получено, достаточно только его нормализации [52].

Таким образом, назначение заместительной терапии на стадии планирования беременности, в т. ч. женщинам, планирующим проведение ВРТ, показано только при повышении уровня ТТГ выше общепопуляционной нормы. Использование на этом этапе нормативов для беременных не оправданно.

Интересен также вопрос об отдаленных рисках женщин с субклиническим гипотиреозом, выявленным во время беременности. В исследовании, проведенном в Индии, показано, что через 2 года после беременности у 17,8% женщин развился гипотиреоз субклинический или манифестный. Факторами риска заболевания был возраст (23,6–25,5 года), зоб, степень повышения ТТГ во время беременности (7,9–5,1 мЕд/л), повышенный титр антител к ТПО [53]. Такими образом, при наличии таких факторов риска следует проводить периодическое обследование на гипотиреоз, частота обследований, однако, не определена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные на сегодняшний день данные подтверждают необходимость определения локальной нормы ТТГ для беременных. При решении вопроса о назначении лечения во время беременности необходимо учитывать не только повышенный уровень ТТГ, но и уровень антител к ТПО, т. к. именно у этой группы беременных имеется наибольший риск осложненного течения беременности. На стадии планирования беременности лечение при превышении ТТГ общепопуляционных референсных значений обязательно. Но не доказано преимущество заместительной терапии у женщин, планирующих беременность, в т. ч. с помощью репродуктивных технологий, с высококонормальным уровнем ТТГ.

Литература

1. Древал А. В., Шестакова Т. П., Нечаева О. А. Заболевания щитовидной железы и беременность. М.: Медицина. 2007. 80 с. [Dreval A.V., Shestakova T.P., Nechaeva O.A. Zabolevaniya shhitovidnoj zhelezy i beremennost'. V.: Medicina. 2007. 80 s. (in Russian)].
2. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women // BMC Res Notes. 2009. Vol. 26 (2). P.237.
3. Stagrano-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guideline of of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of Thyroid disease during pregnancy and postpartum // Thyroid. 2011. Vol. 21 (10). P.1086-1088.
4. Li C., Shan Z., Mao J. et al. Assessment of thyroid function during first trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 99. P.73.
5. Castillo Lara M., Vilar Sánchez Á., Cañavate Solano C. et al. Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy // BMC Pregnancy Childbirth. 2017. Vol. 17 (1). P.438.
6. Skřivánek A., Lubišský M., Studničková M. et al. Epidemiology and management of thyroid disorders in pregnancy // Ceska Gynekol. 2013. Vol. 78 (1). P.62-67
7. Шестакова Т. П. Особенности обследования и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности. Современное состояние проблемы // PMЖ. 2017. № 1. С.37-40 [Shestakova T.P. Osobennosti obsledovaniya i lecheniya zabolevanij shhitovidnoj zhelezy vo vremja beremennosti. Sovremennoe sostojanie problem. // RMZh. 2017. № 1. S.37-40 (in Russian)].
8. Medici M., Korevaar T., Visser W. et al. Thyroid normal in pregnancy: what is normal // Clinical Chemistri. 2015. Vol. 61 (5). P.704-7013.
9. Moon H.W., Chung H.J., Park C.M. et al. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women // Ann Lab Med. 2015. Vol. 35 (2). P.198-204.
10. Medici M., Korevaar T.I., Visser W.E. et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal? // Clin Chem. 2015. Vol. 61 (5). P.704-713.
11. Medici M., de Rijke Y.B., Peeters R.P. et al. Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study // J Clin Endocrinol Metab. 2011. Vol. 97. P.646-652.
12. Ortega Carpio A., Vázquez Rico I. et al. Thyrotropin reference ranges during pregnancy in the province of Huelva, Spain // Semergen. 2017. doi: 10.1016/j
13. La'ulu S.L., Roberts W.L. Ethnic differences in first trimester thyroid reference intervals // Clin Chem. 2011. Vol. 57. P.913-915.
14. Alexander E., Pearce E., Brent G. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum // Thyroid. 2016. doi: 10.1089/thy.2016.0457
15. Joosena A., van der Linden I., De Jong-Aarts N. et al TSH and fT4 during pregnancy: an observational study and a review of the literature // Clin Chem Lab Med. 2016. Vol. 54 (7). P.1239-1246.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

О классификации послеродовых кровотечений: приглашение к дискуссии

Профессор Ю.Э. Доброхотова, профессор П.В. Козлов, О.М. Селиверстова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Акушерские кровотечения остаются основной причиной материнской заболеваемости и смертности в мире. В статье представлена информация о классификациях послеродовых кровотечений, принятых международными профессиональными сообществами и в Российской Федерации. Большинство профессиональных организаций, в т. ч. Международная федерация акушеров-гинекологов, рекомендуют классифицировать послеродовые кровотечения на ранние (первичные), реализованные в течение первых 24 часов после родов, и поздние (вторичные), возникшие между 24 часами и 6 нед. после родов. В США период поздних послеродовых кровотечений увеличен до 12 нед. Предложена дискуссия о целесообразности уточнения классификации послеродовых кровотечений, принятой в РФ, с точки зрения этиологии и регламентированных алгоритмов акушерской тактики ведения послеродовых кровотечений. Рассмотрена необходимость увеличения периода ранних послеродовых кровотечений до 24 часов и периода поздних послеродовых кровотечений с 24 часов до 6 нед., что позволит привести в соответствие отечественную классификацию с этиологией послеродовых кровотечений, акушерской тактикой ведения и принятыми международными стандартами.

Ключевые слова: послеродовые кровотечения, осложнения родов, ранние послеродовые кровотечения, поздние послеродовые кровотечения, классификация.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Козлов П.В., Селиверстова О.М. О классификации послеродовых кровотечений: приглашение к дискуссии // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 61–63.

ABSTRACT

On the classification of postpartum haemorrhages: an invitation to a discussion
Dobrokhotova Yu.E., Kozlov P.V., Seliverstova O.M.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Postpartum haemorrhages remain the leading cause of maternal morbidity and mortality in the world. The article provides information on the classification of postpartum haemorrhages (PPH), adopted by international professional communities and in the Russian Federation. Most professional societies, including the International Federation of Obstetricians and Gynecologists, recommend the classification of postpartum haemorrhages for early (primary) bleeding, which develop within the first 24 hours after delivery, and late (secondary) bleeding, which develop from 24 hours to 6 weeks after delivery. In the US, the time interval for late postpartum hemorrhage is increased up to 12 weeks. A discussion is proposed on the advisability of clarifying the classification of postpartum haemorrhages, from the point of view of etiology and approved algorithms of obstetric management of PPH. The need to increase the time interval in the classification of early postpartum hemorrhage to 24 hours and for late postpartum hemorrhages from 24 hours to 6 weeks is considered. Expansion of the interval and diagnosis of early postpartum haemorrhages will help to bring into compliance the domestic classification and the etiology of haemorrhages, obstetric tactics of management and accepted international standards.

Key words: postpartum haemorrhage, birth complications, early postpartum haemorrhage, late postpartum haemorrhage, classification.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Kozlov P.V., Seliverstova O.M. On the classification of postpartum haemorrhages: an invitation to a discussion // RMJ. 2018. № 5(1). P. 61–63.

Последовый период, завершая собой великий акт рождения человека, является самым серьезным для матери периодом родов.

Г.Г. Гентер

Акушерские кровотечения остаются основной причиной материнской заболеваемости и смертности в мире. Более половины случаев материнской смертности происходят в течение 24 часов после родов. По данным ВОЗ (2012 г.), в мире от послеродового кровотечения умирают около 140 тыс. женщин в год, т. е. одна женщина —

каждые 4 минуты [1]. Более 80% в структуре акушерских кровотечений занимают послеродовые кровотечения. Мероприятия по профилактике кровотечений и акушерская тактика в мире определены [1–7] и не имеют принципиальных отличий. Однако вопрос классификации послеродовых акушерских кровотечений, на наш взгляд, требует уточнения.

Многие профессиональные сообщества, в т. ч. Международная федерация акушеров-гинекологов (The International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO), рекомендуют классифицировать послеродовые кровотечения на ранние (первичные), реализованные в течение первых 24 часов после родов, и поздние (вторичные), возникшие между 24 часами и 6 нед. после родов [6–8]. В определении American College of Obstetricians and Gynecologists (Американская коллегия акушеров и гинекологов) [5] период поздних послеродовых кровотечений увеличен до 12 нед.

Причины развития послеродовых кровотечений принципиально отличаются. Ранние послеродовые кровотечения (РПК) в подавляющем большинстве случаев непосредственно связаны с родовым актом и реализуются в ближайшие минуты (при наружном кровотечении) или часы (в случаях образования ретроперитонеальных гематом, при дефектах наблюдения и др.), как правило, в течение 24 часов. В 70–80% случаев причинами РПК являются атония матки, связанная, в частности, с перерастяжением миометрия, задержкой ткани плаценты, травмой матки, повреждением тканей родовых путей и выворотом матки (встречается крайне редко), а также коагулопатией, вызванной врожденными (первичными) дефектами гемостаза или нерациональным применением антикоагулянтов.

Поздние (вторичные) послеродовые кровотечения (ППК) реализуются, как правило, не ранее 2-х суток послеродового периода и связаны с субинволюцией плацентарного ложа на фоне инфекционного процесса, задержкой воспалительного детрита или тканей плаценты с формированием плацентарных полипов. Таким образом, данная классификация является в большей мере этиологической, т. к. подразумевает причины возникновения послеродовых кровотечений.

В РФ широкое распространение получила классификация послеродовых кровотечений, основанная на времени их возникновения и относящая РПК к раннему послеродовому периоду, который составляет 2 часа и при влагалищных родах, как правило, совпадает с пребыванием пациентки в родильном отделении. При развитии кровотечения после 2-х часов, т. е. после перевода родильницы в послеродовое отделение, оно классифицируется как позднее [3]. Согласно приказу Минздрава России № 572н от 01.11.2012 (в ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) послеродовые кровотечения (рубрика O.72) классифицируются как по времени возникновения (O72.0 кровотечение в третьем периоде родов, O72.1 другие кровотечения в раннем послеродовом периоде), так и по этиологии (O72.2 позднее или вторичное послеродовое кровотечение, O72.3 послеродовый коагуляционный дефект, афибриногенемия, фибринолиз).

Действительно, классифицируя послеродовые кровотечения по времени их возникновения, мы имеем в виду момент диагностики кровопотери. Однако причины ранних и так называемых «поздних» послеродовых кровотечений, реализованных, а точнее диагностированных, в течение нескольких часов после родоразрешения, идентичны.

Очевидный критерий ранней диагностики патологической кровопотери — это объем наружного кровотечения. Однако патологическая кровопотеря не всегда является синонимом наружной кровопотери. Так, при травматическом повреждении матки с образованием ретроперитонеальной гематомы наружное кровотечение незначительно и ранняя диагностика патологической кровопотери затруднена. В этих случаях симптомы кровопотери и шока могут появиться через несколько часов.

В случаях недиагностированной задержки части последа или травмы матки, в т. ч. разрыва шейки матки при хорошей сократительной активности матки, объем наружного кровотечения может быть невыраженным и патологическая кровопотеря диагностируется позднее, как правило, при наружном массаже матки перед переводом родильницы в послеродовое отделение.

Причинами «запоздалой» диагностики кровотечения после кесарева сечения могут быть нарушение эвакуации лохий и перерастяжение матки, сопровождающиеся снижением ее сократительной активности и увеличением объема. Эти случаи «позднего» кровотечения, а точнее несвоевременной диагностики, являются, как правило, дефектом наблюдения, т. е. ятрогенными. В редких случаях родоразрешение путем кесарева сечения может осложниться образованием ретроперитонеальной гематомы и развитием шока и отсроченного кровотечения, связанного с коагулопатией потребления.

Таким образом, при выявлении или реализации патологической кровопотери более чем через 2 часа после родоразрешения кровотечение классифицируется как позднее. Однако с этиологической точки зрения такое кровотечение является ранним, т. к. причины его возникновения непосредственно связаны с процессом родов. По нашим данным, около 5% кровотечений, непосредственно связанных с процессом родов, диагностируются более чем через 2 часа после родоразрешения и в первую очередь это касается кровотечений после кесарева сечения.

К сожалению, причиной запоздалой диагностики кровотечений часто является неадекватное наблюдение в раннем послеродовом периоде. И до настоящего времени, несмотря на развитие современных технологий и фарминдустрии, актуально изречение известного отечественного акушера Г.Г. Гентера: «Нет числа случаям, где последовый период принял патологическое течение благодаря действиям рук человеческих, и неисчислимы страдания женщин, происходящие вследствие неправильного ведения послеродового периода» [9].

Таким образом, распространенная в отечественном акушерстве классификация РПК как возникших в течение 2-х часов после родов не в полной мере согласуется с этиологией. На наш взгляд, номинальное увеличение периода реализации, или, точнее, диагностики, РПК до 24 часов позволит считать отечественную классификацию этиологической.

Не менее весомым аргументом в пользу увеличения периода для ранних гипотонических кровотечений служит унификация акушерской тактики ведения. Классификация любой патологии подразумевает или должна подразумевать четкий алгоритм действий. Так, мероприятия при послеродовых кровотечениях соответствуют единым стандартам как в мире, так и в РФ [1, 3, 6]. Регламентированные алгоритмы ведения ранних гипотонических кровотечений связаны с объемом кровопотери, эффективностью последовательных этапов оказания помощи, но не с временем

начала кровотечения. Во избежание несоответствия диагноза и акушерской тактики, на наш взгляд, целесообразно относить к РПК кровотечения, непосредственно связанные с осложнениями родового акта и диагностированные в течение 24 часов послеродового периода.

Поздние (вторичные) кровотечения реализуются в период от 24 часов до 6–12 нед. послеродового периода [1, 5–7, 10]. Частота ППК составляет 0,01–2%. Риск кровотечения, как правило, связан с воспалительным процессом в матке, вторичным снижением сократительной активности, субинволюцией и нарушением отторжения децидуальной ткани, обычно происходящего в течение 7–9 сут. Частой причиной ППК является задержка плацентарных фрагментов, которые обычно подвергаются некрозу, покрываются фибрином и принимают форму плацентарных полипов. Отторжение плацентарного полипа может служить причиной ППК в течение всего послеродового периода [10–12].

К крайне редким причинам ППК относят врожденные дефекты гемостаза, хориокарциному, псевдоаневризмы маточных артерий и артериовенозные фистулы [12]. ППК, как правило, возникают в течение 1–2 нед. после родов и не ранее 2–3-х суток.

Следует сказать, что многие отечественные акушеры не давали четкого временного определения поздних кровотечений, а указывали на этиологические факторы их возникновения [9, 11]. Например, Н.С. Бакшеев придерживался этиологической классификации послеродовых кровотечений. По его мнению, РПК как следствие нарушения моторной функции матки (гипотония, остатки плаценты), травмы родовых путей, опухолей матки и дефектов гемостаза реализуются в течение 24 часов после родов [10]. Аналогичного определения РПК придерживается В.Е. Радзинский [13].

Таким образом, мы считаем целесообразным обсудить необходимость увеличить в классификации кровотечений период РПК до 24 часов и период ППК с 24 часов до 6 нед., т. е. до 42 дней послеродового периода, включенного в статистику материнской смертности. Увеличение периода реализации и диагностики РПК позволит привести в соответствие отечественную классификацию с этиологией послеродовых кровотечений, акушерской тактикой ведения и принятыми международными стандартами.

Литература

1. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.
2. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Кутакова Ю.Ю. и др. Гипотонические послеродовые кровотечения. Использование перевязки внутренних подвздошных артерий и эмболизации маточных артерий в раннем послеродовом периоде // Акушерство и гинекология. 2012. № 7. С.36–41 [Kurcer M.A., Breslav I. Yu., Kutakova Yu.Yu. i dr. Gipotonicheskie poslerodovy'e krvotocheniya. Ispol'zovanie perevyazki vnutrennix podvzdoshny'x arterij i e'mbolizacii matochny'x arterij v rannem poslerodovom periode // Akusherstvo i ginekologiya. 2012. № 7. S.36–41 (in Russian)].
3. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях // Клинические рекомендации МЗ РФ. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 29 мая 2014 г. № 15-4/10/2-3881 [Profilaktika, lechenie i algoritm vedeniya pri akusherskix krvotocheniyax // Klinicheskie rekomendacii MZ RF. Pis'mo Ministerstva zdoravooxraneniya RF ot 29 maya 2014 g. № 15-4/10/2-3881 (in Russian)].
4. Савельева Г.М., Курцер М.А., Бреслав И.Ю. и др. Опыт использования аппарата Haemonetics Cell Saver 5+ в акушерской практике // Акушерство и гинекология. 2013. № 9. С.64–71 [Savel'eva G.M., Kurcer M.A., Breslav I. Yu. i dr. Opyt ispol'zovaniya apparata Haemonetics Cell Saver 5+ v akusherskoj praktike // Akusherstvo i ginekologiya. 2013. № 9. S.64–71 (in Russian)].
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Postpartum hemorrhage // Practice Bulletin. Obstet Gynecol 2017. Vol. 130 (4). P.168–186. doi: 10.1097/AOG.0000000000002351

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Всероссийский конкурс клинических наблюдений

«Применение препарата Галавит в практике врача акушера-гинеколога»

Под эгидой Российского общества
акушеров-гинекологов (РОАГ)

Прием работ



15 февраля – 15 июля 2018 г.
на сайте galavitkonkurs.ru

Денежные премии

1-3 место 100 000 ₽

4-6 место 80 000 ₽

7-10 место 50 000 ₽

и другие призы для финалистов конкурса



Подробная информация на
galavitkonkurs.ru

Бесплатная горячая линия

8 800 707 71 81

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств необходимо использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т.ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторяя в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различий полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяются новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т.ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравниваются с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи//Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title//Journal Title. 2007. Vol. 5 (7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставят «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т.п., то они следуют после года издания. В конце описания — диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т.п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates//J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белоус Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс]//Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



XIX ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ

Мать и Дитя

26–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



Контактная информация

Участие в научной программе

Баранов Игорь Иванович
Тел.: +7 (495) 438-94-92
+7 (495) 438-77-44
E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Участие в выставке

Ранская Светлана
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
Моб.: +7 (926) 610-23-74
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

Регистрация участников

Сизова Мария
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб.: +7 (929) 646-51-66
E-mail: reg@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов

Лазарева Елена
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
Моб.: +7 (926) 095-29-02
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

М+Э МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru
Сайт: www.mediexpo.ru

Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru

Индинол® Форто

Единственное лекарственное средство для лечения мастопатии и профилактики рака молочной железы*



- Снимает боль и нагрубание молочных желез у 84% пациенток¹
- Мягко нормализует баланс женских гормонов, что в 2 раза снижает риск развития рака молочной железы^{1,2}
- Возможно применение при всех формах мастопатии, в том числе при узловой³

Схема применения

2 раза в сутки по **200** мг.
длительность курса лечения 6 месяцев

Информация из инструкции по медицинскому применению Индинола Форто:

Индинол® Форто является универсальным корректором патологических гиперпластических процессов в тканях молочной железы. В основе терапевтического эффекта Индинола® Форто лежит его антиэстрогенное и антипролиферативное действие. Главным свойством Индинола® Форто является его способность вызывать избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью.

Индолкарбинол, входящий в состав Индинола® Форто, модулирует цитохромную систему таким образом, что образующаяся изоформа цитохрома P450 - CYP1A1 гидроксилирует эстрогены во 2-м положении, с образованием 2-гидроксиэстрона (2-OHE1). Полученный метаболит является антагонистом рецептора эстрогенов и блокирует его активацию самими эстрогенами, а также их опасными метаболитами, в частности, 16-альфа-гидроксиэстроном (16α-OHE1), доля которого среди метаболитов снижается. Так подавляется индукция эстроген-зависимых генов, и клетка перестает получать чрезмерную эстроген-зависимую стимуляцию. Курсовое применение препарата способствует уменьшению интенсивности и исчезновению болевого синдрома в молочной железе при циклической масталгии (мастодинии).

Показания к применению:

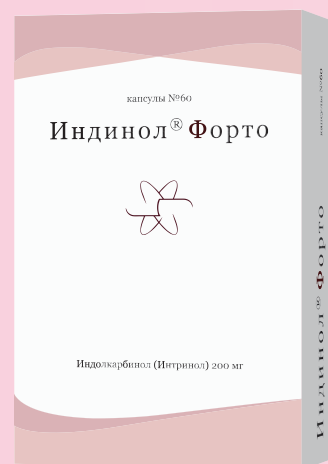
Циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы.

¹Киселев В.И., Сметник В.П., и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. *Акушерство и гинекология*. 2013;7:56-62.

²Muti P, Bradlow HL, Micheli A, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16αhydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology* 2000;11:635-640.

³Из инструкции по медицинскому применению ЛС Индинол® Форто

* Среди продуктов компании ИльмиксГрупп



РЕКЛАМА Номер регистрационного удостоверения ЛП - 002010

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА