

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Авторы номера

Радзинский В. Е.
Хамошина М. Б.
Белокриницкая Т. Е.
Письменная Е. Е.
Костин И. Н.
Бибнева Т. Н.
Дикке Г. Б.
Исаев А. А.
Лебедева М. Г.
Оразмурадов А. А.
Кайгородова Л. А.
Кукарская И. И.
Сотникова Л. С.
Фролова Н. И.
Крутова В. А.
Союнов М. А.
Лукаев А. А.
Оразов М. Р.
Рыбалка А. Н.
Покуль Л. В.
и другие

Виктор Евсеевич Радзинский

Интервью с членом-корреспондентом РАН,
заведующим кафедрой акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии Медицинского института
Российского университета дружбы народов
читайте на с. 8–10

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 9 (138), 2017



ВЕНОФЛЕБИН®

Регистрационный номер: ЛС-001211 от 09.06.2011

*Алый цветок водяной
Клювом колибри волнует
Меж набегающих волн.
(Идзэн)*

**ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ
ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
И ГЕМОРРОЯ**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Эссе к юбилею Виктора Евсеевича Радзинского

Когда возникает необходимость не просто рассказать о незаурядном человеке, а написать о нем, на первый взгляд, это кажется крайне сложным, почти невозможным. Думается, что нечто важное, самое интересное, самое главное будет упущено, останется невысказанным. Особенно, когда пишешь об Учителе. И при этом о человеке, изменившем твою собственную жизнь.

Виктор Евсеевич Радзинский — это целая планета. Это особый континуум, за которым все не устают завороченно наблюдать, это уникальный мир, живущий по канонам разума, добра и непрестанного движения вперед. Экспедиции на эту планету незабываемы и много дают каждому там побывавшему.

Первое, что поражает в нем, — энциклопедическая память. Я не помню случая, когда бы Виктор Евсеевич не ответил на мой вопрос из любой области знаний, будь то логистика, исторический факт или сорт смородины. Его дочь однажды то ли в шутку, то ли всерьез дала мне совет: «Если он сердится — немедленно задай вопрос. Тут же переключится и начнет читать лекцию. Глядишь, и забудется...» Память эта не только профессиональная, что вполне ожидаемо для члена-корреспондента и академика трех академий. Нет, он помнит имена и отчества, интересы, отличительные особенности, предпочтения, семейные нюансы не только друзей, но и просто знакомых, а у коллег — еще и должности, и области профессиональных и научных интересов. Он помнит, когда, кто и что сказал или написал. Обмануть, исказить информацию на этой планете невозможно.

Второе необыкновенное свойство — умение мыслить «государственно», видеть самое главное, наперед. Конфуций говорил: «Задача учителя — открывать новую перспективу размышлениям ученика». Виктор Евсеевич владеет этим виртуозно, умея вычленив из текущей рутины, из повседневно поступающей информации самое важное и ценное, то, что непременно требует запоминания и осмысления, то, что впоследствии послужит базисом для верных решений и залогом успеха дел, которые обязательно нужно будет сделать. Это может быть социально-политический срез, некий поступок или

шаг научного поиска — не имеет значения. Он умеет видеть перспективу, и это прозрение — особый дар.

Третье «планетарное» качество — постоянная потребность в движении. Физическом, интеллектуальном, событийном. Хобби — туризм, плавание (в любом подходящем водоеме!), теннис, рафтинг. Телефон не отключается, разве только в самолете. Книги — издавать по две-три в год уже мало! Конгрессы, конференции, школы, брифинги, интервью, заседания, вебинары, селекторы, обходы в клинике — жизнь распланирована по часам и минутам. И в этот вихрь планета Виктора Евсеевича вовлекает всех желающих — главное, не бояться скорости и высоты.

Он необыкновенный руководитель и наставник, умеющий разглядеть именно твое призвание, некий талант и потенциал, способность делать что-то лучше других. И не просто так, а с прицелом — где пригодишься для дела. И не просто пригодишься, а имеешь возможность действительно преуспеть. Не захочешь, не сможешь, не потянешь — ну что ж, дело твое. Возможность была. Но ты можешь получить второй, третий шанс. Если будешь упорно продолжать пытаться стать спутником этой планеты. Если, получив некое ускорение, выйдешь на нужную орбиту, — ты им станешь. Таких спутников — уже целая маленькая вселенная.

Ученики и единомышленники

*Виктор Евсеевич
всегда выступает апологетом
доказательной медицины
и внедрения мировых
и отечественных приоритетов
в повседневную практику российских
акушеров-гинекологов*



Виктора Евсеевича сегодня возглавляют министерства и департаменты здравоохранения в России и за ее пределами, региональные службы акушерства и гинекологии, кафедры медицинских вузов, крупные лечебно-профилактические учреждения многих стран, в том числе российские национальные перинатальные центры, к становлению и достижением которых он имеет непосредственное, личное отношение. Будучи вице-президентом Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), главой Комитета РОАГ по качеству акушерско-гинекологической помощи, неизменным соредактором национальных врачебных руководств по акушерству и гинекологии, идеологом и инициативным соавтором нормативных документов Минздрава РФ нового формата (порядков, приказов, федеральных стандартов и клинических протоколов), заместителем председателя Экспертного совета ВАК РФ по хирургическим специальностям, на передовой борьбы с рутинной Виктор Евсеевич всегда выступает апологетом доказательной медицины и внедрения мировых и отечественных приоритетов в повседневную практику российских акушеров-гинекологов. И это ему удается.

Не менее удивительны в этом человеке полное отсутствие зависти к другим людям, равно как и присущие ему изначально готовность и желание помочь всем и каждому советом и делом. Это какое-то отцовское, правильное, ответственное отношение к подчиненным и окружающим, не говоря уже про собственного ребенка. Я не встречала других родителей, которые бы давали своему малышу читать книги из домашней библиотеки только после того, как в них проверены и собственноручно исправлены все ошибки и опечатки и расставлены пропущенные запяты. Я была потрясена этими правками, сделанными шариковой ручкой. Ибо «ребенок должен читать и запоминать правильный текст». Результат — к 25 годам дочь имеет две изданные книги и печатает без ошибок на русском и английском языках с закрытыми глазами.

Возможно, в этой разумной педантичности отчасти кроется и секрет ошеломляющего успеха организационной и научной деятельности профессора, ныне члена-корреспондента РАН Виктора Евсеевича Радзинского. Долгий и непростой путь от заведующего отделением до научного и нравственного лидера национального масштаба ознаменовался государственной наградой Туркменистана — орденом «Гайрат» (Герой Туркменистана, это исторический прецедент!) на посту директора НИИ охраны здоровья матери и ребенка за снижение материнской и перинатальной смертности в республике, званиями почетного работника высшего профессионального образования РФ и заслуженного деятеля науки РФ, созданием нескольких научных школ, получивших мировое признание. Проблемы репродуктивного здоровья женщин, ранние сроки беременности, преждевременные роды, репродуктивная хирургия, перинеология, биохимия, микробиология, генетика и молекулярная биология репродукции, антивозрастная и митохондриальная медицина... Число докторов наук перевалило за 50, кандидатов — за 250. Учебники, созданные им и его кафедрой, переводятся на иностранные языки, а неко-

торые из них становятся альфой и омегой национальных систем здравоохранения.

Помимо уникального многонационального педагогического коллектива кафедры Российского университета дружбы народов — одного из крупнейших вузов страны, университета, занимающего почетные места в мировом рейтинге, — в творческом активе Виктора Евсеевича научно-популярный журнал «Status Praesens. Акушерство, гинекология и бесплодный брак», который читают три четверти практикующих в России врачей; Междисциплинарная ассоциация специалистов в области репродуктивной медицины, сумевшая объединить устремления акушеров-гинекологов и неонатологов, хирургов, педиатров, организаторов здравоохранения; 18 патентов на изобретение и 18 монографий по специальности, а также две книги, не имеющие отношения к медицине.

Очень личный и трогательный момент — уважительное его отношение и толерантность к разным культурам и традициям наряду с потребностью создавать и бережно хранить традиции самому — как в семье (новогодние обеды, майский «хаш», гостеприимные сентябрьские ужины с коллегами из регионов), так и в творческой и профессиональной деятельности. Яркий пример тому — постоянно действующие образовательные семинары по актуальным проблемам акушерства и гинекологии во всех федеральных округах, международные форумы «Ранние сроки беременности», «Медицина молочной железы», «Инфекции и инфекционный контроль», а также знаковый республиканский семинар «Репродуктивный потенциал России. Версии и контраверсии», ежегодно в течение 10 лет собирающий тысячи делегатов из всех регионов РФ, ближнего и дальнего зарубежья.

В 2017 году юбилей не только самого профессора Радзинского, но и сочинских «Контраверсий», посещаемость которых растет в геометрической прогрессии, чему в немалой степени способствует креативность, творческий подход юбиляра, его любовь к печатному слову и склонность к театральности. Распиленная на сцене кюретка — очередное тому подтверждение.

Виктор Евсеевич — прекрасный семьянин, отец и дедушка. Он любит жизнь во всех ее проявлениях и свою профессию во всех ее гранях. Любит людей и умеет дружить. Семь раз в десятку — время не только подводить итоги и передавать опыт. Это начало нового витка творческих достижений и научного поиска. Поздравляя юбиляра с достойной уважения датой, хочется пожелать ему крепкого здоровья, активного и творческого долголетия, семейного благополучия, процветания его делу, профессиональных побед, новых дорог и горизонтов ему и его ученикам! Будьте здоровы и счастливы, дорогой Учитель!

*Профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии медицинского факультета
Медицинского института РУДН, главный редактор
«Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология
Хамошина М. Б.*

*Редакция журнала
«Доктор.Ру»
искренне поздравляет
Виктора Евсеевича с юбилеем!
Желаем талантливых
последователей и творческих
успехов!*

ПРОГИНОВА®

Помощь новой жизни



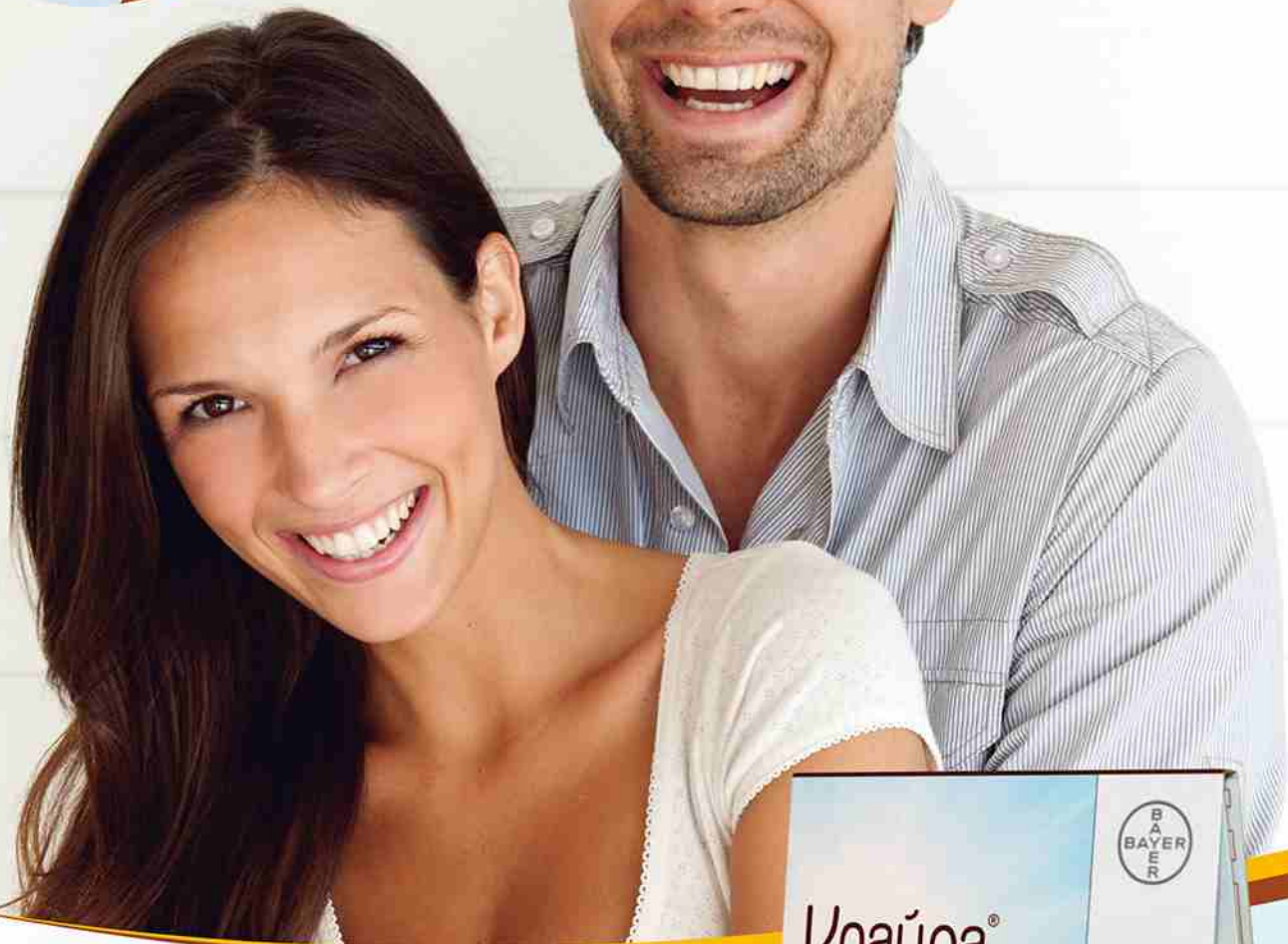
Реклама

Alvogen

123112, г. Москва, Пресненская наб., 6, стр. 2, МФК «Башня Империя», оф. 1708
Mail: inforussia@alvogen.com, тел.: +7 (499) 350-13-48

FROM
ICELAND

Клайра®



Больше чем контрацепция*

Лечение ОМК**

Идентичный
натуральному
эстроген в составе

Максимально
физиологичный
режим***

Клайра®

Международное непатентованное наименование или группировочное название:

Диеногест + Эстрадиола валерат

Лекарственная форма и состав: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 28 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток: темно-желтого, розового, бледно-желтого и красного цвета и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Темно-желтые активные таблетки содержат 3 мг эстрадиола валерата; розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста; бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 3 мг диеногеста; красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.

Показания к применению: пероральная контрацепция; пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии.

Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбозии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда), инсульт 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, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза;

беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбозии: курение; ожирение; дислипидемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; обширные хирургические вмешательства без длительной иммобилизации; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама); послеродовой период.

Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся головная боль (в т.ч. головная боль «напряжения»), боль в области пазух носа; боли в животе, вздутие живота, тошнота; акне; отсутствие менструальноподобных кровотечений; дискомфорт в молочных железах; боли в молочных железах; болезненность сосков; боли в сосках; болезненное менструальноподобное кровотечение; нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия); повышение массы тела.

Регистрационный номер: ЛП-000010. Актуальная версия инструкции от 13.09.2016.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Байер Фарма АГ, Германия

Производитель: Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ОМК - обильные менструальные кровотечения

* См. «Показания к применению препарата Клайра®»

** Без органической патологии.

*** Соотношение гормонов приближено к естественному менструальному циклу.

L.RU.MKT.03.2017.0093

Реклама

АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

При поддержке



Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология № 9 (138), 2017

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Индексируется импакт-фактор РИНЦ

Главный редактор журнала «Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология

Хамошина М. Б., д. м. н., профессор

Редакционный совет журнала «Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология

Андреева Е. Н., д. м. н.

Анциферов М. Б., д. м. н., профессор

Дедов И. И., академик РАН, д. м. н., профессор

Мельниченко Г. А., академик РАН, д. м. н., профессор

Петунина Н. А., д. м. н., профессор

Прилепская В. Н., д. м. н., профессор

Радзинский В. Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

Савельева Г. М., академик РАН, д. м. н., профессор

Серов В. Н., академик РАН, д. м. н., профессор

Сутурин Л. В., д. м. н., профессор

Фаткуллин И. Ф., д. м. н., профессор

Шестакова М. В., академик РАН, д. м. н., профессор

Научные редакторы

Костин И. Н., д. м. н., доцент

Назаренко Т. А., д. м. н., профессор

Овсянникова Т. В., д. м. н., профессор

Стуров В. Г., д. м. н.

Чечнева М. А., д. м. н.

Директор журнала

Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru

Проект-директор редакции

Елисова О. В., к. м. н., proekt@rusmg.ru

Реклама

reklama@rusmg.ru

Фото на первой обложке, с. 1, 74 из архива

НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»,

на с. 8 из личного архива

Адрес редакции

107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,

д. 23, стр. 1а, а/я 52.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое

партнерство содействия развитию

системы здравоохранения и медицины

«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано Министерством

Российской Федерации по делам печати,

телерадиовещания и средств массовых

коммуникаций (ПИ № 77-13286

от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано

Федеральной службой по надзору в сфере

массовых коммуникаций, связи и охраны

культурного наследия (ПИ № ФС77-31946

от 23 апреля 2008 г.)

При перепечатке текстов и фотографий,

а также при цитировании материалов

журнала ссылка обязательна

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

За точность сведений об авторах,

правильность цитат и библиографических данных

ответственность несут авторы

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ»

Периодичность: 15 номеров в год

Тираж: 10 000 экз.

На сайте www.rusmg.ru и в научной

электронной библиотеке eLIBRARY.RU

доступны полные тексты статей

Подписной индекс журнала в каталоге

Агентства «Роспечать»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
№ 9 (138), 2017

1–2 ЮБИЛЕЙ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

8–10 Член-корреспондент РАН В. Е. Радзинский: «Сегодня в России показатель материнской смертности не отличается от показателей других цивилизованных стран мира...»

ГИНЕКОЛОГИЯ

12–16 Факторы риска развития климактерического синдрома тяжелой степени: клиничко-статистическое исследование.

Костромина А. А., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Союнов М. А., Рябова В. А.

17–20 Уровень витамина D у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью.

Оразов М. Р., Хамошина М. Б., Оразмурадов А. А., Кайгородова Л. А., Марапов Д. И., Барсегян Л. К.

22–26 Опыт ведения пациенток с миомой матки и бесплодием.

Крутова В. А., Баширов Э. В., Чуприненко Л. М., Тарабанова О. В., Ордокова А. А.

27–32 Возможности терапии и профилактики тромбозов на фоне гормональной терапии в гинекологии.

Сотникова Л. С., Голубятникова Е. В.

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

33–37 Тактика ведения беременных женщин с предраковыми процессами шейки матки.

Бибнева Т. Н., Радзинский В. Е., Костин И. Н., Покуль Л. В.

38–43 Инновационные технологии в пренатальной диагностике: мнение врачей и пациентов.

Емельяненко Е. С., Исаев А. А., Письменная Е. Е., Левицкая Н. А., Костин И. Н.

44–47 Улучшение перинатальных исходов при преждевременных родах.

Рыбалка А. Н., Зиядинов Ар. А., Сулима А. Н., Зиядинов Ал. А.

48–51 Гистологические особенности плаценты у рожениц с хроническим пиелонефритом при применении гипербарической оксигенации и без нее.

Оразмурадов А. А., Савенкова И. В., Минаева А. В., Хубецова М. Т., Паенди О. Л., Лукаев А. А.

52–57 Современный подход к консервативному лечению послеродовых гипотонических кровотечений методом баллонной тампонады матки.

Легалова Т. В., Кукарская И. И.

58–63 Нутриционная поддержка, течение беременности и врожденные пороки сердца у новорожденных.

Белокриницкая Т. Е., Фролова Н. И., Туранова О. В., Ли О. А., Гаряшина Е. А., Дмитриева Е. И., Карасева А. Ш., Старицына О. А.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

64–68 Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов, фортифицированных левомефолатом кальция.

Дикке Г. Б., Лебедева М. Г.

69–73 Контролируемая гиперстимуляция в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с ановуляторным бесплодием: чем меньше, тем лучше?

Ермоленко К. С., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Костин И. Н.

73 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

74–76 НОВОСТИ

1–2 ANNIVERSARY

INTERVIEW

- 8–10 **V. E. Radzinsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences:** "The maternal mortality rate in Russia today is no different than in other advanced-sector countries..."

GYNECOLOGY

- 12–16 **Risk Factors for Severe Menopausal Syndrome: a Clinicostatistical Study.**
A. A. Kostromina, V. E. Radzinsky, M. B. Khamoshina, M. A. Soyunov, V. A. Ryabova
- 17–20 **Vitamin D Levels in Women with Endometriosis-associated Pelvic Pain.**
M. R. Orazov, M. B. Khamoshina, A. A. Orazmuradov, L. A. Kaigorodova, D. I. Marapov, L. K. Barsegyan
- 22–26 **Treating Infertile Patients with Uterine Leiomyoma.**
V. A. Krutova, E. V. Bashirov, L. M. Chuprinenko, O. V. Tarabanova, A. A. Ordokova
- 27–32 **Treating and Preventing Thrombosis in Women Receiving Hormone Therapy.**
L. S. Sotnikova, E. V. Golubyatnikova

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 33–37 **Management of Pregnancy in Patients with Precancerous Cervical Lesions.**
T. N. Bebneva, V. E. Radzinsky, I. N. Kostin, L. V. Pokul
- 38–43 **Innovative Technologies in Prenatal Diagnosis: Doctor and Patient Opinions.**
E. S. Emeliyanenko, A. A. Isayev, E. E. Pismennaya, N. A. Levitskaya, I. N. Kostin
- 44–47 **Improving Perinatal Outcomes in Women with Preterm Labor.**
A. N. Rybalka, Ar. A. Ziyadinov, A. N. Sulima, Al. A. Ziyadinov
- 48–51 **Placental Histology in Puerperant Women with Chronic Pyelonephritis, in Relation to Whether or Not Hyperbaric Oxygen Therapy Was Given during Pregnancy.**
A. A. Orazmuradov, I. V. Savenkova, A. V. Minaeva, M. T. Khubetsova, O. L. Paendi, A. A. Lukaev
- 52–57 **The Current Approach to Conservative Treatment of Hypotonic Postpartum Hemorrhage Using Intrauterine Balloon Tamponade.**
T. V. Legalova, I. I. Kukarskaya
- 58–63 **Nutritional Support, Pregnancy, and Congenital Heart Defects in Newborns.**
T. E. Belokrinskaya, N. I. Frolova, O. V. Turanova, O. A. Li, E. A. Garyashina, E. I. Dmitrieva, A. Sh. Karaseva, O. A. Staritsyna

REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY

- 64–68 **Non-Contraceptive Effects of Combined Oral Contraceptives Fortified with Calcium Levomefolate.**
G. B. Dikke, M. G. Lebedeva
- 69–73 **Controlled Ovarian Hyperstimulation in Patients with Anovulatory Infertility Participating in In Vitro Fertilization Programs: the Less the Better?**
K. S. Ermolenko, V. E. Radzinsky, M. B. Khamoshina, I. N. Kostin

73 LIST OF ABBREVIATIONS

74–76 NEWS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gynecology Endocrinology
No. 9 (138), 2017

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

Editor-in-Chief
Doctor.Ru Gynecology Endocrinology
M. B. Khamoshina

Editorial Board
Doctor.Ru Gynecology Endocrinology
E. N. Andreeva
M. B. Antsiferov
I. I. Dedov
G. A. Mel'nichenko
N. A. Petunina
V. N. Prilepskaya
V. E. Radzinsky
G. M. Saveliyeva
V. N. Serov
L. V. Suturina
I. F. Fatkullin
M. V. Shestakova

Science Editors
I. N. Kostin
T. A. Nazarenko
T. V. Ovsyannikova
V. G. Sturov
M. A. Chechneva

Journal Director
E. G. Antoniad, antoniadi@rusmg.ru

Director of Editorial Projects
O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:
reklama@rusmg.ru

Photos

Front cover and pages 1, 74: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP, page 8: Courtesy of the author

Journal Central Office

23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: +7 (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued April 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: 000 MORE Agency
Frequency: 15 issues a year
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at www.rusmg.ru and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)



Эндометриоз под контролем!

Визанна – первая линия терапии
эндометриоза^{1,2}

- Сопоставимая с агонистами ГнРГ* эффективность в купировании боли³
- Способствует уменьшению размеров и количества эндометриоидных очагов⁴
- Благоприятный профиль безопасности и переносимости, подходящий для длительного применения^{1,5,6}



ВИЗАННА (VISANNE). Международное непатентованное или группировочное наименование: Диеногест. Лекарственная форма: таблетки. Каждая таблетка содержит 2,000 мг диеногеста микронизированного. Показания к применению: лечение эндометриоза. Противопоказания: Острый тромбоз, венозные тромбозы в настоящее время; заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми поражениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в том числе рак молочной железы; кровотечения из влагалища неясного генеза; холестатическая желтуха беременных в анамнезе; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 12 лет (до наступления менархе); беременность и период грудного вскармливания. Применение с осторожностью: депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбоз глубоких вен в анамнезе, венозные тромбозы в анамнезе. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. До начала приема препарата Визанна необходимо прекратить применение гормональной контрацепции. Начало приема препарата Визанна возможно в любой день менструального цикла. Препарат принимают по одной таблетке в сутки без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости запивая водой или другой жидкостью. Таблетки необходимо принимать непрерывно вне зависимости от кровотечений из влагалища. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием из следующей упаковки, не делая перерыва в приеме препарата. Эффективность и безопасность применения препарата доказана при длительности терапии не более 15 месяцев. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие: Побочные эффекты

возникают чаще в первые месяцы приема препарата Визанна, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым побочным эффектам относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения), головная боль, дискомфорт в молочных железах (включая увеличение молочных желез и боли в молочных железах), снижение настроения и акне. Также часто встречаются увеличение массы тела; нарушение сна (включая бессоницу); нервозность; потеря либидо; изменение настроения; мигрень; тошнота; боли в области живота (включая боли внизу живота и боли в эпигастрии); метеоризм; ощущение распирания живота; рвота; алопеция; боли в спине; киста яичника (включая геморрагическую кисту); приливы жара; маточные кровотечения / аменорея; астеническое состояние (включая утомляемость, астению и недомогание); раздражительность. Регистрационный номер: ЛП-000455. Актуальная версия инструкции от 25.03.2016. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Фарма АГ, Германия. Производитель: Байер Веймар ГмБХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. *ГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона. Ссылки: 1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. Москва, 2013, 86с. | 2. Dunselmann G.A. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014 Mar; 29(3): 400–412. | 3. Strowitzki T. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod. 2010; 25(3): 633–641. | 4. Cosson M. et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. Fertil Steril. 2002; 77(4): 684–692. | 5. Seitz C. et al. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a oneyear, open-label, follow-up study [abstract]. Fertil Steril. 2009; 92(3): S107. Poster presented at the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 65th Annual Meeting, Atlanta, GA, USA. | 6. Strowitzki T. et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. Int J Womens Health. 2015; 7: 393–401.

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

Визанна

Регистрационный номер: ЛП-000455

«Сегодня в России показатель материнской смертности не отличается от показателей других цивилизованных стран мира...»



Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Российского университета дружбы народов. Заместитель председателя Экспертного совета ВАК РФ по хирургическим дисциплинам.

Президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС), вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, действительный член Международной академии наук Высшей школы и Украинской Академии наук, член Всемирной и Европейской ассоциаций акушеров-гинекологов, Президиума Научного общества акушеров-гинекологов РФ.

Автор 18 монографий, более 570 статей, 15 учебников и 18 изобретений. Под руководством Виктора Евсеевича защищены свыше 50 докторских и более 250 кандидатских диссертаций. Заслуженный деятель науки РФ, почетный работник высшего профессионального образования РФ.

— **Уважаемый Виктор Евсеевич, в последние десятилетия в отечественной акушерско-гинекологической службе произошли значительные изменения. Что улучшилось и что, на Ваш взгляд, позволило добиться этих перемен? Какие первоочередные задачи стоят перед акушерами-гинекологами сегодня?**

— За последние полтора десятилетия изменений в акушерско-гинекологической службе произошло больше, чем за предыдущие полвека. Это стало возможным благодаря смене парадигмы организации акушерской и перинатальной помощи. В ее основу теперь положена концепция территориального перинатального центра — учреждения, осуществляющего мониторинг состояния здоровья беременных всего региона (области, края, республики) и концентрирующего в своих стенах женщин с высоким акушерским и перинатальным риском.

В сельской местности произошедшие изменения носят просто революционный характер. Каждая взятая на учет беременная должна быть под наблюдением перинатального центра начиная с дородового этапа оказания медицинской помощи, где будет рассчитана ее индивидуальная степень риска в динамике, соблюдены существующие протоколы, включая интерпретацию результатов обследований, и при

необходимости обеспечена ее госпитализация в акушерский стационар соответствующего уровня. Результат — женщины стали реже умирать, о чем свидетельствует статистика. Сегодня в России показатель материнской смертности не отличается от показателей других цивилизованных стран мира, в том числе в отношении материнских потерь, связанных с экстрагенитальными заболеваниями. А от кровотечения наши женщины при родах умирают в два раза реже, чем во всем мире. Почему? Потому что современные родовспомогательные учреждения используют современные медицинские и перинатальные технологии и призваны работать в четком соответствии с утвержденными протоколами.

Мы стали свидетелями резкого снижения на протяжении десяти последних лет частоты возникновения послеродовых инфекций и у детей, и у матерей. Причина проста — смена идеологии. Вместо попытки создать стерильный родильный дом, ужесточая санитарно-эпидемиологический режим или добиваясь «стерильного влагилица», на вооружении врача сегодня — современные технологии борьбы с инфекцией, которые подразумевают чистые руки, а не войну с микробами, которых в каждом из нас проживает более 10 000 наименований общим весом 2,5 кг. Все совсем наоборот — мы нала-

живаем взаимодействие с этими микробами: не бреем, не катетеризируем и вообще мало вмешиваемся в физиологический процесс деторождения.

В российских перинатальных центрах успешно ведут борьбу со второй по значимости проблемой после материнской смертности — преждевременными родами. Их за последние 60 лет меньше не стало. Последний европейский протокол признает, что в ближайшие 10–15 лет ситуация не изменится. Раньше беременные рожали раньше срока в ближайшем родильном доме, и недоношенный ребенок зачастую погибал, а теперь при начавшихся преждевременных родах малыша еще в утробе матери успевают доставить в перинатальный центр, в стационар третьего уровня, где есть все условия для его выхаживания.

Задача, которая сейчас стоит перед акушерами, — добиться показателей, отличающихся не в разы от показателей самых развитых стран, а всего лишь на проценты. Современная трехуровневая система оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде позволяет это сделать. Однако пока еще есть и нарушения при госпитализации, когда перинатальные центры используют не по назначению, направляя в них женщин с экстрагенитальными заболеваниями. В соответствии с Приказом Минздрава

РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н беременные с любыми экстрагенитальными заболеваниями должны получать помощь в профильных отделениях. При необходимости акушеры придут и сделают кесарево сечение. Такова практика во всем мире.

— **Не так давно вышло второе издание Вашей книги «Акушерская агрессия». Несколько слов о ней.**

— Эта книга о преодолении стереотипов. О том, чего не надо делать в акушерстве, об анахронизмах, с которыми борется современное акушерство. О полипрагмазии, об агрессивной дистрибуции препаратов, о спекуляции на невежестве врачей. Фармакологическая агрессия — следствие глупостей, которые продолжают совершать врачи, назначая порой уже просто нелепые средства, унаследованные от предков. Никакая Но-шпа и никакой Магне В6 не показаны беременным, они не входят ни в какие клинические протоколы. К сожалению, у нас нет доказательной базы по применению при беременности многих фармакологических препаратов, ставших рутинными для российского акушера-гинеколога. Но надо понимать, что легитимно назначать лишь те лекарственные средства, которые перечислены в Государственном регистре лекарственных средств и разрешены для применения в Российской Федерации для беременных.

А бритье волос на лобке, а обязательная клизма при поступлении в роддом, катетеризация мочевого пузыря после родов, лед на низ живота — четыре хорошо известных анахронизма, с которыми борется современное акушерство? К сожалению, борьба до сих пор не окончена, слишком сильна сила привычки. Но ведь уже доказано, что эти меры инфекции не снижают, а размножают, и кровотечения не профилируют.

А ранняя выписка, за которую мы ратуем уже много лет? В 2010 году был утвержден новый САНПиН, который разрешил и утвердил почти все, что требовалось: совместное пребывание матери и ребенка, отмену наблюдательных отделений, — но из-за необходимости прививки новорожденному БЦЖ на третьи сутки в стенах роддома так и не разрешил раннюю (на вторые сутки после родов) выписку.

Нас, акушеров, полностью поддерживают многие эпидемиологи, фтизиатры. Понятна боязнь чиновников высокого уровня, как бы чего не вышло, как бы не

создать условия для вспышек туберкулеза из-за утраты контроля за вакцинацией БЦЖ. Но в Японии, например, ее делают в первые сутки после рождения малыша. Если бы существующая ныне педиатрическая служба была способна гарантированно обеспечить вакцинацию детей на участке, либо если бы государство поставило целью закупить (уж не говорю — разработать!) вакцину, такую, как в Японии, которую можно применять на первые сутки после родов, выгода для общества была бы весьма значительной.

А упорная госпитализация беременных за 3 недели до родов. Зачем? Ведь даже женщины из группы высокого риска, которых следует госпитализировать заблаговременно, должны попадать в роддом ближе к сроку родов, то есть ближе к 40 неделям, а для повторного кесарева сечения — к 38,5 неделям! В 37 недель им там делать нечего. Праздно лежащая в акушерском отделении беременная пробуждает в акушерах самые страшные проявления акушерской агрессии — желание инициировать начало родов и искусственно ускорить родовый акт. Отсюда — амниотомия без показаний и стимуляция родовой деятельности при отсутствии биологической готовности к родам. В книге весьма образно описан «синдром крокодила» — крокодил, как известно, не способен ходить задом. Так и из нашего отделения патологии выход только один — через родзал. И это при том, что амниотомия при незрелой шейке матки в 16 раз увеличивает общее число осложнений родового акта и в 6 раз — частоту кесарева сечения.

— **Только что под Вашей редакцией увидела свет монография «Нехирургический дизайн промежности». Расскажите, пожалуйста, о наиболее перспективных направлениях развития эстетической и реконструктивно-пластической гинекологии.**

— Нехирургический дизайн — это модное течение, имеющее опережающее научное обоснование. У нас ранее вышли две книги, одна даже двумя изданиями: «Патология влагалища и шейки матки» в 1998 году и «Перинеология» в 2006, 2010 годах. Последняя — свод всех сведений о женской промежности. В частных клиниках в последние годы особенно востребована современная технология нехирургического дизайна, позволяющая при помощи малоинвазивного вмешательства воссоздавать анатомию

и восстанавливать утраченные функции вульвы, влагалища и промежности: реже — навсегда, чаще — временно, как альтернатива большой хирургии на определенном этапе. Как правило, результат вполне удовлетворяет женщину и ее партнера, улучшает женское здоровье, сексуальную функцию и так далее. Книга «Нехирургический дизайн промежности» ожидаемо оказалась очень популярной, поскольку она содержит всю новую информацию, необходимую для понимания будущего развития эстетической гинекологии с использованием возможностей большой и малой реконструктивной хирургии.

— **Качественная медицинская помощь вообще, а в акушерстве и гинекологии особенно, невозможна без соответствующей подготовки специалистов. Какие перемены ждут систему до- и последипломной подготовки врачей акушеров-гинекологов?**

— Какие перемены ждут нашу многострадальную систему подготовки врачей-специалистов, никто пока (или уже?) точно не знает. За три последних года сложилось достаточно стройное представление о непрерывном медицинском образовании как о форме, при которой врач по-прежнему аттестуется как специалист каждые пять лет, но ежегодно набирает себе баллы, или кредиты. Теперь появились сообщения о том, что эта система еще не имеет под собой нормативной базы. Что будет дальше, можно лишь предполагать.

В то же время введенная в прошлом году аккредитация выпускников медицинского вуза после государственного экзамена стала мощным дисциплинирующим фактором. Все тесты представлены в электронном виде, все этапы аккредитационного испытания объективны. Если российская ментальность не испортит эту идею, как произошло с ЕГЭ, то задумка хорошая. ЕГЭ тоже было хорошей идеей, турки с его помощью успешно поборили коррупцию в высшей школе, а вот у нас пока не получается.

— **Виктор Евсеевич, Вы много лет наряду со студенческой возглавляете кафедру факультета повышения квалификации медицинских работников. Что Вы думаете по поводу реформирования последипломного медицинского образования и медицинской науки?**

— Почему всех перестала устраивать предыдущая модель последипломного

образования? На мой взгляд, причина прежде всего кадровая. Ассистент кафедры, кандидат наук 30 лет назад получал 280 рублей, а я, заведующий отделением, будучи тоже кандидатом наук, получал 130 рублей. Сейчас все вузы, и наш в том числе, испытывают большие трудности с подбором кадров. Для меня как руководителя огромная проблема — найти молодых преподавателей на обе кафедры, потому что зарплаты мизерные.

Перемены в системе последипломной подготовки назрели, они необходимы. Но ведь не в группах по 15–20 и более человек. Обучение врача должно быть максимально индивидуализированным и осуществляться в основном по типу прикомандирования на рабочем месте. Важно, чтобы тебя не только учили, но и научили клиническому мышлению, мануальному навыку. Наша кафедра с этой точки зрения очень востребована, в том числе на выездных циклах, когда мы приезжаем, делаем обходы, участвуем в операциях, проводим деловые игры.

Что касается науки: любая наука держится на одних и тех же постулатах. Это очень хорошо продемонстрировала ВАК, которая в перестройку оказалась самым востребованным учреждением, ибо декларировала, что не отказывается в экспертизе и защите диссертации ни одному гражданину ни одной страны, лишь бы его основной диплом был нострифицирован в России.

Теперьшнее ужесточение требований к диссертациям привело, прежде всего, к уменьшению их количества. И это хорошо. Но та часть реформы, которая вначале отменила соискательство, оказалась плохой идеей прежде всего для врачей. Потому что ровно 50% врачей, хороших, честных, способных, уже переросли себя, многого достигли. Им хочется обобщить опыт, повысить свой статус. Мы боролись за возвращение соискательства и победили. Через год появилась форма прикрепления к вузу для завершения кандидатской диссертации. И опять врачи стали работать и заниматься наукой.

— Будучи членом-корреспондентом Российской академии наук и экспертом ВАК РФ, как Вы оцениваете перспективы развития медицинской науки, прежде всего в области акушерства и гинекологии?

— Вся беда любой науки в разобщенности. И наоборот, всегда есть

польза в интеграции. Когда гинекология лишается полностью фундаментальных основ, молекулярно-биологических методов исследования — это крах. Именно этому посвящено Постановление Президиума РАН (август 2017 года) — единению вузовской и академической науки. Клинические и биологические вопросы должны решаться фундаментальными методами. Все необходимое сегодня может обеспечить только взаимодействие между специальностями.

— Виктор Евсеевич, Вы основали профессиональное сообщество, которое символично назвали МАРС. Каковы его миссия и цели?

— Взаимодействие между специальностями. Иностранцы все время спрашивают: кто такие эндокринологи? Это те, кто лечит диабет и щитовидную железу? Это должен делать врач общей практики. А диабетолог и тиреолог — на пятиmillionный город один человек. А кто такой гинеколог-эндокринолог? Ведь 80% гинекологических заболеваний эндокринно детерминированы. Абсурд! Амбулаторный акушер-гинеколог, как и во всем мире, должен уметь делать все. Поэтому мы учредили МАРС, чтобы за репродуктивное здоровье не отвечали только акушеры и гинекологи.

Акушеры, гинекологи, педиатры, эндокринологи, терапевты — когда собираются все эти специалисты вместе, тогда и происходит все самое интересное и необходимое сегодня — специалисты слышат друг друга.

Сегодня в акушерско-гинекологической практике очень много междисциплинарных проблем. Их и пытается решить МАРС.

— Кроме научных монографий, Вы пишете и другие книги. Книгу «Фронтные письма», рассказывающую об истории Вашей семьи, о жизни в годы войны, невозможно читать без слез. Недавно Вы в соавторстве со своей дочерью Еленой выпустили еще одну семейную книгу. О чем она?

— За весьма долгую жизнь нашим семейным хобби — сначала вместе с женой, потом и с дочерью — стало собирание картин. Не те, которые собирают, чтобы вкладывать деньги, а совсем другие. Это восходит к Хемингуэю: «Праздник, который всегда с тобой», когда Хемингуэй с первой женой Мэри

были у Гертруды Стайн. Гертруда увидела, как они любят картины. И она подошла и сказала: «Я вижу, вам нравятся мои импрессионисты, но не обращайтесь на них внимания. У Вас никогда не будет денег, чтобы их купить, однако я дам вам совет. Покупайте любые понравившиеся работы, невзирая на автора, стиль, его направление. Главное, чтобы нравилось».

Примерно по такому принципу у нас и сложилась коллекция. Мы ее описали, сдали, прокомментировали, и книга получилась интересной.

— Известно, что Вы давно увлекаетесь туризмом, в том числе экстремальным, занимаетесь рафтингом. А более спокойные хобби у Вас есть? Ваша любимая книга? Любимый спектакль? Любимая песня?

— Я всю жизнь занимаюсь туризмом. Различным: горным, водным. Рафтинг, виндсерфинг. В спокойные игры не играю, шашки, шахматы, карты — это не мое. Любимым спектаклем в моей памяти был и остается по сегодняшний день спектакль театра на Таганке «Павшие и живые». В юности на меня он произвел мощнейшее впечатление. Из любимых книг в юности — «Мастер и Маргарита», а из современных писателей — Алексей Иванов, потому что его разноплановость потрясает. Мы в Перми с ним познакомились лично, он и человеком оказался весьма интересным. Любимая музыка — симфоническая, джаз, а из песенных — Окуджава и Визбор.

— Что бы Вы, клиницист, известный ученый, педагог со стажем и просто мудрый человек, пожелали начинающим врачам сегодня? Ваши напутствия читателям нашего журнала?

— Читать, читать и еще раз читать! Особенно начинающим врачам. Они сегодня очень быстро удовлетворяются полученными в вузе знаниями. Самое страшное, что они принимают как должное то, что при выходе на работу им говорят: «Забудьте все, чему вас учили в вузе». Сейчас без доступа к нормальной информации, хотя бы русскоязычной, я уж не говорю про англоязычную, к сведениям, которые есть в разумных разделах Интернета, а именно в специальных и легитимных, жить и быть востребованным в своей специальности невозможно.

Специально для *Doctor.Ru*
Елисова О. В.

Чтобы малыш родился здоровым



ЭЛЕВИТ
ПРОНАТАЛЬ

**Элевит Пронаталь показан женщинам репродуктивного
возраста: планирующим беременность, беременным
и кормящим**

- Единственный комплекс, который доказанно снижает риск развития дефектов нервной трубки на 92%¹
- Содержит дозу 800 мкг фолиевой кислоты, подходящую всем женщинам для профилактики ВПР*²
- В состав входит 60 мг железа, что рекомендовано ВОЗ для профилактики анемии³ у матери и гипоксии головного мозга у плода

Элевит® Пронаталь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет 1 месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипervитаминоз витамина А, витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** заболевания печени и почек, мочекаменная болезнь. **Побочное действие:** возможны аллергические реакции к компонентам препарата (крапивница, отек лица, гиперемия кожи, сыпь, анафилактический шок), расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперкальциурия. Могут наблюдаться головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. **Особые указания:** необходимо учитывать дополнительное поступление витаминов А и D во избежание передозировки. **Рег. номер:** П N015935/01, **инструкция по применению** от 01.06.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

* Целевая доза ФК для групп умеренного и высокого риска должна быть дополнена из монопрепарата фолиевой кислоты.

1. Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec; 2(6):437-49. 2. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. Москва. 2016. 3. WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.

Реклама L.RU.MKT.CC.11.2016.1532

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.



Факторы риска развития климактерического синдрома тяжелой степени: клинико-статистическое исследование

А. А. Костромина¹, В. Е. Радзинский¹, М. Б. Хамошина¹, М. А. Союнов¹, В. А. Рябова²

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва

² Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, г. Москва

Цель исследования: выявить факторы риска развития климактерического синдрома (КС) тяжелой степени у женщин в период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе.

Дизайн: проспективное наблюдательное клинико-статистическое исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 193 женщины в возрасте от 45 до 59 лет с различными проявлениями КС в период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе. Тяжесть КС оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса Купермана. По степени тяжести КС пациентки были стратифицированы на три группы: с КС слабой степени (12–34 балла, n = 33); умеренной (35–58 баллов, n = 128); тяжелой степени (свыше 58 баллов, n = 32).

Для формирования массива данных, подлежащих клинико-статистическому анализу, использовали авторскую анкету-опросник. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. Определяли коэффициент корреляции Спирмена, рассчитывали отношение шансов (ОШ).

Результаты. Факторами риска развития КС тяжелой степени у женщин в период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе являются среднее образование и удовлетворительный уровень дохода (для обоих показателей ОШ = 5,25; 95%-ный ДИ: 1,8–15,3), курение (ОШ = 5,3; 95%-ный ДИ: 1,8–15,3), воздержание от алкоголя (ОШ = 22,0; 95%-ный ДИ: 5,4–89,4), низкий уровень физической активности (ОШ = 17,9; 95%-ный ДИ: 4,6–69,7). Женщины с эндокринологическими заболеваниями (сахарным диабетом, метаболическим синдромом), а также с ишемической болезнью сердца в 2,1 раза чаще страдают тяжелыми проявлениями КС (p < 0,001 для обоих показателей). Вместе с тем выявлена взаимосвязь между степенью ожирения и тяжестью проявлений КС (r = 0,75).

Заключение. Полученные данные могут быть использованы для персонализации профилактической стратегии охраны здоровья женщин в период менопаузального перехода и ранней постменопаузе.

Ключевые слова: климактерический синдром, факторы риска, период менопаузального перехода, менопауза, ранняя постменопауза.



Risk Factors for Severe Menopausal Syndrome: a Clinicostatistical Study

A. A. Kostromina¹, V. E. Radzinsky¹, M. B. Khamoshina¹, M. A. Soyunov¹, V. A. Ryabova²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

Study Objective: To identify risk factors for severe menopausal syndrome in women during the menopause transition and early postmenopause.

Study Design: This was a prospective, observational, clinicostatistical study.

Materials and Methods: The study included 193 women, aged 45 to 59, during the menopause transition or early postmenopause, who had various signs of menopausal syndrome. Severity of menopausal syndrome was assessed using the modified Kupperman Index. The patients were stratified into three groups by severity of menopausal syndrome: mild (12–34 points, n = 33), moderate (35–58 points, n = 128), and severe (> 58 points, n = 32).

A proprietary questionnaire was used to create a dataset for clinicostatistical analysis. Statistical analysis of the study data was done using Statistica 10 software. The Spearman correlation coefficient and the odds ratio (OR) were calculated.

Study Results: For women during the menopause transition and early postmenopause, risk factors for severe menopausal syndrome included having a secondary but no higher education and moderate income (OR 5.25; 95% CI: 1.8–15.3 for both factors), smoking (OR 5.3; 95% CI: 1.8–15.3), abstinence from alcohol (OR 22.0; 95% CI: 5.4–89.4), and low physical activity (OR 17.9; 95% CI: 4.6–69.7). In women with endocrine disorders (diabetes or metabolic syndrome) or ischemic heart disease, the frequency of severe menopausal syndrome was higher by a factor of 2.1 (p < 0.001 for both parameters). A correlation was also observed between the degree of obesity and severity of menopausal syndrome (r = 0.75).

Conclusion: These data may be used to tailor individual prevention protocols used to protect women's health during the menopause transition and early postmenopause.

Keywords: menopausal syndrome, risk factors, menopause transition, menopause, early postmenopause.

Проблема глобального старения населения беспокоит мировое сообщество уже несколько десятилетий. По данным ВОЗ, к 2050 г. средняя продолжительность жизни женщин во всем мире составит 79,1 года, а доля женщин старше 45 лет по отношению к общей численности женского населения планеты приблизится к 46% [1].

Костромина Анна Андреевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: pancy1808@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: radzinsky@mail.ru

Рябова Валентина Андреевна — аспирант ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии». 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. E-mail: mikhe-valentina@yandex.ru

Союнов Мухаммедназар Аманович — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: msouinov@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: khamoshina@mail.ru

Согласно классификации ВОЗ (2015), возраст от 44 до 60 лет считают средним [2]. Вступление в этот период жизни у современной женщины совпадает с ее социальной зрелостью и наибольшей экономической независимостью, но в то же время ассоциируется с появлением первых проявлений климактерического синдрома (КС) [3].

Вазомоторные симптомы, такие как приливы и ночная потливость, — самые распространенные проявления КС. По данным различных авторов, в той или иной степени их испытывают от 50% до 75% женщин в перименопаузе и в постменопаузе [4, 5]. Согласно результатам метаанализа Study of Women's Health Across the Nation (2015), средняя продолжительность приливов составляет 7,4 года, а после последней менструации приливы сохраняются в среднем 4,5 года (уровень доказательности Ia), однако у 10–15% женщин выраженные вазомоторные проявления наблюдаются в течение многих лет после менопаузы [6, 7]. Вазомоторные симптомы, особенно умеренные и тяжелые, настолько сильно снижают качество жизни в период менопаузального перехода и постменопаузы, что, наряду с расстройствами сна, депрессией и нарушениями полового влечения, они значимо влияют на социальное и экономическое благополучие пациенток [8].

Цель исследования: выявить факторы риска развития КС тяжелой степени у женщин в период менопаузального перехода и ранней постменопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе клинко-диагностического отделения филиала № 1 ГБУЗ «Городская больница № 56 Департамента здравоохранения г. Москвы» (в настоящее время — филиал № 2 ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», главный врач — д. м. н., профессор Сдвижков А. М.) в период с ноября 2014 г. по ноябрь 2016 г. Под наблюдением находились 250 женщин в возрасте от 45 до 59 лет с различными проявлениями КС.

Критериями включения в исследование послужили: возраст от 44 до 60 лет; диагнозы: N95.1 Менопауза и климактерическое состояние, N95.8 Другие уточненные нарушения менопаузального и перименопаузального периода, N95.9 Менопаузальные и перименопаузальные нарушения неуточненные [10]; отсутствие узловых образований в молочной железе по данным маммографии и/или УЗИ; готовность участвовать в исследовании и соблюдать рекомендации врача; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний женской репродуктивной системы (рака молочной железы, эндометрия и т. д.) на момент исследования или в анамнезе; наличие экстрагенитальных онкологических заболеваний (рака желудка, тонкой и толстой кишки и т. д.) в анамнезе в течение последних пяти лет; наличие эндокринных заболеваний в стадии де- и субкомпенсации; любые оперативные вмешательства на половых органах или молочной железе на протяжении года до начала исследования; двусторонняя овариоэктомия в анамнезе; психические заболевания; прием медикаментозных средств, способных повлиять на течение КС, в том числе гормональных препаратов, не менее чем за 3 месяца до включения в исследование; отсутствие готовности/возможности соблюдать условия участия в исследовании и рекомендации врача.

Тяжесть КС оценивали с помощью менопаузального индекса Купермана (ММИ) в модификации Е. В. Уваровой (1983) [11].

В итоге в соответствии с критериями включения в исследование вошли 193 пациентки, которые по степени выраженности КС были стратифицированы на три группы: 33 участницы с КС слабой степени (12–34 балла); 128 — умеренной (35–58 баллов); 32 — тяжелой степени (свыше 58 баллов).

Для формирования массива данных, подлежащих клинко-статистическому анализу, использовали авторскую анкету-опросник, разработанную на основе системного подхода к изучению репродуктивного здоровья женщин [12]. В анкете за «неудовлетворительный» принимали доход на члена семьи ниже официально установленного прожиточного минимума на душу населения из расчета на IV квартал 2014 г. (8234 рубля), за «удовлетворительный» — доход на члена семьи, не превышающий установленный прожиточный минимум в два раза, за «достаточный» — доход на члена семьи, превышающий установленный прожиточный минимум в два и более раз. В отношении приема алкоголя под понятием «редко» подразумевали употребление спиртных напитков не чаще двух раз в месяц в течение последнего года, под понятием «часто» — не более двух раз в неделю в течение последнего года, «постоянным» считали прием алкоголя чаще двух раз в неделю в течение последнего года.

Для клинко-статистического анализа применяли стандартные методы описательной статистики, которые определялись типом описываемых параметров. Результаты первоначально обрабатывали с помощью одномерного дисперсионного анализа. Решение о применении методов параметрической статистики принимали после выполнения анализа на соответствие нормальному распределению. Для трех и более независимых групп использовали медицинский тест, критерий Краскела — Уоллиса, для двух независимых — групп-критерий Колмогорова — Смирнова. Коэффициент корреляции Спирмена r применяли для сравнения показателей балльной оценки по шкале ММИ и ряда числовых признаков (бивариантный анализ). Слабой считали корреляционную связь при $r \leq 0,25$, умеренной — при $0,25 < r < 0,7$, сильной — при $r \geq 0,7$.

Влияние номинальных факторов на тяжесть проявлений КС оценивали с помощью расчета ОШ, статистически значимым считали уровень $p < 0,05$ [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ показал, что в исследуемой группе преобладали женщины с умеренными проявлениями КС (66,3%), суммарно доля пациенток с КС умеренной и тяжелой степени составила 82,9%. Как видно из данных, представленных в *таблице 1*, эти пациентки были на два года старше женщин с КС слабой степени. Вместе с тем, несмотря на отсутствие различий по медиане продолжительности, менопауза у них наступала позже и при тяжелом КС достоверно чаще была искуственной ($p = 0,04$). При этом пациентки с умеренным и тяжелым КС закономерно дольше страдали климактерическими расстройствами.

Согласно нашему анализу, среди участниц исследования со слабыми и умеренными проявлениями КС преобладали домохозяйки и служащие, имеющие высшее образование, в то время как среди пациенток с тяжелыми расстройствами доминировали женщины рабочих профессий со средним образованием. Выявлено, что у пациенток с КС тяжелой степени уровень дохода статистически значимо чаще был удовлетворительным, а у женщин со слабым КС — достаточным.

Клинико-социальная характеристика пациенток исследуемой группы в зависимости от степени тяжести климактерического синдрома

Характеристики	Слабая степень (n = 33)	Умеренная степень (n = 128)	Тяжелая степень (n = 32)	P
Средний возраст (начало исследования), годы	51,0	53,0	53,0	H3
Средний возраст наступления менопаузы, годы	49,0	51,0	52,0	H3
Средняя длительность менопаузы, годы	2,0	2,0	2,0	H3
Естественная менопауза, %	97,0	92,2	81,3	H3
Искусственная, в т. ч. хирургическая, менопауза, %	3,0	7,8	18,7	p ₁₋₃ = 0,04
Средняя длительность проявлений климактерического синдрома, годы	3,0	4,0	4,0	H3
Профессия, %: • домохозяйки; • рабочие; • служащие-специалисты; • иное	33,3 9,1 36,4 21,2	35,2 13,3 29,7 21,8	18,7 34,4 21,9 25,0	H3 p ₁₋₃ = 0,01; p ₂₋₃ < 0,001 H3 H3
Образование, %: • начальное; • среднее; • высшее	– 36,4 63,6	2,4 48,4 49,2	6,2 75,0 18,8	H3 p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ = 0,01 p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,001
Уровень дохода, %: • неудовлетворительный; • удовлетворительный; • достаточный	3,0 36,4 60,6	3,9 50,0 46,1	6,2 75,0 18,8	H3 p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ = 0,01 p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,001
Средний индекс массы тела, кг/м ²	22,6	26,2	34,9	p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,001
Курение, %	36,4	54,6	75,0	p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ = 0,04
Употребление алкоголя, %: • не употребляют; • редко; • часто; • постоянно	9,1 24,3 33,3 33,3	24,2 43,0 27,3 5,5	68,7 15,6 6,3 9,4	p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₂ = 0,05; p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,01; p ₂₋₃ = 0,01 p ₁₋₂ = 0,02; p ₁₋₃ < 0,001
Уровень физической активности, %: • низкий; • умеренный; • высокий	12,1 60,6 27,3	16,4 77,3 6,3	78,1 21,9 –	p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₂ = 0,05; p ₂₋₃ < 0,001; p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₂ < 0,001
Возраст менархе, %: • до 12 лет; • 12–13 лет; • 14–15 лет; • 16 лет и старше	21,2 54,6 21,2 3,0	13,0 60,0 22,0 5,0	41,0 31,0 22,0 6,0	p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,05; p ₂₋₃ < 0,001 H3 H3
Длительность менструального цикла, дни	29	28	29	H3
Гинекологические заболевания в анамнезе, %: • заболевания шейки матки; • эндометриоз; • гиперплазия и/или полипы эндометрия; • миома; • кисты яичников; • аномальные маточные кровотечения; • нераковые заболевания молочных желез	18,2 48,6 30,3 45,5 42,4 33,3 39,4	27,3 59,4 41,4 59,4 34,4 41,4 41,4	25,0 53,1 43,7 59,4 56,2 56,2 40,6	H3
Соматические заболевания, %: • болезни сердца и сосудов; • болезни пищеварительного тракта; • болезни эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ; • заболевания мочевыводящих путей	39,4 30,3 15,2 18,2	34,4 24,4 22,7 22,7	81,3 18,8 56,2 18,8	p ₁₋₃ < 0,001 H3 p ₁₋₃ < 0,001 H3

Примечание. H3 – различия между группами статистически незначимы.

Обращает на себя внимание, что для 78,1% женщин с тяжелым КС оказалась характерной низкая физическая активность, а медиана ИМТ соответствовала ожирению 2-й степени.

При анализе вредных привычек оказалось, что доля курящих среди пациенток с тяжелым КС вдвое выше показателя в группе со слабыми проявлениями КС ($p < 0,001$) и в 1,5 выше, чем в группе с проявлениями КС умеренной тяжести ($p = 0,04$). Вместе с тем полученные данные свидетельствуют о том, что для них нехарактерно потребление алкоголя (68,7% его не употребляют), в то время как в группе со слабыми проявлениями КС суммарно 66,6% потребляют алкоголь часто или постоянно.

Установлено, что пациентки с тяжелым КС чаще страдают заболеваниями сердца, сосудов и эндокринной системы, нарушениями питания и обмена веществ ($p < 0,001$). Это соотносится с выявленной сильной корреляцией тяжести КС с массой тела и ИМТ (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что медиана возраста наступления менопаузы в исследуемой группе в целом составила 51 год. Полученные результаты соответствуют данным отечественных исследователей, показавших, что средний возраст вступления россиянок в менопаузу — 50,8 года [15], что в среднем на полгода раньше, чем в США (51,4 года) [16]. Как видно из таблиц 1 и 2, женщины с тяжелыми проявлениями КС по сравнению с пациентками со слабыми его проявлениями в среднем на 3 года позже вступают в постменопаузу. Отмечена слабая корреляционная связь между возрастом вступления и суммой баллов по шкале ММИ.

Представляет интерес тот факт, что тяжелыми проявлениями КС значимо чаще страдали участницы рабочих профессий. Полученные данные согласуются с результатами исследования G. C. Herber-Gast и соавт. (2013), которые выявили, что женщины, окончившие колледж или университет, реже страдают ночной потливостью и приливами, чем их сверстницы, окончившие лишь среднюю школу [17].

Подобную закономерность также отмечали P. Chedraui и соавт. (2014), обнаружившие слабую обратную корреля-

цию между длительностью обучения и тяжестью проявлений КС [18]. Проведенный в ходе исследования анализ подтвердил наличие взаимосвязи между уровнем образования пациенток и тяжестью заболевания ($p = 0,0003$). Установлено, что женщины с тяжелыми проявлениями КС чаще имеют среднее образование (ОШ = 5,25; 95%-ный ДИ: 1,8–15,3), в то время как образовательный уровень пациенток со слабыми и умеренными его проявлениями статистически значимо выше.

Полученные данные свидетельствуют, что пациентки с более высоким уровнем дохода реже страдают тяжелыми проявлениями КС. Субъективно уровень своего материального благополучия большинство из них (75,0%) оценили как удовлетворительный (ОШ = 5,25; 95%-ный ДИ: 1,8–15,3), в то время как 60,6% участниц со слабыми проявлениями КС сообщили, что имеют достаточный доход. Подобная закономерность была отмечена P. Gartuolla и M. M. Nan (2014) в одном из последних метаанализов [19].

В ходе настоящего исследования была обнаружена сильная корреляционная связь между ИМТ и тяжестью КС: женщины с тяжелыми проявлениями имели достоверно более высокий ИМТ в сравнении с пациентками со слабыми и умеренными проявлениями (в 1,5 и 1,3 раза соответственно, $p < 0,001$ для обоих случаев), что соотносилось с более низким уровнем физической активности пациенток с тяжелым КС (ОШ = 17,9; 95%-ный ДИ: 4,6–69,7; $p < 0,001$). Полученные данные подтверждают выводы исследования E. W. Freeman и соавт. (2014), отметивших, что у женщин с избыточной массой тела риск возникновения приливов значительно выше [20].

В результате проведенного анализа выявлено, что между курением и тяжестью КС существует достоверная взаимосвязь. В группе с тяжелым КС курили 75% пациенток, что вдвое выше ($p < 0,001$) аналогичного показателя в группе с легким (ОШ = 5,3; 95%-ный ДИ: 1,8–15,3). Найдены также значимые различия между группами в отношении потребления алкоголя. Среди пациенток с тяжелыми проявлениями КС большинство вообще не употребляли алкоголь в течение последнего года, в то время как в группе с легкими проявлениями 90,9% пациенток алкоголь употребляли, из них 24,3% — не чаще 12 раз в месяц. Эти сведения подтверждают результаты исследования L. Gallicchio и соавт. (2015), показавших, что в развитии приливов у женщин среднего возраста играют роль такие факторы, как перименопауза, курение, депрессия, и наоборот, прием больших доз алкоголя оказывает протективное влияние [21].

Нами обнаружено, что женщины с эндокринологическими заболеваниями (в частности, сахарным диабетом, метаболическим синдромом), а также с ишемической болезнью сердца в 2,1 раза чаще страдают тяжелыми проявлениями КС ($p < 0,001$ для обоих показателей), чем слабыми или умеренными. Это совпадает с результатами исследования Women's Health Initiative [22].

Вместе с тем выявлена взаимосвязь между степенью ожирения и тяжестью проявлений КС ($p < 0,001$), что согласуется с данными о связи между ИМТ и тяжестью КС. Полученные результаты созвучны таковым N. Santoro и соавт. (2011), обнаруживших зависимость между развитием приливов и инсулинорезистентностью [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, можно заключить, что факторами риска развития климактерического синдрома (КС) тяжелой степени у женщин в период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе являются

Таблица 2

Коэффициенты корреляций признаков с тяжелым климактерическим синдромом

Признаки	Коэффициент корреляции, r
Средний возраст на начало исследования, годы	0,20
Средний возраст наступления менопаузы, годы	0,30
Длительность менопаузы, годы	-0,0047
Длительность проявлений климактерического синдрома, годы	0,000067
Рост, см	-0,098
Масса тела, кг	0,76
Индекс массы тела, кг/м ²	0,74
Длительность менструального цикла, дни	-0,15
Половой дебют, возраст (годы)	0,031
Беременность, количество	0,097

среднее образование и удовлетворительный уровень дохода, курение, воздержание от алкоголя, низкий уровень физической активности. Пациентки с эндокринологическими заболеваниями и ишемической болезнью сердца значительно чаще страдают тяжелыми проявлениями КС ($p < 0,001$), чем слабыми или умеренными. Вместе с тем выявлена взаимосвязь между степенью ожирения и тяжестью проявлений КС

($r = 0,75$), что косвенно может объяснить тот факт, что женщины с тяжелыми проявлениями КС позже вступают в менопаузу ($r = 0,30$).

Полученные данные могут быть использованы для персонализации профилактической стратегии в отношении охраны здоровья женщин в период менопаузального перехода и в ранней постменопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). *World Population Prospects: The 2015 Revision, Volume II: Demographic Profiles*. <https://esa.un.org/unpd/wpp/> (дата обращения — 31.08.2017).
2. World report on ageing and health. World Health Organization, 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf?ua=1 (дата обращения — 31.08.2017).
3. Шестакова И. Г., Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Осмакова А. А. Терапевтические возможности левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы у женщин в перименопаузе. *Фарматека*. 2015; 3(296): 66–70. [Shestakova I. G., Khamoshina M. B., Lebedeva M. G., Os'makova A. A. Terapevticheskie vozmozhnosti levonorgestrel-vydelyayushchei vnutrimatocnoi sistemy u zhenshchin v perimenopauze. *Farmateka*. 2015; 3(296): 66–70. (in Russian)]
4. Dibonaventura M. D., Wagner J. S., Alvir J., Whiteley J. Depression, quality of life, work productivity, resource use, and costs among women experiencing menopause and hot flashes: a cross-sectional study. *Prim. Care Companion CNS Disord*. 2012; 14(6). PII: PCC.12m01410.
5. Nakano K., Pinnow E., Flaws J. A., Sorkin J. D., Gallicchio L. Reproductive history and hot flashes in perimenopausal women. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2012; 21(4): 433–9.
6. Avis N. E., Crawford S. L., Greendale G., Bromberger J. T., Everson-Rose S. A., Gold E. B. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern. Med*. 2015; 175(4): 531–9.
7. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355(22): 2338–47.
8. Tuomikoski P., Savolainen-Peltonen H. Vasomotor symptoms and metabolic syndrome. *Maturitas*. 2017; 97: 61–5.
9. Ayers B., Hunter M. S. Health-related quality of life of women with menopausal hot flashes and night sweats. *Climacteric*. 2013; 16(2): 235–9.
10. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. <http://mkb-10.com/index.php?pid=13490> (дата обращения — 31.08.2017). [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei 10-go peresmotra. <http://mkb-10.com/index.php?pid=13490> (data obrashcheniya — 31.08.2017). (in Russian)]
11. Сметник В. П. Медицина климактерия. Ярославль: Литера; 2006. 848 с. [Smetnik V. P. Meditsina klimakteriya. Yaroslavl: Litera; 2006. 848 s. (in Russian)]
12. Хамошина М. Б. Комплексный подход к изучению репродуктивного здоровья женщин. Препринт 24. Владивосток: ИАПУ ДВО РАН; 2002. 80 с. [Khamoshina M. B. Kompleksnyi podkhod k izucheniyu reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchin. Preprint 24. Vladivostok: IAPU DVO RAN; 2002. 80 s. (in Russian)]
13. Румянцев П. О., Саенко У. В., Румянцева У. В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть 1. Одномерный статистический анализ. *Пробл. эндокринологии*. 2009; 55(5): 48–55. [Rumyantsev P. O., Saenko U. V., Rumyantseva U. V. Statisticheskie metody analiza v klinicheskoi praktike. Chast' 1. Odnomernyi statisticheskii analiz. *Probl. endokrinologii*. 2009; 55(5): 48–55. (in Russian)]
14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2000. 312 с. [Rebrova O. Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. M.: MediaSfera; 2000. 312 s. (in Russian)]
15. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.10.2015 г. № 15–4/10/2–5804. <https://minzdrav.gov-murman.ru/activities/akusherstvo/poryadki/menopauza.pdf> (дата обращения — 31.08.2017). [Menopauzal'naya gormonoterapiya i sokhranenie zdorov'ya zhenshchin zrelogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii (Protokol lecheniya). Pis'mo Ministerstva zdavoookhraneniya RF ot 02.10.2015 g. № 15–4/10/2–5804. <https://minzdrav.gov-murman.ru/activities/akusherstvo/poryadki/menopauza.pdf> (data obrashcheniya — 31.08.2017). (in Russian)]
16. North American Menopause Society. *Menopause Practice: a clinician's guide. Normal physiology*. 2007: 19–27.
17. Herber-Gast G. C., Mishra G. D., van der Schouw Y. T., Brown W. J., Dobson A. J. Risk factors for night sweats and hot flushes in midlife: results from a prospective cohort study. *Menopause*. 2013; 20(9): 953–9.
18. Chedraui P., Pérez-López F. R., Hidalgo L., Villacreses D., Domínguez A., Escobar G. S. et al. Evaluation of the presence and severity of menopausal symptoms among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Gynecol. Endocrinol*. 2014; 30(12): 918–24.
19. Gartoulla P., Han M. M. Red clover extract for alleviating hot flushes in postmenopausal women: a meta-analysis. *Maturitas*. 2014; 79(1): 58–64.
20. Freeman E. W., Sammel M. D., Sanders R. J. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014; 21(9): 924–32.
21. Gallicchio L., Miller S. R., Kiefer J. Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2015; 22(10): 1098–107.
22. Wassertheil-Smoller S., Kaplan R. C., Salazar C. R. Stroke findings in the Women's Health Initiative. *Semin. Reprod. Med*. 2014; 32(6): 438–46.
23. Santoro N., Sutton-Tyrrell K. The SWAN Song: Study of Women's Health Across the Nation's recurring themes. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2011; 38(3): 417–23. [1]

Библиографическая ссылка:

Костромина А. А., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Союнов М. А., Рябова В. А. Факторы риска развития климактерического синдрома тяжелой степени: клинко-статистическое исследование // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 12–16.

Citation format for this article:

Kostromina A. A., Radzinsky V. E., Khamoshina M. B., Soyunov M. A., Ryabova V. A. Risk Factors for Severe Menopausal Syndrome: a Clinicostatistical Study. *Doctor.Ru*. 2017; 9(138): 12–16.



Уровень витамина D у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью

М. Р. Оразов¹, М. Б. Хамошина¹, А. А. Оразмурадов¹, Л. А. Кайгородова¹, Д. И. Марапов², Л. К. Барсегян¹

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва

² Казанский государственный медицинский университет

Цель исследования: изучить взаимосвязь уровня витамина D и интенсивности тазовой боли у женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом (НГЭ).

Дизайн: когортное проспективное несравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 190 женщин с НГЭ в возрасте от 20 лет до 41 года (средний возраст — 29,1 ± 3,3 года). Основную группу составили 160 пациенток с тазовой болью, обусловленной НГЭ, контрольную — 30 женщин с верифицированным диагнозом НГЭ без болевого синдрома. Для определения интенсивности тазовой боли использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). В зависимости от интенсивности боли пациентки основной группы были стратифицированы на три подгруппы: со слабой болью (1–3 балла), с умеренной (4–6 баллов) и выраженной (7–9 баллов). У всех участниц исходное содержание витамина D оценивали путем определения уровня общего 25-гидроксивитамина-D₃ в сыворотке крови методом масс-спектрометрии, адаптированным к клинической практике согласно международным стандартам. За норму принимали 30–100 мг/л.

Полученные результаты оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Тьюки. Корреляционный анализ производили по методу Спирмена. Для оценки различий номинальных показателей (долей) применяли критерий χ^2 Пирсона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Средний уровень витамина D у обследованных женщин составил 23,98 ± 6,82 нг/мл, в том числе в основной группе — 23,08 ± 6,56 нг/мл, в контрольной группе — 28,83 ± 6,15 нг/мл, что соответствует критериям недостаточности. В ходе исследования выявлена обратная умеренная корреляционная связь между выраженностью болевых ощущений по ВАШ и содержанием витамина D у участниц основной группы: $r = -0,502$ ($p < 0,001$). При этом доля женщин с нормальным уровнем витамина D в основной группе составила 14,4%, что в 3 раза меньше по сравнению с таковой среди пациенток без болевого синдрома (43,3%; $p < 0,01$). Среди участниц с болью слабой интенсивности нормальный уровень витамина D был у 25%, средней — у 11,8%, выраженной — лишь у 5,7%. Установлено, что средняя концентрация витамина D в крови у пациенток с тазовой болью слабой интенсивности — 26,7 ± 5,92 нг/мл, с умеренной — 23,06 ± 5,55 нг/мл, с выраженной — 19,26 ± 6,01 нг/мл. В последнем случае она соответствует уже критериям дефицита.

Заключение. Для женщин с НГЭ и тазовой болью было характерно снижение уровня витамина D до более низких, чем в группе контроля, значений, соответствующих критериям недостаточности, а при выраженной тазовой боли — состоянию дефицита. Терапия препаратами витамина D у пациенток с эндометриозом может оказаться перспективной для снижения доз нестероидных противовоспалительных препаратов или позволит совсем отказаться от них, что было бы неоспоримым преимуществом при лечении женщин, страдающих болевым синдромом.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриоз-ассоциированная тазовая боль, витамин D.

Vitamin D Levels in Women with Endometriosis-associated Pelvic Pain

М. R. Orazov¹, M. B. Khamoshina¹, A. A. Orazmuradov¹, L. A. Kaigorodova¹, D. I. Marapov², L. K. Barsegyan¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Kazan State Medical University

Study Objective: To study the relationship between vitamin D levels and the intensity of pelvic pain in women with external genital endometriosis (EGE).

Study Design: This was a cohort, prospective, non-comparative study.

Materials and Methods: One hundred and ninety women, aged 20 to 41 (mean age 29.1 ± 3.3), with EGE were included in the study. The main group consisted of 160 patients with pelvic pain caused by EGE, and the control group was made up of 30 women with confirmed EGE without pain. Intensity of pelvic pain was assessed by a visual analogue scale (VAS). Patients in the main group were stratified into three subgroups by intensity of pain: mild (1–3 points), moderate (4–6 points), or severe (7–9 points) pain. In all participants, baseline vitamin D levels were assessed by measuring total serum 25-hydroxyvitamin D₃ by mass spectrometry tailored to clinical practice, according to international standards. The normal range was set at 30–100 mg/L.

The results were evaluated by one-way analysis of variance with Tukey's post-hoc test. Correlation analysis was performed by the Spearman method. The difference between nominal values (percentages) was analyzed using the Pearson χ^2 test. Parameter differences of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Study Results: The mean vitamin D level was 23.98 ± 6.82 ng/mL in the study population as a whole, 23.08 ± 6.56 ng/mL in the main group, and 28.83 ± 6.15 ng/mL in the control group; both levels meet the criteria for vitamin insufficiency. The study revealed a moderate inverse correlation between pain intensity, as assessed by VAS, and vitamin D concentrations in the main group: $r = -0.502$ ($p < 0.001$). In the main group, the percentage of women with normal vitamin D levels was 14.4%, which was one-third the percentage in the group of patients without pain syndrome (43.3%; $p < 0.01$). Normal vitamin D levels were found in 25% of the patients with mild pain, 11.8% of those with moderate pain, and only 5.7% of those with severe pain. Mean vitamin D levels of 26.7 ± 5.92 ng/mL; 23.06 ± 5.55 ng/mL, and 19.26 ± 6.01 ng/mL were recorded for patients with mild, moderate, and severe pelvic pain, respectively. The last value meets the criteria for vitamin D deficiency.

Conclusion: Patients with EGE and pelvic pain had lower vitamin D levels than the control group, and both groups met the criteria for vitamin D insufficiency; in cases of severe pelvic pain, vitamin D levels met the criteria for deficiency. Vitamin D therapy for patients with endometriosis may help in reducing the intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or avoiding NSAIDs altogether, which would be an undeniable advantage for women suffering from pain.

Keywords: endometriosis, endometriosis-associated pelvic pain, vitamin D.



Барсегян Лилиит Корюновна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФGAO BO PUDH. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: lilianna_91@mail.ru (Окончание на с. 18.)

В настоящее время дефицит витамина D принял характер пандемии [1–3]. Публикации последних лет свидетельствуют о том, что эта проблема является одной из актуальных в современной гинекологии [1, 3]. Существует мнение, что дефицит витамина D объясняет тяжесть течения эндометриоза [2, 4]. В повседневном восприятии в качестве ключевой роли витамина D воспринимаются его участие в кальциево-фосфорном обмене и влияние на минеральную плотность костной ткани [1, 3]. Эти «традиционные» функции витамина D обуславливают его широкое применение в профилактике рахита у детей, а также в профилактике и лечении остеопороза у взрослых.

Однако в ходе широкомасштабных исследований установлено, что витамин D — необходимый компонент широкого спектра физиологических процессов и оптимального состояния здоровья человека [1, 2]. Согласно результатам последних работ, витамин D является стероидным гормоном, нужным для полноценного гормонального гомеостаза. Новые представления о витамине D как о мощном стероидном гормоне D привели к существенной переоценке его физиологической роли в организме человека в разные периоды жизни [2, 3].

Итальянские ученые впервые предположили, что количество витамина D может влиять на развитие эндометриоза, модулируя пролиферативную активность эндометриальных клеток в брюшной полости [5]. В результате обследования 87 пациенток с эндометриозом и 53 здоровых женщин обнаружили, что средние уровни 25-гидроксивитамина-D₃ значительно выше у пациенток с эндометриозом, чем у женщин без данного заболевания: 24,9 нг/мл против 20,4 нг/мл. У участниц с уровнями витамина D, превышающими 28,2 нг/мл, наблюдали существенное увеличение риска эндометриоза, в отличие от такового в группе условно здоровых женщин. Была также зафиксирована тенденция к повышению риска эндометриоза при более высоких уровнях 1,25-дигидроксивитамина-D₃ и кальция, однако она не достигала статистической значимости.

Несмотря на полученные данные, исследователи подвергают сомнению ценность использования 25-гидроксивитамина-D₃ в качестве маркера эндометриоза, отмечая, что значение 28,2 нг/мл имело недостаточную диагностическую чувствительность и специфичность [6].

В другом исследовании были получены обратные результаты, свидетельствующие об увеличении риска эндометриоза у женщин с низким уровнем витамина D [7, 8].

Интересен факт связи возникновения остеопороза и изменений обмена костной ткани у женщин с тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом [8]. В связи с этим обоснованно привлекают внимание работы, посвященные роли витамина D в патогенезе эндометриоза. Это заболевание, безусловно, ассоциировано с нарушением функций эндокринной и иммунной систем, а также с выраженной воспалительной реакцией [4, 9, 10]. Последние данные показали, что женщины, страдающие эндометриозом, имеют более

высокий уровень 25-гидроксивитамина-D₃ и более высокую экспрессию к рецепторам витамина D в эндометрии по сравнению с контрольной группой, при этом установлено повышение продукции витамин D-связывающего белка в сыворотке и тканях брюшины. Именно он имеет прямое отношение к стимуляции макрофагальной активности. Это открытие может объяснить влияние витамина D на локальную активность иммунных клеток и цитокинов, поддерживающих эндометриоз, и недостаточную стимуляцию макрофагов [8, 11].

Обобщая данные литературы, можно предположить, что существует взаимосвязь между уровнем витамина D и степенью выраженности тазовой боли, что и определило выбор цели настоящего исследования.

Цель исследования: изучить взаимосвязь уровня витамина D и интенсивности тазовой боли у женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом (НГЭ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное когортное проспективное исследование проведено в период 01.09.2016–01.07.2017 в НУЗ ЦКБ № 6 ОАУ РЖД и в ГКБ им. В. М. Буянова — на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов в рамках основного направления научно-исследовательской деятельности кафедры — «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер государственной регистрации — 01.9.70 007346, шифр темы — 317712).

В исследование были включены 190 женщин, страдающих НГЭ, в возрасте от 20 лет до 41 года (средний возраст — 29,1 ± 3,3 года). Основную группу составили 160 пациенток с тазовой болью, обусловленной НГЭ, в возрасте от 20 лет до 41 года, контрольную группу — 30 женщин с верифицированным диагнозом НГЭ без болевого синдрома в возрасте от 22 до 39 лет. Средний возраст женщин в основной группе — 29,3 ± 3,5 года, в контрольной — 28,8 ± 4,9 года (p = 0,241).

Контрольная группа была сформирована из числа женщин с бесплодием на фоне НГЭ без болевого синдрома, обратившихся для оперативного лечения и давших информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз НГЭ в обеих группах был верифицирован лапароскопическим и морфологическим исследованием. Для определения интенсивности тазовой боли использовали ВАШ [12, 13].

В зависимости от выраженности болевого синдрома по ВАШ пациентки основной группы были стратифицированы на три подгруппы: 1-я подгруппа включала 56 (35,0%) женщин с тазовой болью слабой интенсивности (1–3 балла); 2-я подгруппа — 51 (31,9%) пациентку с болью умеренной интенсивности (4–6 баллов); 3-я подгруппа — 53 (33,1%) участниц с выраженной тазовой болью (7–9 баллов).

Критерии включения: НГЭ — эндометриоз яичников (N80.1), синдром тазовой боли, другие уточненные состоя-

Кайгородова Лилия Андреевна — доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, к. м. н., доцент. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: khamoshina@mail.ru

Марапов Дамир Ильдарович — к. м. н., ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: damirov@list.ru

Оразмурадов Агамурад Акмамедович — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: leily_oraz@mail.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: otekan@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: khamoshina@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 17.)

ния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом (N94.8); лапароскопически и морфологически подтвержденный диагноз; репродуктивный возраст. Критерии исключения: сопутствующие гинекологические заболевания воспалительной и невоспалительной этиологии, сопровождающиеся синдромом тазовой боли:

- варикозная болезнь;
- системные заболевания;
- спаечная болезнь;
- интерстициальный цистит;
- миофасциальный болевой синдром;
- синдром раздраженного кишечника;
- наличие тазовой боли, обусловленной неврологическими расстройствами;
- психогенная боль.

У всех участниц исходно определяли уровень общего 25-гидроксивитамина-D₃ в сыворотке крови методом масс-спектрометрии, адаптированным к клинической практике согласно международным стандартам (Vitamin D External Quality Assessment Scheme, National Institute of Standards and Technology) [14] по аттестованной в соответствии с ГОСТ Р 8.563–2009 методике [15].

Суть методики заключалась в следующем. Образцы плазмы крови центрифугировали, к аликвоте супернатанта добавляли внутренний стандарт (25-OH-D₃-d6) и подвергали процедуре жидкостной экстракции. Экстракт наносили на обращенно-фазную колонку (Acquity UPLC BEH C18, 1,7 μ, 2,1 × 50 мм, соединенную с 0,2 μ предколоночным фильтром) с использованием жидкостного хроматографа Waters Acquity UPLC system (Milford, USA) в градиентной подвижной фазе. Детектирование ионов в режиме мониторинга множественных реакций выполняли на тандемном масс-спектрометре AB SCIEX QTRAP 5500 (AB SCIEX, Concord, ON, Canada) с источником химической ионизации при атмосферном давлении в позитивной моде. Количественный анализ выполняли средствами Multiquant v3.0 [15].

Дефицит витамина D диагностировали при концентрации 25-гидроксивитамина-D₃ менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л), недостаточность — от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), нормальный уровень — от 30 до 100 нг/мл (от 75 до 250 нмоль/л) [14]. Исследование выполняли в лаборатории ООО «Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед» (зав. лабораторией масс-спектрометрии — к. х. н. Нижник А. Н.).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов были выполнены в электронных таблицах

Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

Для представления нормально распределенных количественных показателей применяли средние значения и стандартные отклонения. Оценку различий между ними выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Тьюки. Корреляционный анализ производили по методу Спирмена, так как одна из сопоставляемых переменных (выраженность боли по ВАШ) являлась порядковой. Для оценки различий номинальных показателей (долей) использовали критерий χ² Пирсона. Достоверными считали различия при p < 0,05 [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя концентрация витамина D у обследованных женщин с эндометриозом составила 23,98 ± 6,82 нг/мл. Средний уровень витамина D в основной группе — 23,08 ± 6,56 нг/мл, в контрольной группе — 28,83 ± 6,15 нг/мл, что соответствует критериям недостаточности [14]. Среднее содержание витамина D в крови у пациенток с тазовой болью слабой интенсивности составило 26,7 ± 5,92 нг/мл, умеренной — 23,06 ± 5,55 нг/мл, выраженной — 19,26 ± 6,01 нг/мл. В последнем случае средний уровень витамина D соответствовал уже критериям дефицита.

При сравнении содержания витамина D в крови обследованных женщин основной группы в зависимости от степени интенсивности тазовой боли с помощью однофакторного дисперсионного анализа были установлены значимые различия (p < 0,001). Применение апостериорного критерия Тьюки позволило выявить существенное снижение уровня витамина D в подгруппе пациенток с умеренной интенсивностью боли по сравнению со слабой (p = 0,004), а также в подгруппе с выраженным болевым синдромом по сравнению с умеренным (p = 0,003).

В результате корреляционного анализа по Спирмену была найдена обратная корреляционная связь между выраженностью болевых ощущений по ВАШ и содержанием витамина D у женщин основной группы (p < 0,001). Было получено значение коэффициента корреляции r = -0,502, что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока.

Было проведено также сравнение распределения пациенток по уровню содержания витамина D в зависимости от выраженности тазовой боли (табл.).

Согласно данным таблицы, усиление болевого синдрома сопровождается увеличением доли пациенток с дефицитом витамина D от 0 при отсутствии тазовой боли и 8,9% при ее слабой выраженности до 52,8% при выраженном болевом синдроме. Доля пациенток с нормальным уровнем витамина D снижалась от 43,3% в контрольной группе

Таблица

Распределение пациенток по уровню содержания витамина D в зависимости от выраженности тазовой боли

Степень выраженности тазовой боли при эндометриозе	Содержание витамина D						Всего	
	Норма		Недостаточность		Дефицит		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Отсутствие боли	13	43,3	17	56,7	0	0	30	100
Слабая	14	25,0	37	66,1	5	8,9	56	100
Умеренная	6	11,8	34	66,7	11	21,5	51	100
Выраженная	3	5,7	22	41,5	28	52,8	53	100

до 5,7% в подгруппе женщин с выраженным эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом. Различия между подгруппами были достоверными ($p < 0,001$).

Наблюдаемое нами снижение содержания витамина D у пациенток с эндометриозом соответствует результатам других, более ранних исследований [8]. Так, согласно данным Z. Merhi и соавт. (2014), в ходе крупного проспективного когортного исследования, проведенного в США (Nurses' Health Study II), включавшего 70 566 женщин, плазменный уровень витамина D обратно коррелировал с частотой встречаемости этого заболевания [7]. Женщины, у которых уровень 25-гидроксивитамина-D₃ находился в верхнем квартиле, имели на 24% меньшую частоту эндометриоза, чем те, у которых он находился в пределах нижнего квартиля (OR = 0,76; 95%-ный ДИ: 0,60–0,97; $p = 0,004$).

Согласно современным представлениям о патогенезе эндометриоза, это заболевание отвечает всем критериям аутоиммунной патологии. Важным в патогенезе любого аутоиммунного заболевания является воспаление на фоне нарушенной иммунной регуляции (Т- и В-лимфоциты) [6]. Как показали результаты исследования другой степени доказательности, изложенные в материалах С. А. Gysemans и соавт. (2014), витамин D обладает доказанным антипролиферативным, противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом [8]. Он существенно влияет на синтез некоторых воспалительных цитокинов, препятствуя транскрипции ряда генов цитокинов. Таким образом, витамин D оказывает мощное модулирующее действие на иммунную

систему, а дефицит витамина D может вызывать системный воспалительный ответ, который является основным фактором развития эндометриоза [2, 7, 9, 10].

А. Lasco и соавт. в 2012 г. провели исследование эффективности витамина D у пациенток с первичной дисменореей в отношении болевого синдрома. Оно показало статистически достоверное снижение выраженности боли после приема однократной дозы витамина D 300 000 МЕ в виде холекальциферола ($p < 0,001$) [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) характерно снижение уровня витамина D до значений, соответствующих критериям недостаточности (23,98 ± 6,82 нг/мл), а при выраженной тазовой боли — до 19,26 ± 6,01 нг/мл, что соответствует критериям дефицита.


Обнаружена достоверная умеренная обратная корреляция между интенсивностью тазовой боли, обусловленной НГЭ, и уровнем витамина D в крови ($\rho = -0,502$).

Полученные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения роли витамина D в патогенезе эндометриоза, в частности в механизмах возникновения болевого синдрома, а также его терапевтических возможностей.

Терапия препаратами витамина D у пациенток с эндометриозом может оказаться перспективной для снижения доз НПВП или позволит совсем отказаться от этой группы препаратов, что было бы неоспоримым преимуществом при лечении женщин, страдающих болевым синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц Г. Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис; 2005. 152 с. [Shvarts G. Ya. Vitamin D i D-gormon. M.: Anakharsis; 2005. 152 s. (in Russian)]
2. Калинин С. Ю. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. Пробл. репродукции. 2016; 4: 28–36. [Kalinchenko S. Yu. Vitamin D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin. Probl. reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin. 2016; 4: 28–36. (in Russian)]
3. Мальцева Л. И., Васильева Э. Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. Практик. медицина. 2013; 7(76): 42–7. [Mal'tseva L. I., Vasil'eva E. N. Novye podkhody k otsenke roli vitamina D v reproduktivnom zdorov'e zhenshchiny. Prakt. meditsina. 2013; 7(76): 42–7. (in Russian)]
4. Оразов М. Р. К вопросу о некоторых серологических маркерах при тазовой боли, обусловленной аденомиозом. Моск. хирург. журн. 2015; 2: 31–3. [Orazov M. R. K voprosu o nekotorykh serologicheskikh markerakh pri tazovoi boli, obuslovennoy adenomiozom. Mosk. khirurg. zhurn. 2015; 2: 31–3. (in Russian)]
5. Harris H. R., Chavarro J. E., Malspeis S. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. Am J Epidemiol. 2013; 177(5): 420–30.
6. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H. F. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocr. Rev. 2008; 29(6): 726–76.
7. Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99(6): 1137–45.
8. Gysemans C. A., Cardozo A. K., Callewaert H., Giulietti A., Hulshagen L., Bouillon R. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in non-obese diabetic mice. Endocrinology. 2014; 146(4): 1956–64.
9. Almassinokiani F., Khodaverdi S., Solaymani-Dodaran M., Akbari P., Pazouki A. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. Med. Sci. Monit. 2016; 22: 4960–6.

10. Ciavattini A., Serri M., Delli Carpini G., Morini S., Clemente N. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. N. Gynecol. Endocrinol. 2017; 33(2): 164–7.
11. Lasco A., Catalano A., Benvenega S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch. Intern. Med. 2012; 172(4): 366–7.
12. Breivik H., Borchgrevink P. C., Allen S. M., Rosseland L. A., Romundstad L., Breivik Hals E. K. et al. Assessment of pain. Br. J. Anaesth. 2008; 101(1): 17–24.
13. Boureau F., Luu M. Qualitative and quantitative study of a French pain McGill adapted questionnaire in experimental and clinical conditions. Pain. 1984. 21 (suppl. 2): S422.
14. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: Клинические рекомендации. М.: Российская ассоциация эндокринологов; ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ; 2015. 75 с. [Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika: Klinicheskie rekomendatsii. M.: Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov; FGBU "Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr" MZ RF; 2015. 75 s. (in Russian)]
15. Методика (метод) измерений массовой концентрации стероидных гормонов в пробах крови методом жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии. МУ 08–47/376. Томск: ФГБОУ ВПО «Томский политехнический университет»; 2015. http://www.fundmetrology.ru/06_metod/2view.aspx?id=21875 ((дата обращения — 01.10.2017). [Metodika (metod) izmerenii massovoi kontsentratsii steroidnykh gormonov v probakh krovi metodom zhidkostnoi khromatografii — tandemnoi mass-spektrometrii. MU 08–47/376. Tomsk: FGBOU VPO "Tomskii politekhnicheskii universitet"; 2015. http://www.fundmetrology.ru/06_metod/2view.aspx?id=21875 (data obrashcheniya — 01.10.2017). (in Russian)]
16. Campbell M. J., Machin D., Walters S. J. Medical statistics: a textbook for the health sciences. Chichester (U.K.): John Wiley & Sons, Ltd.; 2007. 331 p.] 

Библиографическая ссылка:

Оразов М. Р., Хамошина М. Б., Оразмуратов А. А., Кайгородова Л. А., Маратов Д. И., Барсегян Л. К. Уровень витамина D у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 17–20.

Citation format for this article:

Orazov M. R., Khamoshina M. B., Orazmuratov A. A., Kaigorodova L. A., Marapov D. I., Barsegyan L. K. Vitamin D Levels in Women with Endometriosis-associated Pelvic Pain. Doctor.Ru. 2017; 9(138): 17–20.

УЗИ оборудование.

Совместная программа доступности медицинских технологий

Специальные предложения:

- Программы лояльности;
- Возможность аппробации;
- Демонстрационное оборудование;
- Индивидуальные программы аренды, рассрочки, лизинга*;
- Широкий складской ассортимент



*Так же доступно официально восстановленное оборудование Philips



Решение Ваших задач - это наша работа!

ГК ТРИММ, г.Москва,
ул.Лобачика, д.15
Тел.: +7 495 663-83-36
www.trimm.ru



Опыт ведения пациенток с миомой матки и бесплодием

В. А. Крутова, Э. В. Баширов, Л. М. Чуприненко, О. В. Тарабанова, А. А. Ордокова

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар

Цель исследования: оценить эффективность комплексной реабилитации и улучшить исходы лечения после миомэктомии у пациенток, страдающих бесплодием.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 женщин с бесплодием и миомой матки, которые были стратифицированы на две группы: I группа — 40 женщин, проходивших курсы послеоперационной реабилитации в условиях стационара дневного пребывания, включавшие медикаментозное и физиотерапевтическое лечение, с последующим направлением на санаторно-курортное лечение; II группа — 40 пациенток, прошедших послеоперационную реабилитацию амбулаторно в виде монокурса противовоспалительной терапии. Возраст обследованных пациенток — от 27 до 39 лет, в среднем — $34,9 \pm 4,8$ года.

Предоперационное комплексное клиничко-лабораторное обследование включало в себя ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием и доплерометрией, а также жидкостную гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием матки. Всем пациенткам была выполнена миомэктомия лапароскопическим доступом. Интраоперационно перед миомэктомией проводили коррекцию выявленной сопутствующей гинекологической патологии, проверку проходимости маточных труб, мобилизацию и восстановление нормальной анатомии органов малого таза.

Комплексная реабилитация предусматривала курс лечения, включавший гормонотерапию, противовоспалительное, иммуномодулирующее, физиотерапевтическое, санаторно-курортное лечение.

Результаты. Срок наблюдения за участницами составил 2 года. В течение первого года после окончания реабилитации беременность спонтанно наступила у 17 (42,5%) представительниц I группы и 11 (27,5%) II группы ($p < 0,05$). Срочные роды живым плодом произошли у 15 (37,5%) пациенток I группы и у 9 (22,5%) II группы ($p < 0,05$). В I группе одна (2,5%) беременность закончилась самопроизвольным прерыванием; еще у одной (2,5%) пациентки диагностировали трубную беременность. Две (5,0%) женщины из II группы также были экстренно прооперированы по поводу трубной беременности.

В программе экстракорпорального оплодотворения клиническая беременность наступила у 2 (5,0%) участниц I группы: одна беременность завершилась родами в доношенном сроке, вторая — преждевременными родами двойней в сроке 34 недели. Во II группе беременность наступила также у 2 женщин. В одном случае она закончилась родами доношенным живым плодом, в другом — самопроизвольным прерыванием беременности в малом сроке.

Частота наступления беременности у пациенток I группы оказалась в 1,5 раза выше, чем во II группе ($p < 0,05$).

Заключение. Проведение комплексной реабилитации у женщин после миомэктомии позволяет добиться лучших результатов в отношении восстановления фертильности.

Ключевые слова: миома матки, бесплодие, реабилитация.



Treating Infertile Patients with Uterine Leiomyoma

V. A. Krutova, E. V. Bashirov, L. M. Chuprinenko, O. V. Tarabanova, A. A. Ordokova

Teaching Hospital for Obstetrics and Gynecology, Kuban State Medical University, Krasnodar

Study Objective: To assess the effectiveness of comprehensive rehabilitation and improve treatment outcomes in infertile patients who have undergone myomectomy.

Study Design: This was a retrospective study.

Materials and Methods: Eighty infertile patients with uterine leiomyoma took part in this study. These patients were stratified into two groups: Group I consisted of 40 women who had undergone a postoperative rehabilitation program of medication and physical therapy at a day hospital, and were then referred to a rehabilitation sanatorium; Group II was made up of 40 patients whose postoperative rehabilitation had been a single cycle of anti-inflammatory treatment in an outpatient clinic. The patients examined ranged in age from 27 to 39, with a mean age of 34.9 ± 4.8 .

Preoperative comprehensive clinical and laboratory examination included ultrasound with Doppler color flow mapping and blood flow velocity measurement, as well as fluid hysteroscopy with dilation and curettage. All patients underwent laparoscopic myomectomy. During the operation, but prior to the myomectomy, concomitant gynecological disorders were treated, a fallopian tube patency test was done, the pelvic organs were mobilized, and their normal anatomy was restored.

Comprehensive rehabilitation involved a course of treatment, including hormone, anti-inflammatory, immunomodulatory, physical, and spa therapy.

Study Results: The follow-up period was 2 years. During the first post-rehabilitation year, 17 patients (42.5%) in Group I and 11 patients (27.5%) in Group II became pregnant spontaneously ($p < 0.05$). Fifteen patients (37.5%) in Group I and nine patients (22.5%) in Group II ($p < 0.05$) delivered live babies at term. The pregnancy of one Group I patient (2.5%) ended in a spontaneous abortion, and another patient (2.5%) in this group had a tubal pregnancy. In Group II two women (5.0%) were also urgently operated on for a tubal pregnancy.

In two Group I patients (5.0%), a clinical pregnancy was diagnosed during their participation in an in vitro fertilization program: one of these pregnancies ended in delivery at term, and the other one ended in preterm delivery of twins at week 34. In Group II pregnancy also occurred in two women. One pregnancy ended in delivery of a live baby at term, and the other in an early spontaneous abortion.

In Group I the pregnancy rate was 1.5 times greater than in Group II ($p < 0.05$).

Conclusion: Comprehensive rehabilitation after myomectomy has better outcomes in respect to the restoration of fertility.

Keywords: uterine leiomyoma, infertility, rehabilitation.

Баширов Эдуард Владимирович — к. м. н., доцент, врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: edikbashirov@rambler.ru (Окончание на с. 23.)

Бесплодный брак на протяжении десятилетий остается актуальной медико-социальной и демографической проблемой. По данным ВОЗ, частота бесплодного брака среди супружеских пар репродуктивного возраста составляет 10–15%. В отдельных регионах России этот показатель приближается к 20%, то есть к уровню, определяемому как критический и отрицательно влияющий на демографический прогноз [1–4].

Миома матки является одним из самых распространенных гормонозависимых гинекологических заболеваний, которому подвержены от 10% до 30% женщин репродуктивного возраста, в основном старше 30 лет [1, 2, 4, 5]. Если говорить о роли миомы матки в патогенезе женского бесплодия, то она более чем значительна — частота сочетания миомы матки и бесплодия составляет 30–51% [1, 6, 7]. По данным различных авторов, миома матки как единственная потенциальная причина бесплодия регистрируется у 1–20% женщин [4, 7].

Миома матки и аденомиоз характеризуются многофакторной этиологией и полигенным характером наследования. Несмотря на то что первопричиной возникновения миомы принято считать хромосомные и генные мутации, исследователи сходятся во мнении, что важную роль в развитии как миомы матки, так и генитального эндометриоза, играют гормональные факторы, процессы ангиогенеза и нарушения цитогенетики. Так, в 44% наблюдений причиной бесплодия служит сочетание миомы и наружного генитального эндометриоза, а у 36% пациенток — миомы и трубно-перитонеального фактора. Каждой десятой женщине с миомой матки рекомендуют лечение с помощью вспомогательных методов репродукции. Различные гормональные нарушения выявляют у значительной доли больных миомой, что требует патогенетически обоснованной терапии [5, 8–10].

По данным литературы, в структуре гинекологических заболеваний только в 15–21% наблюдений миома матки встречается изолированно. Обращает на себя внимание высокая частота сочетания миомы матки с воспалительными заболеваниями придатков матки (65–80%), гиперпластическими процессами эндометрия, в структуре которых доля полипов — 22–35%, гиперплазии эндометрия — 38–45% [1, 8, 11]. Данный факт требует включения в комплекс послеоперационной реабилитации, помимо гормональной терапии, мероприятий, направленных на ликвидацию как самих патологических процессов, так и факторов риска их рецидива, профилактику спаечного процесса и оптимизацию структурно-функциональной состоятельности эндометрия.

Современные подходы к терапии миомы матки имеют целью сохранение органа и, как следствие, желаемой фертильности. Все более широкое распространение малоинвазивных органосохраняющих операций на матке (лапароскопии, влагалищной миомэктомии, гистерорезектоскопии) позволяет уменьшить операционную травму, снизить риск послеоперационных осложнений и выносить желанную беременность. Однако спорными остаются вопросы реабили-

литационной противорецидивной тактики, особенно гормональной терапии, в послеоперационном периоде [1, 7, 12].

Принято считать, что гиперэстрогения является одним из ключевых звеньев патогенеза миомы матки, поэтому назначение гормонотерапии, направленной на ее коррекцию в послеоперационном периоде, патогенетически обосновано. Среди наиболее эффективных и часто применяемых препаратов многие авторы выделяют агонисты ГнРГ (лейпрорелин, трипторелин, бусерелин и др.) [1, 5, 13]. Существует множество исследований, подтверждающих эффективность применения диеногеста в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме [1, 10].

Использование в послеоперационном периоде физиотерапевтических процедур целесообразно в связи с благоприятным влиянием на процессы репарации и обмена веществ в оперированных тканях. Воздействия, применяемые в физиотерапии, имеют целью мобилизацию собственных адаптационных процессов, а также улучшают трофику тканей за счет интенсификации обменных процессов и усиления кровотока лимфообращения [8, 11, 12].

Цель исследования: оценить эффективность комплексной реабилитации и улучшить исходы лечения после миомэктомии у пациенток, страдающих бесплодием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование, охватившее 80 женщин репродуктивного возраста, поступивших в отделение оперативной гинекологии Базовой акушерско-гинекологической клиники Кубанского государственного медицинского университета в 2014 г. для выполнения лечебно-диагностической лапароскопии. У всех пациенток было получено информированное добровольное согласие на участие в проводимом исследовании.

Критерии включения: женское бесплодие; наличие миомы матки субсерозной и субсерозно-интерстициальной локализации, впервые выявленной или рецидивирующей после органосохраняющих вмешательств; фертильный супруг.

Критерии исключения: хронические экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания в стадии обострения, злокачественные новообразования.

Возраст обследованных пациенток — от 27 до 39 лет, в среднем — $34,9 \pm 4,8$ года. Средний возраст участниц с первичным бесплодием был на 4,2 года меньше, чем с вторичным ($32,4 \pm 3,3$ года против $36,6 \pm 3,7$ года).

В зависимости от условий проведения комплексной послеоперационной реабилитации пациентки были stratифицированы на две группы: I группа — 40 женщин, прошедших курсы послеоперационной реабилитации в условиях стационара дневного пребывания, включавшие медикаментозное и физиотерапевтическое лечение, с последующим направлением на санаторно-курортное лечение; II группа — 40 пациенток, прошедших послеоперационную реабилитацию амбулаторно в виде одного курса противовоспалительной терапии.

Крутова Виктория Александровна — д. м. н., доцент, главный врач Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: vik-krutova@yandex.ru

Ордокова Аминат Айдамиркановна — врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: amnu.the.sun@gmail.com

Тарабанова Ольга Викторовна — к. м. н., врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: ponotar@gmail.com

Чуприненко Людмила Михайловна — к. м. н., доцент, заведующая патолого-анатомическим отделением Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: lmchbox@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 22.)

Соотношение первичного и вторичного бесплодия в I и II группах существенно не отличалось и составило 70,0% к 30,0% и 65,0% к 35,0% соответственно. Длительность бесплодия, по данным анамнеза, варьировала от 2 до 20 лет.

Предоперационное комплексное клиничко-лабораторное обследование пациенток включало в себя УЗИ с цветовым доплеровским картированием и доплерометрией, осуществляемое при помощи сканеров экспертного класса, а также жидкостную гистероскопию с раздельным диагностическим выскабливанием матки. По результатам гистологического исследования соскобов судили о состоянии эндометрия и косвенно — о гормональном фоне.

Всем пациенткам была выполнена миомэктомия лапароскопическим доступом с использованием эндоскопической стойки с набором инструментов фирмы Karl Storz (Германия). Интраоперационно перед миомэктомией проводили коррекцию выявленной сопутствующей гинекологической патологии, проверку проходимости маточных труб, мобилизацию и восстановление нормальной анатомии органов малого таза. Этапы миомэктомии были традиционны: вылушивание миоматозного узла, обеспечение гемостаза, ушивание послеоперационного дефекта [4, 14].

Комплексная реабилитация предусматривала курс лечения, включавший гормонотерапию, противовоспалительное, иммуномодулирующее, физиотерапевтическое, санаторно-курортное лечение [3, 15].

Гормонотерапию назначали по показаниям с учетом сопутствующих дисгормональных заболеваний и заинтересованности в последующей реализации репродуктивной функции. Применяли препараты агонистов ГнРГ или диеногест.

На амбулаторно-поликлиническом этапе проводили эндоэкологическую реабилитацию, включавшую следующие мероприятия:

- назначение лекарственных препаратов: Вобэнзима (5 т 3 р/д за 40 мин до еды), гимекромона (2 т 3 р/д за 10 мин до еды), Аскорутин (2 т 3 р/д), Нарине-Форте (1 ст. л. 3 р/д), Эссенциале (2 капс. 3 р/д или 1 капс. 5 р/д), полиметилсилоксана полигидрата в форме пасты (1 ст. л. 2 р/д через 1,5 ч после еды), Галавита или Тимогена 1,0 в/м через день № 10, чередуя с алоэ 2,0 в/м № 10), Генферона (1 млн ЕД в прямую кишку № 20);
- озонотерапию, состоящую из внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора в объеме 200 мл с концентрацией озона 1,2–1,4 мг/л в количестве от 3 до 6 процедур;
- крайне высокочастотную терапию (КВЧ-терапию) на область проекции матки и ее придатков, 30 минут на сеанс, на курс 10 процедур, в сочетании с интерференционными токами и магнитотерапией, противовоспалительный эффект которых дополняет медикаментозную терапию; воздействие локализовали в надлобковой, паховой и пояснично-крестцовой областях.

На санаторно-курортном этапе медицинской реабилитации на базе федеральных и внутренних курортов применяли:

- процедуры климатотерапии в щадяще-тренирующем режиме (аэро- и гелиотерапия), морские купания (на базе здравниц Черноморского побережья Кавказа);
- дифференцированную в зависимости от гормонального фона и особенностей сопутствующей патологии бальнеотерапию (сероводородную или йодобромную) в виде общих ванн и влагалитных орошений;

- индивидуально подобранные в зависимости от особенностей экстрагенитального статуса режимы приема лечебных минеральных вод;
- аппаратную физиотерапию, среди методов которой предпочтение отдавали современным (КВЧ- и лазеротерапии, сочетанному физиотерапевтическому воздействию).

С целью коррекции гиперэстрогении после миомэктомии пациенткам было рекомендовано санаторно-курортное лечение в здравницах Краснодарского края:

- на курорте «Горячий ключ»: йодобромные минеральные воды (скважина № 103/2);
- курорт Ейск: высокоминерализованные хлоридно-натриевые йодобромные воды;
- курорт Хадыженск и санатории Апшеронского района: минеральные воды средней и малой минерализации, гидрокарбонатно-хлоридные натриевые, слабощелочные, йодные, борные.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для определения статистической значимости полученных результатов определяли ДИ с коэффициентом доверительной вероятности 95%. Для проверки точности гипотезы использовали χ^2 , для оценки информативности — непараметрический метод с помощью U-критерия Манна — Уитни для малых выборок. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота сочетания миомы матки с эндометриозом тазовой брюшины в исследуемых группах достоверно не отличалась и составила 67,5% и 70,0% соответственно (табл. 1). У этих пациенток чаще диагностировали поражение эндометриозом тазовой брюшины и яичников, что сопровождалось более выраженным спаечным процессом в брюшной полости, характерным для такой локализации процесса. В 41,2% наблюдений наружные формы эндометриоза сочетались с клиническими и эндоскопическими признаками эндометриоза матки.

У большинства пациенток обеих групп в анамнезе отмечали хронические ВЗОМТ различной локализации. Достоверные различия по этому показателю между группами не выявлены.

Проведенное в рамках предоперационной подготовки УЗИ с цветным доплеровским картированием позволило своевременно диагностировать миоматозные узлы с хорошо выраженной васкуляризацией, локализованные в дне матки, а также обнаружить признаки сопутствующего аденомиоза. Этим пациенткам (42,5% в I группе и 35,0%

Таблица 1

Частота встречаемости у пациенток с миомой матки других гинекологических заболеваний

Гинекологические заболевания	I группа (n = 40)		II группа (n = 40)	
	n	%	n	%
Эндометриоз тазовой брюшины	27	67,5	28	70,0
Эндометриоз яичников	12	30,0	14	35,0
Эндометриоз матки	15	37,5	18	45,0
Железистая гиперплазия эндометрия	9	22,5	10	25,0
Сальпингит и оофорит	27	67,5	24	60,0
Хроническая воспалительная болезнь матки	24	60,0	26	65,0

во II группе) интраоперационно непосредственно перед миомэктомией производили окклюзию восходящих ветвей маточных артерий, что позволило сократить приток крови к телу матки, уменьшить объем кровопотери и облегчить экзуклеацию узлов.

Количество диагностированных и удаленных миоматозных узлов варьировало от 1 до 8 ($3,1 \pm 1,2$), диаметр наибольшего узла в наблюдении составил 9,0 см, наименьшего — 0,6 см. Средний размер опухоли — $5,6 \pm 0,9$ см. Множественная миома обнаружена у 55,0% женщин I группы и у 45,0% пациенток II группы ($p > 0,05$).

При гистологическом исследовании миоматозных узлов, удаленных у пациенток с бесплодием, обнаружены опухоли преимущественно с типичным вариантом строения с хорошо выраженной или гиалинизированной стромой. Клеточный тип лейомиомы диагностирован в 7,5% наблюдений в I группе и в 5,0% во II группе ($p > 0,05$).

Гормонотерапию агонистами ГнРГ проводили у 70,0% пациенток I группы и 62,5% II группы. Диеногест в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме в течение 8–12 месяцев получали 22,5% женщин I группы и 27,5% II группы. Остальные пациентки отказались от гормонотерапии.

Срок наблюдения самостоятельного восстановления фертильности после хирургического лечения составил 2 года. К планированию беременности участниц допускали спустя 6–12 месяцев после миомэктомии, критериями допуска служило отсутствие эхографических маркеров частичной или полной неполноценности рубца [11, 16].

Данные о репродуктивных исходах лечения пациенток представлены в *таблице 2*. В течение первого года после окончания реабилитации беременность спонтанно наступила у 42,5% участниц I группы и 27,5% II группы ($p < 0,05$). Срочные роды живым плодом произошли у 37,5% пациенток I группы и у 22,5% пациенток II группы ($p < 0,05$). В I группе в одном (2,5%) наблюдении беременность закончилась самопроизвольным прерыванием в сроке 7 недель; еще у одной (2,5%) пациентки диагностировали трубную беременность, по поводу которой была произведена лапароскопическая тубэктомия, выявлен рецидив наружного генитального эндометриоза. Две (5,0%) женщины из II группы также были экстренно прооперированы по поводу

трубной беременности, во время лапароскопии обнаружили спаечный процесс II стадии с тенденцией к формированию гидросальпинксов.

В программу ЭКО сразу после окончания реабилитации были направлены 12,5% пациенток I группы и 10% II группы ($p > 0,05$). Клиническая беременность наступила у 2 (5,0%) участниц I группы: одна беременность завершилась родами в доношенном сроке, вторая — преждевременными родами двойней в сроке 34 недели. Во II группе беременность наступила также у 2 женщин. В одном случае она завершилась родами доношенным живым плодом, в другом — самопроизвольным прерыванием беременности в малом сроке.

Таким образом, среди пациенток I группы, прошедших курс реабилитации в условиях стационара дневного пребывания в сочетании с санаторно-курортным лечением, частота наступления беременности оказалась в 1,5 раза выше, чем во II группе, где реабилитационные мероприятия были ограничены амбулаторным этапом ($p < 0,05$).

Разрывов матки по рубцу во время беременности у обследованных пациенток не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Период реабилитации после миомэктомии не менее важен, чем сама операция, поскольку правильное течение процессов репарации обеспечивает надежность формирующегося рубца. Напротив, негативное воздействие медико-социальных факторов (несоблюдение рекомендованного режима, отказ от амбулаторного восстановительного лечения) отрицательно сказывается на процессах заживления и приводит к несостоятельности рубца на матке, что повышает риск репродуктивных потерь. Так, у 2 пациенток II группы диагностирован спаечный процесс II степени с тенденцией к формированию гидросальпинксов; их опрос выявил полное или частичное несоблюдение рекомендаций по проведению комплексной восстановительной терапии в амбулаторных условиях.

Физиотерапевтические процедуры, применяемые в послеоперационном периоде, должны быть интенсивными, а при необходимости курсы лечения следует повторять. При этом в комплексной восстановительной терапии важно использовать как преформированные, так и естественные физические факторы.

Частота наступления беременности у пациенток после миомэктомии и комплексной реабилитации оказалась достаточно высокой и соответствовала данным современной литературы, причем наибольшая частота благоприятных исходов приходилась на контингент женщин до 35 лет, что совпадает с результатами отечественных исследований [1]. Этот факт говорит о важности своевременного выявления и раннего лечения женщин с миомой матки, имеющих репродуктивные планы.

В некоторых случаях было решено отказаться от ожидания спонтанного наступления беременности в связи с такими причинами, как длительность бесплодия более 10 лет, снижение овариального резерва и др. Так, 12,5% пациенток из I группы и 10,0% из II группы по окончании восстановительного периода были направлены в отделение ВРТ для осуществления ЭКО.

Несмотря на высокую эффективность реконструктивно-пластических операций при доброкачественных опухолях матки, они не устраняют причину заболевания, и, соответственно, не гарантируют отсутствие рецидивов в будущем.

Таблица 2

Исходы лечения пациенток с миомой матки в сочетании с бесплодием

Характер наступления беременности	Исходы беременности	I группа (n = 40)		II группа (n = 40)	
		n	%	n	%
Спонтанная	Роды живым плодом	15	37,5	9	22,5*
	Самопроизвольный выкидыш	1	2,5	—	—
	Внематочная беременность	1	2,5	2	5,0
В результате экстракорпорального оплодотворения	Роды живым плодом	2	5,0	1	2,5
	Самопроизвольный выкидыш	—	—	1	2,5
Всего		19	47,5	13	32,5*

* $P < 0,05$.

Кроме того, оценивая пути повышения эффективности хирургического лечения бесплодия, ассоциированного с миомой матки, можно заключить, что прогресс будет определяться не столько совершенствованием собственно хирургической техники удаления узлов и последующего восстановления дефекта миометрия, сколько успехами предоперационной подготовки и индивидуализированной реабилитационной терапии с учетом сопутствующих заболеваний, направленной на профилактику рецидива и восстановление детородной функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л. В., ред. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2015. 94 с. [Adamyann L. V., red. Sochetannyye dobrokachestvennyye oprukholi i giperplasticheskie protsessy matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometriya). Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. M.; 2015. 94 s. (in Russian)]
2. Фаткуллин И. Ф., Баканова А. Р., Илизарова Н. А., Галеев А. А. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции. Доктор.Ру. 2016; 8(125)–9(126): 32–7. [Fatkul'llin I. F., Bakanova A. R., Ilizarova N. A., Galeev A. A. Novyye vozmozhnosti lecheniya miomy matki u zhe-nshchin pri narushenii reproduktivnoy funktsii. Doktor.Ru. 2016; 8(125)–9(126): 32–7. (in Russian)]
3. Щербак Л. А., Густоварова Т. А., Бехтерева И. А., Роци-на Л. М. Вопросы сохранения репродуктивной функции жен-щин после хирургического лечения субмукозной миомы матки. Вестн. Смоленской государственной медицинской академии. 2011; 4: 9–13. [Shcherbakova L. A., Gustovarova T. A., Bekhtereva I. A., Roshchina L. M. Voprosy sokhraneniya reproduktivnoy funktsii zhenshchin posle khirurgicheskogo lecheniya submukoznoi miomy matki. Vestn. Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2011; 4: 9–13. (in Russian)]
4. Bulun S. E. Uterine fibroids. N. Engl. J. Med. 2013; 369(14): 1344–55.
5. Khan K. N., Kitaiiima M., Hiraki K., Fujishita A., Sekine I., Ishimaru T. et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. Hum. Reprod. 2010; 25(3): 642–53.
6. Gambadauro P. Dealing with uterine fibroids an reproductive medicine. J. Obstet. Gynaecol. 2012; 32(3): 210–6.
7. Somigliana E., Vercellini P., Daguati R., Pasin R., De Giorgi O., Crosignani P. G. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. Human. Reprod. Update. 2007; 13(5): 465–76.
8. Адамьян, Л. В., ред. Миома матки: диагностика, лечение и ре-абилитация. Клинические рекомендации. М.; 2015. 101 с. [Adamyann, L. V., red. Mioma matki: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii. M.; 2015. 101 s. (in Russian)]
9. Brucker S. Y., Huebner M., Wallwiener M., Stewart E. A., Ebersoll S., Schoenfish B. et al. Clinical characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study. Fertil. Steril. 2014; 101(1): 237–41.e1.
10. Hirata T., Izumi G., Takamura M., Saito A., Nakazawa A., Harada M. et al. Efficacy of dienogest in treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study. Gynecol. Endocrinol. 2014; 30(10): 726–9.
11. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейо-миомы матки. М.: МЕДпресс-информ; 2004. 400 с. [Vikhlyayeva E. M. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu leiomiomy matki. M.: MEDpress-inform; 2004. 400 s. (in Russian)]
12. Макаренко Л. В. Послеоперационная медицинская реабилита-ция больных наружным генитальным эндометриозом в здрав-ницах Южного федерального округа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Сочи; 2013. 142 с. [Makarenko L. V. Posleoperatsionnaya meditsinskaya reabilitatsiya bol'nykh naruzhnym genita-l'nym endometriozom v zdrav'nitsakh Yuzhnogo federal'nogo okruga: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sochi; 2013. 142 s. (in Russian)]
13. Адамьян Л. В., Сонова М. М., Логинова О. Н., Тихонова Е. С., Яроцкая Е. Л., Зимина Э. В. и др. Сравнительный анализ эффек-тивности диеногеста и лейпрорелина в комплексном лече-нии генитального эндометриоза. Пробл. репродукции, 2013; 4: 33–8. [Adamyann L. V., Sonova M. M., Loginova O. N., Tikhonova E. S., Yarotskaya E. L., Zimina E. V. i dr. Sravnitel'nyi analiz effektivnosti dienogesta i leiprorelina v kompleksnom lechenii genital'nogo endometrioz. Probl. reproduksii, 2013; 4: 33–8. (in Russian)]
14. Адамьян Л. В., Кулаков В. И. Эндоскопия в гинекологии. М.: Ме-дицина; 2000. 383 с. [Adamyann L. V., Kulakov V. I. Endoskopiya v ginekologii. M.: Meditsina; 2000. 383 s. (in Russian)]
15. Чулкова А. М. Технологии восстановительной медицины в про-филактике бесплодия трубного происхождения у женщин раннего репродуктивного возраста: Дис. ... канд. мед. наук. Сочи; 2011. 146 с. [Chulkova A. M. Tekhnologii vosstanovitel'noi meditsiny v profilaktike besplodiya trubnogo proiskhozhdeniya u zhenshchin rannego reproduktivnogo vozrasta: Dis. ... kand. med. nauk. Sochi; 2011. 146 s. (in Russian)]
16. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинеко-логии. Т. 2. Гинекология. Пособие для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2011: 256–60. [Merts E. Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve i ginekologii. T. 2. Ginekologiya. Posobie dlya vrachei. M.: MEDpress-inform; 2011: 256–60. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Крутова В. А., Баширов Э. В., Чуприненко Л. М., Тарабанова О. В., Ордокова А. А. Опыт ведения пациенток с миомой матки и бесплодием // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 22–26.

Citation format for this article:

Krutova V. A., Bashirov E. V., Chuprinenko L. M., Tarabanova O. V., Ordokova A. A. Treating Infertile Patients with Uterine Leiomyoma. Doctor.Ru. 2017; 9(138): 22–26.



Возможности терапии и профилактики тромбозов на фоне гормональной терапии в гинекологии

Л. С. Сотникова¹, Е. В. Голубятникова²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Научно-клинический центр гормонального здоровья «Возрождение», г. Томск

Цель исследования: определить клиническую эффективность и безопасность лекарственного препарата Венофлебин у женщин с хронической венозной недостаточностью (ХВН), возникшей на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

Дизайн: проспективное несравнительное исследование.

Материалы и методы. Для анализа клинической эффективности и безопасности Венофлебина была сформирована основная группа из 60 женщин, более 12 месяцев принимавших эстроген-содержащие лекарственные препараты (КОК или средства МГТ), с комплексом симптомов ХВН. Участницы основной группы были стратифицированы на две подгруппы: 1-я — с ХВН, возникшей на фоне приема КОК (n = 30; возраст — 25–49 лет, в среднем — 34,2 года); 2-я — с ХВН, развившейся на фоне МГТ (n = 30; возраст — 45–55 лет, в среднем — 51,4 года). Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин репродуктивного возраста, не принимавших КОК, и 20 практически здоровых женщин менопаузального возраста, не получавших МГТ.

Венофлебин назначали строго в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Препарат принимали внутрь в дозе 8 гранул 3 раза в день. Курс лечения составил 8 недель.

Лабораторные исследования включали определение в сыворотке крови тромбинового (ТВ), протромбинового (ПТВ), активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ) времени, международного нормализованного отношения, уровней антитромбина (АТ) III, D-димера, гомоцистеина, общего фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Морфофункциональное состояние сосудов органов малого таза и нижних конечностей определяли с помощью УЗИ с применением цветового и энергетического доплеровского картирования. Тяжесть ХВН до и после проведенного лечения оценивали по шкале Venous Clinical Severity Score, эффективности терапии — по шкале качества жизни у больных с заболеваниями вен Chronic Venous Insufficiency Questionnaire.

Результаты. Оценка показателей свертывающей системы крови у пациенток с ХВН показала, что ТВ и ПТВ, содержание общего фибриногена существенно не отличались от показателей контрольной группы соответствующего возраста на всех этапах исследования (p > 0,05). АЧТВ и уровень АТ III до лечения были значимо ниже (p < 0,05), а после него возросли и достигли показателей контрольной группы. Концентрация ГСПГ до и после лечения в обеих подгруппах достоверно превышала (p < 0,05) таковую у здоровых женщин. После лечения содержание ГСПГ значимо снизилось лишь относительно исходных значений, но не показателей контрольной группы.

Оценка уровня гомоцистеина не выявила различия между участницами основной группы до и после лечения, а также с контрольной группой. Значимым было лишь повышение по сравнению со здоровыми женщинами концентрации гомоцистеина (p < 0,05) у пациенток с ХВН на фоне МГТ до лечения Венофлебином. Уровни D-димера при ХВН на фоне КОК и МГТ входили в интервал нормативных значений, но были существенно выше показателей контрольной группы (p < 0,05), однако после лечения соответствовали им (отличия от исходных значений достоверны, p < 0,05). Содержание СРБ у пациенток с ХВН до лечения достоверно (p < 0,05) превышало таковое у здоровых женщин. После проведенного лечения наблюдали снижение концентрации СРБ до значений, соответствующих показателю контрольной группы (p < 0,05).

У пациенток с ХВН индекс резистентности до и после лечения не различался и составил $0,74 \pm 0,08$ и $0,73 \pm 0,10$ соответственно. Данный показатель в обеих подгруппах пациенток были значимо выше (p < 0,05), чем в контрольной группе ($0,56 \pm 0,08$). Сравнение систоло-диастолического отношения в подгруппах женщин с ХВН не выявило различий: в 1-й подгруппе оно было равно $3,56 \pm 0,20$, во 2-й — $3,48 \pm 0,16$. Однако оба эти значения достоверно превышали таковое у женщин контрольной группы — $3,2 \pm 0,20$.

Заключение. Венофлебин значимо улучшает клиническое течение заболевания и является комплаентным и безопасным средством лечения у женщин с эстроген-индуцированной ХВН. Препарат позволяет улучшить регионарное кровообращение, снизить частоту жалоб, клинических проявлений, обеспечить более высокую эффективность лечения ХВН, возникшей на фоне приема КОК и средств МГТ, не только за счет флеботонического эффекта, но и за счет противовоспалительного и тромболитического действия входящих в его состав компонентов.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, тромбоз, комбинированная оральная контрацепция, менопаузальная гормональная терапия, Венофлебин.

Treating and Preventing Thrombosis in Women Receiving Hormone Therapy

L. S. Sotnikova¹, E. V. Golubyatnikova²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk

² Vozrozhdenie, Scientific and Clinical Center for Hormonal Health, Tomsk

Study Objective: To determine the clinical efficacy and safety of Venophlebin in women with chronic venous insufficiency (CVI) that developed while taking combined oral contraceptives (COC) or menopausal hormone therapy (MHT).

Study Design: This was a prospective, non-comparative study.

Materials and Methods: A main group of 60 women with CVI symptoms, who had been taking estrogen-containing preparations (COC or MHT medications) for more than 12 months, was formed to analyze the clinical efficacy and safety of Venophlebin. Main group patients were stratified into two subgroups: subgroup 1 included 30 women, aged 25 to 49 (mean age 34.2), whose CVI symptoms had developed while taking COC; and subgroup 2 was made up of 30 women, aged 45 to 55 (mean age 51.4), whose CVI symptoms had developed while taking MHT medications. The control group consisted of 20 apparently healthy women of reproductive age who were not using COC, and 20 apparently healthy menopausal women who were not receiving MHT.

Голубятникова Екатерина Владимировна — врач акушер-гинеколог НКЦ гормонального здоровья «Возрождение» ООО «ПрофМед». 634049, г. Томск, ул. 1-я Рабочая, д. 6. E-mail: ketrintomsk@mail.ru

Сотникова Лариса Степановна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; руководитель МНПП «Здоровье женщины». 634063, г. Томск, ул. Сергея Лазо, д. 27, кор. 1. E-mail: sotnikova-larisa@mail.ru



Venophlebin was administered strictly according to the labeling information. It was taken orally at a dose of eight granules three times a day. The treatment period was eight weeks.

Laboratory tests included serum analysis to measure thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), the international normalized ratio (INR), and antithrombin III (ANT III), D-dimer, homocysteine, total fibrinogen, C-reactive protein (CRP), and sex-hormone binding globulin (SHBG) levels.

Color or power Doppler ultrasound was performed to study the morphology and functionality of pelvic and lower-limb vessels. Severity of CVI before and after treatment was assessed using the Venous Clinical Severity Score, and treatment efficacy using the Chronic Venous Insufficiency Questionnaire, a tool measuring quality of life in patients with venous diseases.

Study Results: Assessment of blood coagulation parameters showed that, during the entire study period, TT and PT readings, as well as total fibrinogen levels in patients with CVI, did not significantly differ from those in age-matched patients in the control group ($p > 0.05$). Before treatment, APTT and the ANT III levels in the main group were significantly lower than in the control group ($p < 0.05$), but after treatment these parameters increased and equaled those in the control group. In both subgroups, SHBG levels were significantly higher than in the healthy women ($p < 0.05$) both prior to and after treatment. The treatment given reduced SHBG levels, but this reduction was significant only when post-treatment SHBG levels in the main group were compared to their baseline values, not to the values in the control group. In the main group, homocysteine levels before and after treatment were the same, and did not differ from those in the control group. Homocysteine levels before treatment with Venophlebin were significantly higher ($p < 0.05$) only in women with CVI receiving MHT, compared to those in healthy women. D-dimer levels in patients with CVI receiving COC or MHT were within the normal range, but were significantly higher than in the control group ($p < 0.05$). After treatment, however, they were similar in both the main and the control groups. Pre-treatment CRP levels in patients with CVI were significantly higher than in healthy women ($p < 0.05$). After treatment, CRP levels in the main group decreased and reached the control group values ($p < 0.05$). The resistance index in patients with CVI was similar before and after treatment (0.74 ± 0.08 and 0.73 ± 0.10 , respectively). In both subgroups, this parameter was significantly higher ($p < 0.05$) than in the control group (0.56 ± 0.08). Comparison of the systolic/diastolic ratio between the subgroups of women with CVI did not reveal any differences (3.56 ± 0.20 in subgroup 1 vs. 3.48 ± 0.16 in subgroup 2). These values were significantly higher, however, than in the control group (3.2 ± 0.20).

Conclusion: Venophlebin significantly improves the clinical course of CVI, makes it easy for patients to be compliant, and is a safe treatment for estrogen-induced CVI. It facilitates regional circulation, reduces the frequency of complaints and clinical signs, and improves treatment outcomes in patients with CVI that developed while taking COC or menopausal hormone therapy. These effects are achieved not only by the drug's ability to increase venous wall tone, but also through the anti-inflammatory and thrombolytic effects of its components.

Keywords: chronic venous insufficiency, thrombosis, combined hormonal contraception, menopausal hormone therapy, Venophlebin.

Эстроген-содержащие лекарственные препараты широко применяются с лечебной и профилактической целями в области контрацепции и в менопаузальной гормональной терапии (МГТ). При этом всегда остается потребность в тщательном сопоставлении необходимости их применения с риском возникновения осложнений, среди которых наиболее частое — хроническая венозная недостаточность (ХВН), или эстроген-индуцированная флебопатия. Последняя имеет существенные этиопатогенетические отличия от диабетической или анатомической флебопатии.

Приемлемость гормональной терапии на современном этапе развития фармакологии обусловлена не только эффективностью, но и безопасностью. Прежде всего следует обращать внимание на возможность нарушений функционирования системы гемостаза и связанных с ними опасных тромбозных осложнений. Наиболее хорошо изучено влияние на систему гемостаза синтетических эстрогенов, которые после первичного прохождения через печень стимулируют синтез большинства прокоагулянтных факторов. При этом повышаются агрегация тромбоцитов и уровень гомоцистеина, снижается активность антитромбина (АТ) III — все это в совокупности способствует тромбообразованию [1].

Если у женщины, получающей КОК или МГТ, имеет место генетически детерминированная тромбофилия, то весьма высок риск развития у нее тромботического заболевания и тромбозных осложнений.

Интерес представляет анализ N. K. Terper и соавт. (2015) базы данных статей PubMed с результатами первичных исследований [2], которые показали, что среди женщин с варикозным расширением вен, принимающих КОК, частота венозных тромбозов повышена (10,63 за 1000 женщин-лет), по сравнению с теми, кто не принимал КОК и имел варикозное расширение вен (7,59 за 1000 женщин-лет) [3].

Принимая во внимание приверженность гинекологов к назначению КОК и МГТ, было бы совершенно уместно ожидать появления различных вариантов лечения и профилактики эстроген-индуцированных тромботических заболеваний и ХВН. Однако в настоящее время комплаентной фар-

макологической технологии в арсенале гинекологов нет. Надо отдать должное предложенному сосудистыми хирургами применению венотонических препаратов (флеботоников) и компрессионного трикотажа у женщин с осложнениями приема КОК [4]. Все флеботоники обладают очень схожими фармакологическими эффектами, поскольку представляют собой биофлавоноидные фракции с венотонизирующей и антиоксидантной активностью. Флеботоники хорошо переносятся большими, удобны в использовании, но у них нет значимого противовоспалительного эффекта, они не влияют на реологические свойства крови, не обладают антикоагулянтным и тромболитическим действием. Они не оказывают влияние на все патогенетические звенья развития ХВН и тромботических осложнений. Таким образом, сложившаяся практика лечения эстроген-индуцированной ХВН и тромботических осложнений далека от совершенства, обходится дорого в прямом и переносном смысле, что существенно уменьшает приверженность к приему КОК и средств МГТ.

На фармацевтическом рынке представлен оригинальный отечественный лекарственный препарат Венофлебин®, который по своим фармакологическим свойствам практически идеально подходит для лечения эстроген-индуцированных ХВН и тромботических осложнений. Венофлебин представляет собой многокомпонентный гомеопатический препарат с венотонизирующим, противовоспалительным и фибринолитическим эффектами. Его преимуществами, в отличие от известных флеботоников и фибринолитиков, являются возможность перорального применения, комплексное действие, высокий профиль безопасности, доступная рыночная стоимость. Показания к применению Венофлебина — варикозная болезнь вен нижних конечностей, ХВН 1–2-й степени, также его используют в комплексном лечении геморроя и его осложнений.

Таким образом, Венофлебин влияет на все патогенетические звенья развития ХВН и становится практически идеальным средством для профилактики и лечения этого заболевания на фоне приема эстроген-содержащих гормональных препаратов.

Цель исследования: определить клиническую эффективность и безопасность лекарственного препарата Венофлебин у женщин с ХВН, возникшей на фоне получения КОК или МГТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа клинической эффективности и безопасности Венофлебина была сформирована основная группа из 60 женщин, длительно (более 12 месяцев) принимавших эстроген-содержащие лекарственные препараты (КОК или средства МГТ), с комплексом симптомов ХВН. Участницы основной группы были разделены на две подгруппы: 1-я — с ХВН, возникшей на фоне приема КОК ($n = 30$; возраст — 25–49 лет, в среднем — 34,2 года); 2-я — с ХВН, развившейся на фоне МГТ ($n = 30$; возраст — 45–55 лет, в среднем — 51,4 года).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин репродуктивного возраста, не принимавших КОК, и 20 практически здоровых женщин менопаузального возраста, не получавших МГТ (средний возраст в целом — 36,5 года). При этом возрастные различия в их клинических и лабораторных показателях системы гемостаза не выявлены.

Венофлебин назначали строго в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Препарат принимали внутрь в дозе 8 гранул 3 раза в день. Курс лечения составил 8 недель.

В настоящий момент в клинической практике нет общепринятой шкалы или тест-системы для определения достоверных критериев связи ХВН и приема гормонального препарата. Между тем известно, что манифестная картина ХВН, возникшая в первые 4–6 месяцев приема КОК или препаратов МГТ, с высокой степенью вероятности считается эстроген-гестаген-индуцированной [5]. Из дальнейшего исследования были исключены женщины с подтвержденными генетическими маркерами риска развития нарушений в регуляции активности свертывающей системы крови и риска нарушений в работе фоллатного цикла.

Дизайн: проспективное несравнительное исследование.

Работа выполнена с соблюдением требований Хельсинской декларации по обследованию и лечению людей и одобрена комитетом по этике ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ.

Оценка клинической эффективности проведена в соответствии с общепринятыми методами диагностики ХВН. Параметры безопасности установлены согласно общепринятой классификации нежелательных лекарственных явлений.

Лабораторные исследования выполнены по сертифицированным технологиям лаборатории «Инвитро» (ООО «Инвитро-Сибирь»), они включали определение в сыворотке крови тромбинового (ТВ) и протромбинового (ПТВ) времени, АЧТВ, МНО, уровня АТ III, D-димера, гомоцистеина, общего фибриногена, СРБ, ГСПГ.

Морфофункциональное состояние сосудов органов малого таза и нижних конечностей оценивали с помощью УЗИ с использованием линейного датчика 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования на аппарате SONIX (США).

Тяжесть ХВН до и после проведенного лечения оценивали по шкале Venous Clinical Severity Score (VCSS). Данная шкала использует ряд клинических признаков, которым присваивают балльный эквивалент в зависимости от их выраженности. Сумма баллов отражает тяжесть патологии: чем больше баллов, тем тяжелее течение ХВН. Изменение суммы баллов

в динамике позволяет оценивать степень прогрессирования заболевания или эффективность лечебных мероприятий. Шкала VCSS является наиболее удобной и позволяет детализировать симптоматику.

Для оценки эффективности терапии мы также использовали шкалу качества жизни у больных с заболеванием вен Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ). Совместное применение шкал CIVIQ и VCSS, по общепринятому мнению, позволяет существенно объективизировать полученные данные [6].

На первом этапе анализировали анамнестические, клинические, клинико-лабораторные, биохимические и ультразвуковые показатели у женщин с ХВН. На втором этапе оценивали эффективность и переносимость препарата Венофлебин.

Экстрагенитальные заболевания имели место у 20% пациенток основной группы. Отсутствие значимых сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе заболеваний вен, в анамнезе позволило нам трактовать ХВН в основной группе как эстроген-индуцированную.

Венозные тромбозы и тромбоземболии считаются спровоцированными при наличии временного или обратимого фактора риска за 6 недель — 3 месяца до установления диагноза и неспровоцированными при его отсутствии. В соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии (2016), к значимым факторам риска в настоящее время относят прием КОК или средств МГТ.

Нами ранее разработаны способы прогнозирования, которые позволяют повысить точность и информативность выявления рисков в отношении развития немассивной тромбоземболии у женщин, получающих КОК или МГТ. Согласно «Способу клинического определения вероятности немассивной тромбоземболии легочной артерии у пациенток, принимающих комбинированные оральные контрацептивы» (Патент РФ № 2601661 от 13.10.2016) и «Способу клинического определения вероятности немассивной тромбоземболии легочной артерии у пациенток, принимающих менопаузальную гормональную терапию» (Патент РФ № 2596056 от 08.08.2016), было предложено проводить подсчет суммы баллов: при сумме > 19 определяют высокую, от 13 до 18 — умеренную, ≤ 12 — низкую клиническую вероятность ТЭЛА.

На основании многолетнего клинического опыта были запатентованы критерии расчета риска:

- прием КОК или средств МГТ — 3 балла;
- наличие двух и более типичных для ТЭЛА респираторных и/или кардиальных и/или неврологических симптомов (в настоящем исследовании — одышка при обычной ходьбе, постоянная неудовлетворенность вдохом, кардиалгия, пресинкопальное состояние) — 4 балла;
- появление на рентгенограмме органов грудной клетки признаков возможной немассивной ТЭЛА — 4 балла;
- появление на ЭКГ признаков легочного сердца — 3 балла;
- ЭхоКГ-признаки легочного сердца — 3 балла;
- отклонения от нормы любых двух и более из лабораторных показателей — 3 балла;
- наличие двух и более факторов риска — 2 балла;
- признаки ХВН, возникшие и/или усугубившиеся за период применения КОК или МГТ, — 3 балла;
- метаболический синдром — 1 балл [7, 8].

Статистическую обработку данных настоящего исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ Office Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 10 для Windows

(Stat Soft, США). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном исследовании согласно разработанной нами методике [7, 8] сумма баллов у пациенток с ХВН, получавших КОК, составила 14, а МГТ — 16, то есть пациентки имели среднюю клиническую вероятность ТЭЛА. После курса терапии Венофлебином суммы баллов в обеих подгруппах уменьшились до 8 и 10 соответственно, что указывает на снижение риска ТЭЛА.

Оценка показателей свертывающей системы крови у пациенток с ХВН показала, что ПТВ, ТВ, содержание общего фибриногена существенно не отличались от показателей контрольной группы соответствующего возраста на всех этапах исследования ($p > 0,05$). АЧТВ и уровень АТ III до лечения были значимо ниже ($p < 0,05$), а после него возросли и достигли показателей контрольной группы.

Концентрация ГСПГ до и после лечения в обеих подгруппах достоверно превышала ($p < 0,05$) таковую у здоровых женщин. После лечения содержание ГСПГ значимо снизилось лишь относительно исходных значений, но не показателей контрольной группы.

Оценка уровня гомоцистеина не выявила различий между участницами основной группы до и после лечения, а также с контрольной группой. Значимым было лишь повышение по сравнению со здоровыми женщинами концентрации гомоцистеина ($p < 0,05$) у пациенток с ХВН на фоне МГТ до лечения Венофлебином.

Уровни D-димера при ХВН на фоне КОК и МГТ входили в интервал нормативных значений, но были существенно выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$), однако после лечения соответствовали им (отличия от исходных значений достоверны, $p < 0,05$).

Уровень СРБ у пациенток с ХВН до лечения достоверно ($p < 0,05$) превышал таковой у здоровых женщин. После проведенного лечения наблюдалось снижение содержания СРБ до значений, соответствующих показателю контрольной группы ($p < 0,05$) (табл.).

Изучение характеристик кровотока в маточной артерии у обследуемых женщин показало, что у пациенток с ХВН индекс резистентности (ИР) до и после лечения не различался и составил $0,74 \pm 0,08$ и $0,73 \pm 0,10$ соответственно. Данный показатель в обеих подгруппах пациенток был значимо выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе ($0,56 \pm 0,08$).

Сравнение систоло-диастолического отношения (СДО) в подгруппах женщин с ХВН не выявило различий: в 1-й подгруппе оно было равно $3,56 \pm 0,20$, во 2-й — $3,48 \pm 0,16$. Однако оба эти значения достоверно превышали таковое у женщин контрольной группы — $3,2 \pm 0,20$.

После курсового лечения препаратом Венофлебин снизился по сравнению с исходным индекс кривых скоростей кровотока в венах нижних конечностей, что говорит об улучшении в них кровотока. В то же время у пациенток с ХВН СДО после терапии значимо снизилось по сравнению с исходным.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что при применении Венофлебина у большинства женщин улучшаются показатели кровотока в венах органов малого таза и в венах нижних конечностей со стабилизацией состояния сосудистого русла.

После курса терапии с применением Венофлебина у всех пациенток также отмечены положительная динамика по модифицированной шкале СЕАР и повышение толерантности к физическим нагрузкам.

ОБСУЖДЕНИЕ

КОК и препараты МГТ с высокой степенью обоснованности можно считать массовой фармакологической технологией в гинекологической практике. Однако использование эстроген-содержащих гормональных препаратов остается достаточно небезопасным, поскольку существуют класс-специфические осложнения, обусловленные как воздействием на сосудистую стенку, так и нарушениями в системе гемостаза. Доказано, что синтетические эстрогены приводят к дегенеративным изменениям венозной стенки, стимулируя гипертрофию интимы и меди, вызывают десквамацию эндотелия.

Таблица

Лабораторные показатели участниц исследования, $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа (n = 40)	1-я подгруппа (n = 30)		2-я подгруппа (n = 30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	29 ± 0,5	22 ± 0,9*	30 ± 0,8	23 ± 0,2*	32 ± 0,4
Международное нормализованное отношение, %	88,5 ± 0,5	119 ± 0,7*	82 ± 1,7	114 ± 1,0*	85 ± 0,9
Антитромбин III, %	95,9 ± 0,1	85,6 ± 1,1*	95,4 ± 0,8	86,3 ± 0,7*	93,4 ± 0,9
Протромбиновое время, %	88,4 ± 0,2	87,5 ± 0,5	86,7 ± 0,4	88,7 ± 0,5	87,6 ± 0,4
Тромбиновое время, с	12,2 ± 0,8	14,9 ± 1,6	13,4 ± 0,5	13,9 ± 0,6	13,0 ± 0,3
D-димер, нг/мл	153,5 ± 0,5	182,5 ± 0,5*	149,12 ± 0,3**	193,5 ± 0,3*	152,5 ± 0,1**
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,05 ± 0,05	9,26 ± 0,08	8,06 ± 0,05	12,33 ± 0,10*	9,08 ± 0,08
Общий фибриноген, г/л	3,21 ± 0,15	3,50 ± 0,15	3,12 ± 0,13	3,52 ± 0,13	3,35 ± 0,11
C-реактивный белок, мг/л	1,09 ± 0,05	5,26 ± 0,08*	1,06 ± 0,05**	6,33 ± 0,10*	1,08 ± 0,08**
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	74,5 ± 0,5	96,6 ± 0,8*	88,6 ± 0,5*, **	94,3 ± 0,1*	90,8 ± 0,8*, **

* Отличия от контрольной группы достоверны по критерию Манна — Уитни ($p < 0,05$).

** Отличия от исходных значений достоверны ($p < 0,05$).

Ряд авторов считают, что риск таких тромбофилических осложнений, как тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, острый инфаркт миокарда и инсульт, повышается при приеме эстроген-содержащих препаратов, хотя существуют независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, принимающих эстроген-содержащие гормональные препараты. К ним относятся гипертония, сахарный диабет, возраст старше 40 лет, курение, ожирение, дислипидемия и др. [9]. Потенциальная польза от применения гормональных препаратов в гинекологии превышает возможные риски у здоровых женщин. Необходимо отметить, что имеются данные о взаимосвязи между видами эстрогенного компонента и прогестагена, дозой, путем введения и наличия дополнительных факторов риска венозных тромбозов [10].

Патология свертывающей системы крови (антифосфолипидный синдром и мутация V фактора Лейдена в гене протромбина, дефицит протеинов C, S и AT III) играет важную роль в развитии сосудистых венозных осложнений. Синтетические эстрогены свои метаболические эффекты реализуют через печень путем стимуляции синтеза белков, в результате чего увеличивается количество транспортных белков и ГСПГ, но одновременно повышается синтез белков свертывания крови, а следовательно, и риск формирования флебопатий и тромбозов с осложнениями. Печеночный метаболизм эстрогенов стимулирует синтез фибриногена, протромбина, плазминогена, VII, IX, X и XII факторов свертывания крови, увеличивая их содержание на 10–20%. Тромботические осложнения возникают не только после приема эстроген-содержащих препаратов, но и гестагенов из-за их способности вызывать вазоспазм и повреждение эндотелия. При введении гестагенов в организм антикоагуляционный потенциал крови меняется на прокоагуляционный с высвобождением ряда тканевых факторов, что ведет к развитию артериального тромбоза [5].

Особенно тревожно выглядит факт приема эстрогенных препаратов женщинами с факторами риска тромботических осложнений. В современной гемостазиологии появился термин «состояние тромботической готовности», который детализует процесс патологического тромбообразования у женщин [11].

В современной гинекологии возникло понятие «менеджмент побочных эффектов гормональных препаратов» [12]. Нами представлен первый опыт применения отечественного многокомпонентного гомеопатического препарата Венофлебин у пациенток с ХВН, сформировавшейся на фоне приема эстроген-содержащих гормональных препаратов (КОК или МГТ). После курсовой терапии препаратом Венофлебин отмечена нормализация показателей свертывающей системы крови, статистически значимое уменьшение уровней маркеров тромбинемии. Венофлебин является эффективным и безопасным препаратом для лечения ХВН и дисгормональных тромбофилических состояний у женщин на фоне длительного приема средств МГТ и КОК.

В результате проведенного исследования нами установлено, что применение Венофлебина у женщин с эстроген-индуцированной ХВН значительно улучшает клиническое течение заболевания и является комплаентным и безопасным методом лечения. Это согласуется с ранее установленными эффектами лекарственного препарата Венофлебин при применении его в проктологии и флебологии. Принципиально важна возможность позиционирования Венофлебина как новой медицинской технологии лечения эстроген-индуцированных венозных заболеваний и профилактики тромботических осложнений при длительном приеме КОК и препаратов МГТ.

Однако реальная гинекологическая практика не предусматривает тщательный и многосторонний мониторинг параметров гомеостаза и гемостаза у женщин, получающих КОК и МГТ. Поэтому для профилактики и терапии ХВН на фоне приема эстроген-содержащих препаратов нужны рутинные методы контроля, прежде всего безопасный лекарственный препарат. Профиль безопасности Венофлебина подтвержден в нашем исследовании, что полностью согласуется с ранее проведенными клиническими исследованиями.

Представляется важным тот факт, что Венофлебин при приеме в терапевтической дозе не обладает репродуктивной токсичностью, что позволяет рекомендовать его практически всем женщинам репродуктивного возраста для профилактики и лечения эстроген-индуцированных заболеваний вен. Для пациенток, которые вынуждены длительно, иногда пожизненно, получать МГТ, Венофлебин может рассматриваться как «золотой стандарт» лечения сосудистых осложнений МГТ, поскольку его фармакодинамика реализуется по механизму гомеопатического препарата и не проявляет нежелательных лекарственных взаимодействий ни с какими другими лекарственными средствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапевтический ресурс флеботоников ограничен тонизирующим влиянием на венозную мускулатуру без существенной противовоспалительной активности и без коррекции патологического тромбообразования. Анализ клинического применения лекарственного препарата Венофлебин дает основания для разработки новой фармакологической технологии лечения эстроген-индуцированной хронической венозной недостаточности (ХВН) у женщин различного возраста. Венофлебин позволяет улучшить регионарное кровообращение, снизить частоту жалоб, клинических проявлений, обеспечить более высокую эффективность лечения ХВН, возникшей на фоне приема КОК и средств менопаузальной гормональной терапии, не только за счет флеботонического эффекта, но и за счет противовоспалительного и тромболитического действия входящих в его состав компонентов. Поэтому пациенткам с ХВН, возникшей на фоне приема эстроген-содержащих препаратов, или с риском вероятности развития немассивной тромбозов с лечебной или профилактической целью может быть рекомендован курс лечения Венофлебином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Межевитинова Е. А., Хамошина М. Б., Руднева О. Д., Иванова Е. В., Зорина Е. А. Гормональная контрацепция у женщин с высоким риском развития осложнений: грани проблемы, пути решения. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11(3): 41–7. [Mezhevitinova E. A., Khamoshina M. B., Rudneva O. D., Ivanova E. V., Zorina E. A. *Gormonal'naya kontratsepsiya u zhenshchin s vysokim riskom razvitiya oslozhnenii: grani problemy, puti resheniya*. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11(3): 41–7. (in Russian)]

2. Tepper N. K., Curtis K. M., Steenland M. W., Marchbanks P. A. Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review. *Contraception*. 2013; 87(5): 631–8.
3. Manzoli L., De Vito C., Marzuillo C., Boccia A., Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2012; 35(3): 191–205.
4. Цуканов Ю. Т., Цуканов А. Ю. Опыт шестимесячного применения экстракта красных листьев винограда при гормон-индуцированной флебопатии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014; 20(3): 102–7. [Tsukanov Yu. T., Tsukanov A. Yu. *Opyt*

- shetimesyachnogo primeneniya ekstrakta krasnykh list'ev vinograda pri gormonindutsirovannoi flebopatii. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2014; 20(3): 102–7. (in Russian)]
5. Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А., Иванова Е. В. Контрацепция и возможности персонализированного подхода к ее назначению в различные возрастные периоды женщины. *Фарматека*. 2014; 4: 6–10. [Prilepskaya V. N., Mezhevitiнова E. A., Ivanova E. V. Kontratsepsiya i vozmozhnosti personifitsirovannogo podkhoda k ee naznacheniyu v razlichnyye vozrastnyye periody zhenshchiny. *Farmateka*. 2014; 4: 6–10. (in Russian)]
 6. Кириченко А. И., ред. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2013; 7(2). 49 с. [Kirienko A. I., red. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskikh zabolevanii ven. *Flebologiya*. 2013; 7(2). 49 s. (in Russian)]
 7. Тюкалова Л. И., Сотникова Л. С., Павлова И. Б., Коремина Е. В., Кривоногов Н. Г., Лаптева Е. В. Патент № 2601661 РФ. Способ клинического определения вероятности немассивной тромбоземболии легочной артерии у пациенток, принимающих комбинированные оральные контрацептивы. <http://www.findpatent.ru/patent/260/2601661.html> (дата обращения — 01.10.2017). [Tyukalova L. I., Sotnikova L. S., Pavlova I. B., Koremina E. V., Krivonogov N. G., Lapteva E. V. Patent № 2601661 RF. Sposob klinicheskogo opredeleniya veroyatnosti nemassivnoi tromboembolii legochnoi arterii u patsientok, primimayushchikh kombinirovannyye oral'nye kontratseptivy. <http://www.findpatent.ru/patent/260/2601661.html> (data obrashcheniya — 01.10.2017). (in Russian)]
 8. Гарганеева А. А., Тюкалова Л. И., Павлова И. Б., Кривоногов Н. Г., Сотникова Л. С., Пермякова О. В. и др. Патент № 2596056 РФ. Способ клинического определения вероятности немассивной тромбоземболии легочной артерии у пациенток, принимающих менопаузальную гормональную терапию. <http://www.findpatent.ru/patent/259/2596056.html> (дата обращения — 01.10.2017). [Garganeeva A. A., Tyukalova L. I., Pavlova I. B., Krivonogov N. G., Sotnikova L. S., Permyakova O. V. i dr. Patent № 2596056 RF. Sposob klinicheskogo opredeleniya veroyatnosti nemassivnoi tromboembolii legochnoi arterii u patsientok, primimayushchikh menopauzal'nyuyu gormonal'nyuyu terapiyu. <http://www.findpatent.ru/patent/259/2596056.html> (data obrashcheniya — 01.10.2017). (in Russian)]
 9. Бышевский А. Ш., Полякова В. А., Карпова И. А., Винокурова Е. А., Хвощина Т. Н., Арабаджи О. А. и др. Гемокоагуляция и липидпероксидация у женщин, принимавших половые стероиды с этинилэстрадиолом и прогестагенами. *Человек. Спорт. Медицина*. 2012; 28: 58–62. [Byshevskii A. Sh., Polyakova V. A., Karpova I. A., Vinokurova E. A., Khvoshchina T. N., Arabadzhi O. A. i dr. Gemokoagulyatsiya i lipidperoksidatsiya u zhenshchin, primimavshikh polovyye steroidy s etinilestradiolom i progestagenami. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2012; 28: 58–62. (in Russian)]
 10. Кирющенко П. А., Тамбовцева М. А. Рациональная контрацепция: как свести риск к минимуму? *Гинекология*. 2015; 17(2): 41–4. [Kiryushchenkov P. A., Tambovtseva M. A. Ratsional'naya kontratsepsiya: kak svesti risk k minimumu? *Ginekologiya*. 2015; 17(2): 41–4. (in Russian)]
 11. Прилепская В. Н., ред. Гормональная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 86–92. [Prilepskaya V. N., red. *Gormonal'naya kontratsepsiya*. M.: GEOTAR-Media; 2011: 86–92. (in Russian)]
 12. Гребенникова Г. А. Менеджмент побочных эффектов комбинированной гормональной контрацепции (обзор международных рекомендаций). *Репрод. медицина*. 2014; 3–4(20): 107–9. [Grebennikova G. A. Menedzhment pobochnykh effektivov kombinirovannoi gormonal'noi kontratsepsii (obzor mezhdunarodnykh rekomendatsii). *Reprod. meditsina*. 2014; 3–4(20): 107–9. (in Russian)] ■

Библиографическая ссылка:

Сотникова Л. С., Голубятникова Е. В. Возможности терапии и профилактики тромбозов на фоне гормональной терапии в гинекологии // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 27–32.

Citation format for this article:

Sotnikova L. S., Golubyatnikova E. V. Treating and Preventing Thrombosis in Women Receiving Hormone Therapy. *Doctor.Ru*. 2017; 9(138): 27–32.



Тактика ведения беременных женщин с предраковыми процессами шейки матки

Т. Н. Бебнева^{1,2}, В. Е. Радзинский¹, И. Н. Костин¹, Л. В. Покуль^{1,3}

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, г. Москва

³ Клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар

Цель обзора: обобщить современные знания о диагностике и лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) во время беременности.

Основные положения. Диагностика предраковых поражений шейки матки у беременных и тактика ведения таких пациенток представляют собой сложную для клиницистов проблему. По-прежнему отсутствует консенсус относительно необходимости биопсии/конизации у беременных женщин, особенно в случаях, подозрительных на CIN III и карциному *in situ*. Вопросы диагностики, лечения, родоразрешения и мониторинга беременных с заболеваниями шейки матки почти не освещены в учебниках и научно-практических изданиях. В настоящем обзоре представлены рекомендации международных научных сообществ и результаты крупных клинических исследований по ведению беременных с аномальными цитологическими мазками во время беременности. Использованы материалы поисковой системы PubMed, рекомендации руководств Европейского общества медицинской онкологии и Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (2012).

Заключение. Факторы риска, распространенность и скорость прогрессирования CIN на фоне беременности сопоставимы с теми, которые наблюдаются у небеременных женщин. Беременность не следует считать фактором риска прогрессирования CIN. Более оправдана консервативная тактика ведения беременных с CIN. Хирургическое воздействие показано только при подозрении на рак шейки матки, так как риск развития акушерских осложнений остается высоким. После исключения инвазивного рака лечение CIN физиохирургическими методами может быть отложено до окончания периода гестации.

Ключевые слова: беременность, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia), рак шейки матки.

Management of Pregnancy in Patients with Precancerous Cervical Lesions

T. N. Bebneva^{1,2}, V. E. Radzinsky¹, I. N. Kostin¹, L. V. Pokul^{1,3}

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Scientific Center for Endocrinology, Moscow

³ Health Center for Clinical Oncology No. 1, Krasnodar

Objective of the Review: To summarize current knowledge about the diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) during pregnancy.

Key Points: The diagnosis of precancerous cervical lesions in pregnant women and management of such patients are a challenging issue for clinicians. There is still no consensus on the need for biopsy/conization in pregnant women, especially when CIN III or carcinoma *in situ* is suspected. Textbooks and scientific research publications provide practically no information about diagnosis, treatment, delivery methods, and monitoring for pregnant women with cervical disorders. This review contains recommendations from international scientific communities and the results of large clinical trials on the management of pregnant women with abnormal cytology results. The authors used publications from the PubMed database, and the 2012 guidelines of the European Society for Medical Oncology and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.

Conclusion: The risk factors for CIN, the prevalence of this disorder, and its rate of progression are similar in pregnant and non-pregnant women. Pregnancy should not be viewed as a risk factor for CIN progression. A conservative approach is more justified than surgery for pregnant women with CIN. Surgery is indicated only when cervical cancer is suspected, because the risk of obstetrical complications remains high. When invasive cancer has been ruled out, physical surgery for CIN may be postponed until after the gestation period.

Keywords: pregnancy, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer.

Рак шейки матки (РШМ) занимает 1-е место по распространенности среди опухолей репродуктивных органов, выявляемых во время беременности. Частота встречаемости РШМ составляет от 1 до 13 случаев на 10 000 беременностей. Средний возраст беременных пациенток, по данным литературы, — 30 лет [1, 2]. В России частота обнаружения РШМ при беременности колеблется от 1 : 2000 до 1 : 5 000, преинвазивной карциномы *in situ* — 1 : 770 беременных [3]. По мнению ряда авторов,

рост заболеваемости РШМ обусловлен существенным распространением в наши дни папилломавирусной инфекции [4–6].

Отсутствие организованного цитологического скрининга приводит к тому, что у большинства первородящих только во время беременности обнаруживают доброкачественные заболевания шейки матки, в том числе и цервикальную интраэпителиальную неоплазию (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Частота встречаемости CIN во время

Бебнева Тамара Николаевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; врач ФГБУ НМИЦ Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. E-mail: bebn@mail.ru

Костин Игорь Николаевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: bigbee62@mail.ru

Покуль Лилиана Викторовна — д. м. н., онкогинеколог, акушер-гинеколог 1-го онкологического отделения ГБУЗ «КОД № 1» Минздрава Краснодарского края; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 350000, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146. E-mail: liliana_v_p@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: radzinsky@mail.ru



беременности не выше, чем у небеременных пациенток. Согласно данным ряда авторов, патологические изменения в мазках по Папаниколау (ПАП-мазках) наблюдаются у 5–8% беременных, что совпадает с аналогичными показателями у небеременных женщин [7, 8]. Более высокая выявляемость предрака и РШМ во время беременности, вероятно, обусловлена активным наблюдением за женщиной и большей доступностью медицинской помощи в этот период. В целом, во время беременности РШМ на ранних стадиях обнаруживаются в три раза чаще, чем в общей популяции.

Общепризнанным стандартом для всех женщин во время первого осмотра является цитологическое исследование. Вместе с кольпоскопией во время беременности оно решает две задачи. У женщин с незначительными цитологическими изменениями кольпоскопия позволяет выявить скрытые тяжелые дисплазии, у женщин с выраженными цитологическими изменениями — выбрать тактику ведения, обеспечить дифференциальную диагностику прединвазивного состояния и инвазивного рака [9, 10].

В последние годы при выявлении у беременной CIN II, III агрессивная лечебно-диагностическая тактика сменилась консервативно-выжидательной. По мнению ряда исследователей, эксцизия может приводить к повышению риска преждевременных родов [11], по мнению других, никакого существенного негативного влияния нет [12]. Вместе с тем Европейское общество медицинской онкологии считает безопасным методом исследования эксцизионную биопсию. W. S. Biggs (2008) сообщает о благоприятных исходах беременности и даже указывает на снижение риска преждевременных родов после цервикальной конизации [13].

Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP) в 2011 г. разработало следующие согласительные рекомендации: у молодых беременных женщин при CIN II–III оптимальным является тщательное наблюдение, и только при подозрении на РШМ показана эксцизия [14]. Отечественные авторы рекомендуют выполнять прицельную биопсию (в ряде случаев конизацию) при наличии в мазках CIN II–III [15]. Как следует из вышеизложенного, в настоящее время при CIN шейки матки у беременных женщин диагностические и лечебные подходы отечественных и зарубежных клиницистов существенно различаются.

ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Результаты большинства публикуемых данных, в том числе обширного метаанализа работ последних десятилетий и проспективных исследований, свидетельствуют о том, что беременность на фоне ВПЧ-инфекции не сопровождается повышением риска развития CIN [16].

Феномен регрессии CIN у беременных изучали в течение многих лет, однако опубликованные данные весьма противоречивы. Так, регрессия при CIN II и III происходит в 68% и 70% наблюдений соответственно. Только у 7% беременных CIN I прогрессирует до CIN III в послеродовом периоде. Спонтанная регрессия High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) отмечена у 6–31% небеременных женщин и у 30–54% беременных [17]. В одном из исследований у 153 женщин, наблюдавшихся во время беременности по поводу CIN II–III, после родов установлена самопроизвольная регрессия в 69% наблюдений, при этом ни у одной из участниц исследования после родов не был выявлен инвазивный рак [1].

По данным D. Ahdoот и соавт., общая частота регрессии HSIL после родов составляет 48%. Наиболее значительный уровень регрессии отмечен у женщин, которые рожали через естественные родовые пути [18]. В то же время В. Е. Kaneshiro и соавт. [19] и N. P. Yost и соавт. [20] не установили взаимосвязи метода родоразрешения и естественного течения диспластических поражений. У беременных и небеременных показатели регрессии SIL не различались. Следует отметить, что В. Е. Kaneshiro и соавт. анализировали результаты кольпоскопии и биопсии, тогда как D. Ahdoот и соавт. проводил анализ только результатов цитологического исследования. Кроме того, в анализ В. Е. Kaneshiro и соавт. включали женщин, у которых начиналась активная родовая деятельность, но в последующем им выполнили кесарево сечение. Это позволило разделить женщин на группы со сходным уровнем травматизации шейки матки, которая предполагалась в качестве важного фактора, влияющего на регрессию дисплазии шейки матки. В результате авторы не выявили взаимосвязи между способом родоразрешения и персистенцией заболевания [19].

Среди наиболее распространенных теорий регрессии HSIL во время беременности можно выделить следующие:

- травма шейки матки вследствие родовой деятельности: в результате травмы возможна десквамация диспластических клеток с последующим восстановлением эпителиального покрова шейки после родов;
- во время беременности и после родов в шейке происходят интенсивные метапластические изменения;
- считается, что после родов уменьшается степень подавления иммунитета, наблюдаемая во время беременности;
- в третьем триместре снижается интенсивность экспрессии генома ВПЧ.

Таким образом, если кольпоскопически подтверждается аномальная картина, соответствующая CIN II–III, повторные диагностические манипуляции могут быть отложены на послеродовой период, так как регресс наблюдается в 35% наблюдений в течение первого года после беременности, а риск развития инвазивной карциномы составляет 0,45–1/1000 [20, 21].

Большинство рекомендаций по ведению беременных с изменениями в ПАП-мазках и CIN основаны на мнении наиболее опытных специалистов и результатах ретроспективных исследований (уровень доказательности II-A) (Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology, SOGC Joint Clinical practice Guidelin, 2012).

ДИАГНОСТИКА ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Основными методами обследования беременных с аномальными цитологическими мазками из шейки матки остаются кольпоскопия и биопсия по показаниям с последующим гистологическим исследованием материала. Важно отметить, что ведение беременных женщин с аномальными мазками во избежание субъективных ошибок и возможных рисков, связанных с диагностическими и лечебными процедурами, требует от врача достаточного опыта и квалификации.

Кольпоскопия

Показания для проведения кольпоскопии одинаковы как для беременных, так и для небеременных женщин. В 2013 г. ASCCP опубликовало пересмотренный в 2006 г. консенсус для ведения беременных с аномальными мазками [14].

Кольпоскопическое исследование во время беременности производить легче, поскольку за счет физиологического выворота шейки матки, который часто наблюдается в этот период, хорошо визуализируется стык двух эпителиев. С другой стороны, отек, цианоз, рыхлость слизистой могут создать определенные трудности при проведении исследования. Кольпоскопические изменения шейки матки в период беременности обусловлены усилением ее кровоснабжения. Незрелый, быстро нарастающий у беременных женщин метапластический эпителий трудно отличить от интраэпителиального поражения слабой степени вследствие появления децидуальных изменений в зоне трансформации. Формирующийся в результате активной метапластической трансформации плоскоклеточный эпителий способен давать выраженную ацетобелую реакцию. В ацетобелых участках физиологической метаплазии могут наблюдаться нежная пунктация и мозаика. По мере усиления выворота цервикального канала могут появляться новые участки плоскоклеточной метаплазии, дающие ацетобелую реакцию. Этот процесс быстро прогрессирует во II триместре.

Обычно участки метаплазии — более бледные и с менее четкими контурами, чем очаги истинной дисплазии. Из-за выраженности плоскоклеточной метаплазии интерпретировать кольпоскопическую картину у беременных труднее, чем у небеременных. Кроме того, изменения рельефа поверхности, обусловленные децидуальной реакцией и железами, заполненными слизью, можно принять за неопластический процесс. С другой стороны, усиленное кровоснабжение шейки матки способно ослабить выраженность ацетобелой реакции. Вследствие этого тяжелые поражения у беременных могут давать картину, похожую на легкую дисплазию у небеременных [22].

Особое место занимает децидуоз, который представляет собой вариант нормы. Во время беременности у 20% женщин возникают децидуальные изменения шейки матки, которые могут иметь и диффузный, и фокальный характер как в эндоцервиксе, так и в экзоцервиксе. При гинекологическом исследовании децидуальные образования обычно располагаются в области наружного зева, напоминая экзофитные разрастания различной формы. У трети пациенток децидуоз исходит из канала шейки матки в виде полиповидных белесоватых разрастаний с большим количеством мелких анастомозирующих между собой сосудов. Чаще всего подобные разрастания принимают за полипы, однако в отличие от полипов лечение при децидуозе не показано, так как он исчезает самостоятельно в течение нескольких недель после родов.

Шейка матки в связи с указанными изменениями легко травмируется, при осмотре с помощью влажного зеркала или при использовании щеточек для забора мазка для диагностики могут образовываться эрозии и даже развиваться кровотечение [23].

Цитология

ПАП-мазки у беременных отражают соответствующие физиологические изменения. На фоне высокого уровня эстрогенов наблюдается быстро нарастающая плоскоклеточная метаплазия, появляются клетки с гипервакуоляризованной цитоплазмой и увеличенным ядром, представляющие собой проявления гиперплазии эндоцервикальных желез. В результате физиологических структурных изменений в шейке матки интерпретация цитологической картины во время беременности затруднена.

Особенности цитологического исследования в период беременности. Интерпретация ПАП-мазков во время беременности становится более сложной прежде всего ввиду гиперплазии базальных клеток, незрелой метаплазии, децидуализации стромы шейки матки, просветления ядер железистых клеток (гиперплазии эндоцервикальных желез) и феномена Ариас-Стеллы [24]. Феномен Ариас-Стеллы представляет собой поражение, очень похожее на светлоклеточный рак. Это физиологическая реакция на наличие трофобласта и изменение гормонального фона. Данные клетки характеризуются обильной вакуолизированной цитоплазмой, увеличенным ядром с хорошо заметными ядрышками либо пятнами хроматина. Такие изменения можно спутать с цитопатическим эффектом вируса либо с раком эндоцервикса.

Децидуальные изменения шейки матки часто сопровождаются эрозией и возможным кровотечением. По внешнему виду гистологически истинную эрозию трудно отличить от рака. Клетки с децидуальными изменениями могут быть похожи на HSIL. Нередко во время беременности обнаруживают гиперплазию эндоцервикальных желез, которую следует дифференцировать с HSIL либо аденокарциномой [25]. V. Schneider и L. A. Barnes (1981) исследовали 191 случай резекции шейки матки во время беременности и проанализировали частоту и характер децидуальной реакции. В 38% наблюдений авторы обнаружили децидуальные изменения шейки матки. При этом у 34% из этих женщин в ПАП-мазках находили децидуальные клетки [26].

Воспаление и гиперплазия желез эндоцервикса, стромальная децидуализация способствуют появлению крупных клеток с крупными ядрами, которые часто воспринимают как диспластические клетки. Трофобластические изменения клеток и метаплазия незрелых клеток также иногда напоминают картину интраэпителиальных поражений [27].

Изменения, обусловленные беременностью, могут быть причиной диагностических ошибок цитологического исследования. Ладьевидные клетки, низкий кариопикнотический и эозинофильный индекс, выраженный цитоллиз на фоне обилия молочнокислых бактерий тоже способны привести к диагностическим ошибкам, особенно в присутствии воспалительных изменений и/или ВПЧ-инфекции. И наоборот, истинные диспластические изменения можно ошибочно принять за изменения, связанные с беременностью, что обусловит ложноотрицательный результат цитологического исследования. Цитометрические исследования показали, что морфология CIN идентична у беременных и небеременных [28, 29].

Следует подчеркнуть, что традиционная и жидкостная цитология демонстрируют сходную диагностическую точность цитологического метода исследования при беременности и вне ее с чувствительностью для обнаружения HSIL 70% и 80% соответственно [30, 31].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С АНОМАЛЬНЫМИ ПАП-МАЗКАМИ

Современные рекомендации ASCCP отражают консервативный подход к ведению беременных с аномальными результатами ПАП-мазка в отсутствие у них инвазивного рака во время беременности [32].

Тактика ведения беременных с мазками типа ASC-US и Low grade SIL (LSIL)

Кольпоскопия рекомендуется только при наличии в мазке атипичных сквамозных клеток, способствующих высокой степени злокачественности (ASC-H). В случае наличия

в мазках клеток плоского эпителия с признаками атипии (злокачественности) неясного значения (ASC-US) показано проведение ВПЧ-теста у женщин старше 20 лет из-за его более высокой чувствительности по сравнению с ПАП-тестом для идентификации CIN [8]. Ряд исследований продемонстрировали следующие результаты: у пациенток, которые вступили в беременность с LSIL, в среднем более чем в 65% наблюдений процесс регрессировал, 30% имели LSIL и только у 5% изменения прогрессировали до HSIL [22, 33, 34].

Согласно рекомендации ASCCP, при наличии в мазках LSIL во время беременности пациентку можно не наблюдать. ПАП-тест и кольпоскопию рекомендуется проводить через 3–4 месяца после родов, так как в 86% наблюдений происходит послеродовая регрессия LSIL [14].

Тактика ведения беременных с HSIL

Для обследования беременной с HSIL в мазках или при разном цитологическом и кольпоскопическом исследовании ряд авторов рекомендуют прицельную биопсию [25, 35]. По поводу необходимости взятия биопсии в период беременности при отсутствии кольпоскопических признаков инвазивного РШМ продолжаются споры. Выполнение биопсии беременной может быть связано с высоким риском осложнений. Некоторые авторы рекомендуют брать биопсию только при кольпоскопических признаках, указывающих на возможный рак [1]. Однако другие данные свидетельствуют о том, что при таком подходе можно пропустить РШМ. Поэтому специалисты рекомендуют брать биопсию из наиболее измененных участков [36].

До сих пор не установлена связь между риском прерывания беременности и прицельной биопсией. Из-за выраженного отека и повышенной васкуляризации шейки матки после биопсии может развиваться кровотечение, однако гемостаз достигается без особых затруднений. Из-за возможного риска кровотечения во время биопсии процедуру у беременных нужно проводить только по четким показаниям, а именно при подозрении на РШМ. По возможности следует брать один фрагмент из участка с наиболее выраженными изменениями. Достаточно убедительно доказана способность опытных врачей выявлять CIN путем кольпоскопии с прицельной биопсией как до, так и после родов [11].

Некоторые авторы предлагают выполнять биопсию во II триместре, чтобы избежать осложнений, связанных со спонтанным выкидышем. Эндоцервикальное выскабливание в период беременности противопоказано, т. к. сопровождается риском преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов и кровотечения. Была продемонстрирована эффективность эндоцервикальной щетки для взятия клеток из цервикального канала шейки матки [37, 38].

Результаты метаанализа показали повышение риска осложнений после конизации по поводу CIN [39]. Ряд исследований продемонстрировали, что если глубина удаленного конуса составляет 10–12 мм, то вероятность преждевременных

родов высока [37, 40]. Тем не менее другие авторы считают, что, несмотря на различную степень укорочения шейки матки, конизация не приводит к акушерским осложнениям [41, 42].

S. Shanbhag и соавт. оценивали риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод у пациенток с CIN III, которым делали конизацию, и у беременных без патологии. Они обнаружили, что преждевременные роды произошли у 12% и 15% женщин соответственно без статистически значимых различий [43]. Несмотря на эти данные, согласно последним рекомендациям ASCCP, конизация должна проводиться только при подозрении на РШМ, так как данная процедура связана с кровотечением у 5–15% беременных и самопроизвольным абортom более чем у 25% из них.

Вместе с более высокой частотой преждевременного разрыва плодных оболочек и начала родовой деятельности у пациенток, в анамнезе которых была конизация, отмечено и значительное сокращение гестационного срока при родах ($38,23 \pm 2,51$ против $39,15 \pm 1,56$ недели) [43].

Таким образом, беременные с CIN II–III могут продолжать стандартное наблюдение у акушера-гинеколога. В I триместре беременности при карциноме *in situ* рекомендуется прервать беременность и произвести конусовидную экцизию шейки матки. Во II и III триместрах возможно пролонгирование беременности на фоне кольпоскопического и цитологического контроля, через 8–12 недель после родоразрешения показаны конусовидная экцизия или ампутация шейки матки. Диспансерное наблюдение после органосохраняющих операций в 1-й год предусматривает не менее 6 визитов, во 2-й год — 4 визита, в последующем — 2 визита в год [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости ВПЧ-инфекции и патологических изменений в мазках по Папаниколу у беременных аналогична таковой у небеременных. Важно проведение цитологического скрининга в дородовом периоде или при постановке женщины на учет по беременности. Беременность сопровождается структурно-морфологическими изменениями, которые надо учитывать при интерпретации данных кольпоскопии, цитологического и гистологического исследований. Их выполнение требует привлечения опытных специалистов.


Учитывая, что скорость прогрессирования диспластических поражений шейки матки при беременности очень низка, а риск развития инвазивного рака незначителен, при ведении беременных с цервикальной интерэпителиальной дисплазией предпочтение отдают консервативной тактике. Хирургическое воздействие показано только при подозрении на рак шейки матки (РШМ), так как риск акушерских осложнений остается высоким. При исключении РШМ все дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия проводятся в послеродовом периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coppolillo E. F., De Ruda Vega H. M., Brizuela J., Eliseth M. C., Barata A. et al. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013; 92(3): 293–7.
2. Ruengkachorn I., Benjapibal M. Cervical cancer in pregnancy. *Siriraj Med. J.* 2010; 62(1): 47–51.
3. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 г. М.: ФГХ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2011: 188. [Chissov V. I., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. *Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu*

Rossii v 2010 g. M.: FGKh "MNIIOI im. P. A. Gertsena"; 2011: 188. (in Russian)]

4. Liu P., Xu L., Sun Y., Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol. Infect.* 2014; 142(8): 1567–78.
5. Brun-Micaleff E., Coffy A., Rey V., Didelot M. N., Combecal J., Dautre S. et al. Cervical cancer screening by cytology and human papillomavirus testing during pregnancy in French women with poor adhesion to regular cervical screening. *J. Med. Virol.* 2014; 86(3): 536–45.
6. Hong Y., Li S. Q., Hu Y. L., Wang Z. Q. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 109.

7. Booth C. N., Bashleben C., Filomena C. A., Means M. M., Wasserman P. G., Souers R. J. et al. Monitoring and ordering practices for human papillomavirus in cervical cytology: findings from the College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference working group 5. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137(2): 214–9.
8. Fleury A. C., Birsner M. L., Fader A. N. Management of the abnormal Papanicolaou smear and colposcopy in pregnancy: an evidencedbased review. *Minerva Ginecol.* 2012; 64(2): 137–48.
9. Al-Halal H., Kezouh A., Abenham H. A. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: A population-based study on 8.8 million births. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 287(2): 245–50.
10. Monteiro D. L. M., Trajano A. J. B., da Silva K. S., Russomano F. B. Pre-invasive cervical disease and uterine cervical cancer in Brazilian adolescents: prevalence and related factors. *Cad. Saude Publica.* 2006; 22(12): 2539–48.
11. Kyrgiou M., Arbyn M., Martin-Hirsch P., Paraskeva S. E. Increased risk of preterm birth after treatment for CIN. *Br. Med. J.* 2012; 345: e5847.
12. Paraskevaidis E., Koliopoulos G., Kalantaridou S., Pappa L., Navrozoglou I., Zikopoulos K. et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002; 104(1): 67–9.
13. Biggs W. S. Cervical conisation affects pregnancy outcome. *J. Watch Womens Health.* 2008; 13(11): 84–5.
14. Massad L. S.; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012. Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2012; 34(12): 1188–202.
15. Урманчиева А. Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью. *Практ. онкология.* 2009; 10(4): 184–97. [Urmancieva A. F. Ginekologicheskii rak v sochetanii s beremennost'yu. *Prakt. onkologiya.* 2009; 10(4): 184–97. (in Russian)]
16. Mailath-Pokorny M., Schwameis R., Grimm C., Reinthaller A., Polterauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histopathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16: 74.
17. Cubo-Abert M., Centeno-Mediavilla C., Franco-Zabala P., Merced-Vázquez C., Castellví J., García A. et al. Risk factors for progression or persistence of squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2012; 16(1): 34–8.
18. Ahdoot D., Van Nostrand K. M., Nguyen N. J., Tewari D. S., Kurasaki T., Disaia P. J. et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178(6): 1116–20.
19. Kaneshiro B. E., Acoba J. D., Holzman J., Wachi K., Carney M. E. Effect of delivery route on natural history of cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192(5): 1452–4.
20. Yost N. P., Santoso J. T., McIntire D. D., Iliya F. A. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet. Gynecol.* 1999; 93(3): 359–62.
21. Kim Y. H., Park J. S., Norwitz E. R., Park J. W., Kim S. M., Lee S. M. et al. Genotypic prevalence of human papillomavirus infection during normal pregnancy: a cross-sectional study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014; 40(1): 200–7.
22. Massad L. S., Einstein M. H., Huh W. K., Katki H. A., Kinney W. K., Schiffman M. et al. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J. Low Gen. Tract Dis.* 2013; 17(5 suppl.1): S1–27.
23. Belinson J. L., Wetta L. A., Matthews K. S., Kemper M. L., Fain E. T., Huh W. K. et al. The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary? *J. Low Genit. Tract Dis.* 2009; 13(3): 182–5.
24. Michael C. W., Esfahani F. M. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn. Cytopathol.* 1997; 17(2): 99–107.
25. Tapisiz O. L., Ertan K., Tyner J., Borahay M., Freeman D. H., Kilic G. S. Cytology at the time of cervical colposcopy. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2013; 34(1): 36–8.
26. Schneider V., Barnes L. A. Ectopic decidual reaction of uterine cervix; frequency and cytologic presentation. *Acta Cytol.* 1981; 25(6): 616–22.
27. Brown D., Berran P., Kaplan K., Winter W. E. 3rd, Zahn C. M. Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2005; 48(1): 178–85.
28. Shrago S. S. The Arias-Stella reaction. A case report of a cytologic presentation. 1977; 21(2): 310–3.
29. Mulvany N. J., Khan A., Ostör A. Arias-Stella reaction associated with cervical pregnancy; report of a case with cytologic presentation. *Acta Cytol.* 1994; 38(2): 218–22.
30. Jain A. G., Higgins R. V., Boyle M. J. Management of lowgrade squamous intraepithelial lesions during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 177(2): 298–302.
31. Wright T. C. Jr., Massad L. S., Duntan C. J., Spitzer M., Wilkinson E. J., Solomon D.; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(4): 346–55.
32. Sherman M. E., Schiffman M., Herrero R., Kelly D., Bratti C., Mango L. J. et al. Performance of a semiautomated Papanicolaou smear screening system: results of a population-based study conducted in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer.* 1998; 84(5): 273–80.
33. De Simone C. P., Day M. E., Tovar M. M., Dietrich C. S. 3rd, Eastham M. L., Modesitt S. C. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107(6): 1285–91.
34. Origoni M., Carminati G., Sideri M., Clementi M., Rolla S., Candiani M. "Low-grade positivity" of HPV viral load after atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) cytology identifies women at low-risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and 3. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2012; 33(3): 261–4.
35. Coleman C. A. Evaluation and management of abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2013; 56(1): 51–4.
36. Fader A. N., Alward E. K., Niederhauser A., Chirco C., Lesnock J. L., Zwiesler D. J. et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(2): 113.e1–6.
37. Khalid S., Dimitriou E., Conroy R., Paraskevaidis E., Kyrgiou M., Harrity C. et al. The theckne LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG.* 2012; 119(6): 685–91.
38. Van Hentenryck M., Noel J. C., Simon P. Obstetric and neonatal outcome after surgical treatment of cervical dysplasia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 162(1): 16–20.
39. Jin G. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289(1): 85–9.
40. Orr J. W. Jr., Barrett J. M., Orr P. F., Holloway R. W., Holimon J. L. The efficacy and safety of the cytobrush during pregnancy. *Gynecol. Oncol.* 1992; 44(3): 260–2.
41. Origoni M., Salvatore S., Perino A., Cucinella G., Candiani M. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18(6): 851–60.
42. Founta C., Arbyn M., Valasoulis G., Kyrgiou M., Tsili A., Martin-Hirsch P. et al. Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG.* 2010; 117(2): 1468–74.
43. Shanbhag S., Clark H., Timmaraju V., Bhattacharya S., Cruickshank M. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114(4): 727–35. 

Библиографическая ссылка:

Бибнева Т. Н., Радзинский В. Е., Костин И. Н., Покуль Л. В. Тактика ведения беременных женщин с предраковыми процессами шейки матки // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 33–37.

Citation format for this article:

Bebneva T. N., Radzinsky V. E., Kostin I. N., Pokul L. V. Management of Pregnancy in Patients with Precancerous Cervical Lesions. *Doctor.Ru.* 2017; 9(138): 33–37.



Инновационные технологии в пренатальной диагностике: мнение врачей и пациентов

Е. С. Емельяненко¹, А. А. Исаев², Е. Е. Письменная³, Н. А. Левицкая⁴, И. Н. Костин¹

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва

² Институт стволовых клеток человека, г. Москва

³ Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации, г. Москва

⁴ Управление здравоохранения, г. Ростов-на-Дону

Цель исследования: изучить отношение беременных женщин и врачей к проблемам пренатальной диагностики, использованию и внедрению в клиническую практику инновационного метода исследования — неинвазивного пренатального теста (НИПТ).

Дизайн: пилотное социологическое исследование.

Материалы и методы. Информационную основу статьи составили результаты двух авторских социологических исследований. На первом этапе методом формализованного интервью опрошены 114 врачей, занятых в области пренатальной диагностики. На втором этапе методом раздаточного анкетирования проведен опрос 233 беременных в сроке 7–14 недель в возрасте от 18 до 42 лет до прохождения комбинированного скрининга по выявлению хромосомных аномалий у плода в I триместре.

Результаты. Мнения, что НИПТ можно использовать как скрининговый тест первой линии для всех беременных, придерживаются 35,24% врачей; еще 40,95% считают приемлемым анализ внеклеточной ДНК плода у беременных, попавших в группу среднего риска по результатам традиционного скрининга; 21,90% предлагают его к применению в группе со средним риском, но кроме тех пациенток, у которых обнаруживают маркеры хромосомных аномалий; 1,91% полагают, что НИПТ пока преждевременно использовать в клинической практике. Для 90,27% опрошенных врачей-практиков самое важное — точность исследования, скорость выполнения анализа имеет значение для 39,09%, стоимость — для 38,74%, вероятность повторного забора крови у беременной женщины для повторения анализа — для 25,23%, дополнительное определение микроделетий — для 28,44% специалистов.

При опросе беременных выяснилось, что при попадании в группу высокого риска для точной диагностики прошли бы инвазивный пренатальный тест 20,8% респонденток, 22,1% отказались бы от него, а 57,1% выбрали бы НИПТ в качестве промежуточного для окончательного принятия решения по поводу инвазивных вмешательств.

Важность включения НИПТ в систему обязательного медицинского страхования отметили 66,2% беременных. Обнаружено, что, чем больше возраст и выше уровень образования и чем ниже социальная защищенность опрошенных женщин, тем более важным для них является признание НИПТ услугой, оказываемой в рамках обязательного медицинского страхования.

Заключение. Метод скрининга анеуплоидий, основанный на анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери (НИПТ), является перспективным видом скрининга хромосомных аномалий: большинство врачей-специалистов (88,39%) считают его одним из эффективных методов пренатального скрининга. Вместе с тем лишь 6,2% беременных согласились бы пройти НИПТ как тест первой линии, 59,1% — в случае попадания в группу высокого риска по результатам рутинного скрининга. Необходима государственная поддержка внедрения новейших методов обследования в алгоритм существующего скрининга для повышения эффективности программ пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода и увеличения числа рождений потенциально здоровых детей, сохранения психического здоровья и благополучия женщин. Целесообразны разработка и внедрение социальных информационно-образовательных программ, ориентированных на репродуктивное просвещение будущих матерей.

Ключевые слова: пренатальная (дородовая) диагностика, скрининг по хромосомным аномалиям, неинвазивный пренатальный тест, обязательные медицинские услуги.



Innovative Technologies in Prenatal Diagnosis: Doctor and Patient Opinions

E. S. Emelianenko¹, A. A. Isayev², E. E. Pismennaya³, N. A. Levitskaya⁴, I. N. Kostin¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Human Stem Cells Institute, Moscow

³ Financial University under the Government of the Russian Federation, Moscow

⁴ Health Department, Rostov-on-Don

Study Objective: To study the attitudes of doctors and pregnant women toward challenging issues in prenatal diagnosis and the use and clinical introduction of noninvasive prenatal testing (NIPT), an innovative examination tool.

Study Design: This was a sociological pilot study.

Materials and Methods: Information for this article was taken from the results of two original sociological surveys. In the first stage, 114 doctors working in prenatal diagnosis were interviewed using a structured interview format. In the second stage, 233 pregnant women, aged 18 to 42, were asked to complete a questionnaire at seven to 14 weeks of gestation, prior to first-trimester combination screening for fetal chromosomal abnormalities.

Study Results: 35.24% of the doctors believe that NIPT may be used as a first-line screening test for all pregnant women; another 40.95% think that extracellular fetal DNA testing is acceptable for women at moderate risk, as assessed by traditional screening; 21.90% suggest that it should be used in women at moderate risk, excepting those with markers of chromosomal abnormalities; and 1.91% think that the use of NIPT in clinical practice is premature. The accuracy of testing was mentioned as the most important aspect by 90.27% of the practitioners interviewed; speed is considered important by 39.09%; cost by 38.74%; the potential need for additional blood draws from pregnant women for repeat testing by 25.23%, and the extra feature of the ability to detect microdeletion by 28.44%.

Емельяненко Елена Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21. E-mail: elena.emelianenko@yahoo.com

Исаев Артур Александрович — генеральный директор ПАО ИСКЧ. 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 3, кор. 2. E-mail: art.isaev@gmail.com (Окончание на с. 39.)

The survey of pregnant women showed that, if told they were at high risk, 20.8% would agree and 22.1% would not agree to undergo invasive prenatal testing to obtain an accurate diagnosis, and 57.1% would choose NIPT as an interim examination to help in making a final decision about invasive testing.

The importance of including NIPT in compulsory medical insurance plans was mentioned by 66.2% of the pregnant women. This study showed that the older, better educated, and less socially protected the respondents were, the more important they considered the inclusion of NIPT in compulsory medical insurance plans.

Conclusion: Aneuploidy screening, based on testing extracellular fetal DNA in maternal blood (NIPT), is a promising screening tool for chromosomal abnormalities: most specialists (88.39%) think that it is an effective prenatal screening tool. Only 6.2% of pregnant women, however, would agree to undergo NIPT as a first-line test, and another 59.1% would accept this testing if routine screening showed that they were at high risk. Government support for the introduction of latest diagnostic tools in the current screening algorithm is needed, in order to improve the effectiveness of prenatal (pre-delivery) diagnostic programs for fetal developmental abnormalities, increase the number of potentially healthy newborns, and maintain women's mental health and well-being. Social informational and educational programs should be developed and implemented to raise the reproductive awareness of expectant mothers.

Keywords: prenatal (pre-delivery) diagnosis, screening for chromosomal abnormalities, noninvasive prenatal testing, mandatory medical services.

В последние десятилетия во всем мире отмечается беспрецедентно устойчивый рост распространенности как врожденных пороков развития, частота которых колеблется от 2,7% до 16,3% в разных популяциях, так и собственно наследственных заболеваний (моногенных и хромосомных), суммарная доля которых составляют 1,5% [1]. По данным Европейского регистра врожденных аномалий, в Европе ежегодно рождаются 5000 детей с пороками развития и хромосомными aberrациями [2]. Крайне неутешительны и данные Росстата: с 2000 по 2015 г. количество врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений на территории Российской Федерации возросло на 66,2% (с 659,5 до 1096,1) [3], что подтверждается и показателями, используемыми для оценки состояния здоровья населения и работы акушерско-гинекологической службы в регионах [4].

Так, например, в структуре причин младенческой смерти в Ростове-на-Дону в 2016 г. врожденные пороки развития занимают второе место, их доля — 19,1%. И хотя показатель младенческой смертности в городе демонстрирует устойчивую тенденцию к снижению за последние годы (по данным Управления здравоохранения Ростова-на-Дону, он составлял 7,9‰ в 2013 г., 7,0‰ в 2014 г., 5,7‰ в 2015 г. и 4,8‰ в 2016 г.), совершенствование методов пренатальной диагностики, внедрение современных перинатальных технологий являются одним из главных резервов снижения младенческой смертности в долгосрочной перспективе.

Решающая роль в предотвращении рождения детей с аномалиями развития принадлежит пренатальной диагностике, а конкретно — скрининговым программам, лежащим в ее основе и позволяющим выделять группу высокого риска по возникновению хромосомных aberrаций плода для проведения в этой группе инвазивных процедур с целью определения кариотипа и оптимальной тактики ведения беременности для предупреждения рождения детей с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями.

В настоящее время в мировой практике широкое распространение получил скрининг хромосомных аномалий плода, основанный на ультразвуковой оценке в I триместре беременности толщины воротничкового пространства, а также дополнительных маркеров (таких как носовая кость, пульсационный индекс в венозном протоке и наличие или отсутствие регургитации на трикуспидальном клапане),

в комбинации с измерением концентраций PAPP-A и свободной β -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови матери.

«Золотой стандарт» данного вида обследования с 2010 г. введен в большинстве регионов РФ в рамках национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» [5]. Потенциально такой скрининг может работать с частотой обнаружения до 90% при ложноположительных результатах 5% [4, 6, 7].

Недавние исследования показали, что этот ставший уже традиционным скрининг можно значительно улучшить за счет включения в алгоритм обследования инновационной технологии — неинвазивного пренатального теста (НИПТ), или определения свободной ДНК плода в плазме крови беременной. Клинические валидационные исследования по использованию НИПТ, включенные в метаанализы 2014–2016 гг., свидетельствуют, что частота обнаружения для трисомий по 21, 18 и 13 хромосомам составляет 99,7%, 98,2% и 99% ретроспективно при суммарных ложноположительных результатах 0,13% [8, 9].

Благодаря этим результатам в мировой медицине появилось обоснование целесообразности внедрения НИПТ в клиническую практику. Его использование позволяет добиться очень высокой частоты обнаружения трех основных трисомий: по 21, 18 и 13 хромосомам, а также уменьшения числа инвазивных процедур за счет значительного снижения количества пациенток, которые будут попадать в группу высокого риска, имея при этом нормальный кариотип плода.

На сегодняшний день в литературе описаны несколько стратегий его применения. Одна стратегия связана с использованием НИПТ в качестве скринингового теста первой линии до проведения детального УЗИ в I триместре беременности. Вторая стратегия основывается на проведении комбинированного традиционного скрининга в 11–13 + 6 недель беременности и формировании по результатам обследования групп высокого, среднего и низкого риска и определении свободной ДНК плода у пациенток со средним риском [10]. Однако реализация первой стратегии может стать возможной в реалиях сегодняшнего дня только при условии значительного снижения стоимости НИПТ.

Третья стратегия, получившая широкое распространение именно в нашей стране, заключается в следующем: беременные, попадая в группу высокого риска и будучи информированы врачом, предпочитают проведение данного теста

Костин Игорь Николаевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФGAOU ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: bigbee62@mail.ru

Левицкая Надежда Алексеевна — к. э. н., начальник Управления здравоохранения города Ростова-на-Дону. 344019, г. Ростов-на-Дону, 15 линия, д. 11/11. E-mail: mndzdrav@aanet.ru

Письменная Елена Евгеньевна — д. соц. н., доцент, профессор Департамента социологии ФГБОУ ВО «Финансовый университет при Правительстве РФ». 125993, г. Москва, ГСП-3, Ленинградский пр-т, д. 49. E-mail: epismennaya@fa.ru
(Окончание. Начало см. на с. 38.)

до принятия решения об инвазивном вмешательстве. Подобный подход детерминирован не только медицинскими, но и экономическими предпосылками. Так, в 2014–2016 гг. в Томской области было проведено исследование и рассчитана теоретическая модель внедрения НИПТ в структуру пренатального скрининга в группе беременных высокого риска возникновения хромосомных аномалий у плода в I триместре, которая дала возможность выявить дополнительно до 35% аномалий кариотипа плода. При анализе эффективности затрат для данного сценария определено, что включение НИПТ в существующий традиционный алгоритм обследования позволит минимизировать бюджет региональной системы здравоохранения, снизив расходы на выявление одного случая хромосомной аномалии на 6,7–9,4%, а в 10-летней перспективе исследования — сэкономить до 46,21 млн рублей.

Таким образом, в сравнении с текущей клинической практикой применение комбинации НИПТ и следующих за ним инвазивных диагностических процедур является предпочтительной альтернативой, так как позволяет не только повысить эффективность выявления хромосомных аномалий, избежать необоснованных прерываний беременности в результате уменьшения числа инвазивных вмешательств, но и в долгосрочной перспективе — достичь существенной экономии регионального бюджета [1].

На фоне депопуляционных тенденций, сформировавшихся на всей территории Российской Федерации в последние десятилетия, проблема пренатального скрининга приобретает огромное медицинское, экономическое и, главное, социальное значение [4]. Учитывая, что на сегодняшний день усилили акушеров-гинекологов, врачей-генетиков, специалистов УЗИ преимущественно сконцентрированы на проблемах пренатальной диагностики в I триместре, значительный интерес представляют экспертные заключения по данному вопросу наших коллег, занятых в консультировании пациенток в I триместре беременности, — врачей различных специальностей. В связи с этим коллективу авторов представилось интересным проанализировать мнение самих беременных женщин по вопросу существующего традиционного скрининга в I триместре беременности, а также возможности внедрения в клиническую практику инновационных технологий (НИПТ), призванных оптимизировать алгоритм обследования беременных женщин.

Цель исследования: изучить отношение беременных женщин и врачей к проблемам пренатальной диагностики, использованию и внедрению в клиническую практику инновационного метода исследования НИПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сотрудниками кафедр акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета и акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН совместно с Департаментом социологии Финансового университета при Правительстве РФ на базе медицинских учреждений Управления здравоохранения г. Ростова-на-Дону и под эгидой Института стволовых клеток человека (г. Москва) в 2016 г. проведено пилотное социологическое исследование по вопросам пренатальной диагностики аномалий развития плода у беременных женщин.

На первом этапе методом формализованного интервью опрошены 114 врачей, занятых в области пренатальной диагностики. На втором этапе исследования методом раздаточного анкетирования проведен опрос 233 беременных, состоявших на учете в четырех разных муниципальных консультациях

и наблюдавшихся в двух частных клиниках Ростова-на-Дону, в сроке 7–14 недель в возрасте от 18 до 42 лет до прохождения комбинированного скрининга по выявлению хромосомных аномалий плода в I триместре.

Каждая анкета включала 31 вопрос. Был составлен макет эмпирической базы данных в SPSS Statistics v.20. После внесения результатов опроса в базу были сделаны линейные распределения по всем вопросам инструментария. Ответы на вопросы («переменные») были запрограммированы либо как «любое количество ответов» или «несколько» (например, два или три), либо «только один вариант ответа». Коллектив авторов выявил наиболее значимые эмпирические закономерности. Найденные корреляции позволили нам пояснить эти закономерности и сделать соответствующие выводы.

Выборочную совокупность анализировали по общепринятым социально-демографическим и медицинским показателям (в том числе по уровню образования, роду деятельности, материальному положению, сроку беременности в неделях, количеству беременностей и др.).

Пропорции выборочных совокупностей пациенток и врачей в должной мере соответствуют характеристикам генеральной совокупности города-миллионника России по исследуемой проблеме, что дает возможность говорить о репрезентативности выборки, а значит, и достоверности полученных результатов.

Врачи-эксперты из разных городов Российской Федерации представляли следующие специальности: акушеры-гинекологи — 37,72% аудиторы, специалисты ультразвуковой пренатальной диагностики — 9,65%, генетики — 37,72%, врачи, занятые в области клиничко-лабораторной диагностики, — 14,91%. Преимущественно они осуществляют консультирование пациенток в сроке около 12 недель гестации. Только 13,39% опрошенных не взаимодействуют с беременными в I триместре, 44,64% ежемесячно ведут прием 20 женщин на данном сроке беременности; 24,11% — от 21 до 50; 10,71% — от 51 до 100; 5,36% — от 101 до 150, 1,79% — более 150. При этом пациенток группы высокого риска по хромосомным аномалиям в количестве до 10 в месяц консультируют 47,32% врачей; от 10 до 20 в месяц — 19,64%; от 20 до 50 — 10,71%; более 50 — 1,78% экспертов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не вызывает удивления тот факт, что, по мнению 88,39% респондентов, использование НИПТ является одним из эффективных инструментов пренатального скрининга на сегодняшний день, однако 11,61% специалистов утверждают, что данных пока не достаточно.

Существенный интерес, на наш взгляд, вызывает ответ коллег на вопрос «Для каких категорий беременных, по Вашему мнению, необходимо использовать неинвазивный пренатальный скрининг?»: 35,24% врачей придерживаются мнения, что НИПТ можно использовать как скрининговый тест первой линии для всех беременных женщин; 40,95% респондентов считают приемлемым определение внеклеточной ДНК плода у всех беременных, попавших в группу среднего риска (более 1 : 1000) по результатам традиционного скрининга. Еще 21,90% также предлагают его к применению в группе с риском 1 : 1000, но кроме тех пациенток, у которых при УЗИ обнаруживают маркеры хромосомных аномалий, полагая, что с данной группой беременных необходимо сразу обсуждать возможность проведения инвазивных диагностических вмешательств для кариотипирования плода. При этом всего лишь 1,91% экспертов полагают,

что НИПТ пока преждевременно использовать в клинической практике, что свидетельствует о тождественности российских подходов общепринятым мировым стандартам.

На рынке медицинских услуг на сегодняшний день существует большое количество тестов для определения внеклеточной ДНК плода в крови матери, и порой даже высококвалифицированные профессионалы не знакомы со всем многообразием представленных на территории РФ НИПТ. Например, большинству наших коллег (78,76%) известен «Пренетикс», а «Панорама» знакома 71,68% опрошенных, «Дот-тест» — 57,52%, «Harmony/Гармония» — 47,79%.

Какие же характеристики тестов являются ключевыми для специалистов-экспертов при выборе НИПТ для рекомендации своим пациенткам? Врачам предлагали оценить каждый из параметров в диапазоне «скорее не важно» до «очень важно». Самым важным для 90,27% опрошенных врачей-практиков является точность исследования, а следовательно, такие аспекты, как чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное предикативные значения. Скорость выполнения анализа волнует 39,09% врачей. О стоимости беспокоятся 38,74% респондентов. Вероятность повторного забора крови у беременной женщины для повторения анализа имеет значение для 25,23% специалистов, дополнительное определение микроделеций — для 28,44%.

Таким образом, подавляющему большинству медицинских научно-практических специалистов на сегодняшний день понятно, что НИПТ как метод скрининга анеуплоидий, основанный на анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери, является наиболее перспективным видом скрининга хромосомных аномалий [11], следовательно, он должен быть инкорпорирован в существующую клиническую практику.

Однако нельзя забывать о том, что скрининговые программы, применяющиеся у беременных женщин, должны быть направлены прежде всего на существенное уменьшение частоты рождения детей с тяжелыми инвалидизирующими и/или летальными заболеваниями и на снижение показателей младенческой и перинатальной смертности [11]. Наша основная цель — оказание помощи беременным, которые и стали целевой аудиторией в данном случае.

К сожалению, неэффективность некоторых применяющихся на территории Российской Федерации моделей скрининга по хромосомным аномалиям привела к снижению доверия со стороны пациенток к его результатам и к значительному количеству отказов от подтверждающей инвазивной диагностики, в том числе среди пациенток, беременность которых заканчивается рождением больного ребенка. В частности, от инвазивной пренатальной диагностики отказываются около 50% женщин, вынашивающих плод с трисомией по 21 хромосоме, которые по результатам исследования сывороточных белков во II триместре были отнесены к группе высокого риска анеуплоидий [12].

Учитывая все вышеизложенное, коллективу авторов представилось интересным проанализировать отношение самих беременных женщин не только к используемому в ряде регионов нашей страны с 2010 г. традиционному алгоритму скрининга, но и к внедрению новых методов обследования — НИПТ, предлагающемуся для оптимизации дородовой диагностики нарушений развития плода. В ходе проведения социологического опроса были затронуты актуальные проблемы, чаще всего волнующие пациенток. Важно отметить, что опрос проводили среди беременных женщин до прохождения процедуры комбинированного традиционного скрининга в I триместре.

Структура опрошенных по семейному положению выглядела следующим образом: 75,5% составляют замужние женщины, 17,6% состояли в гражданском браке, 1,3% — разведенные, 5,2% — незамужние, 0,4% — вдовы.

Еще один важный социально-демографический фактор, который учитывали при исследовании, — материальное положение участниц (табл.). Кроме того, анализировали такие социальные показатели, как уровень образования, сфера деятельности, количество беременностей, закончившихся рождением детей.

В ходе исследования выявлено, что во время беременности 14,6% респонденток пользуются исключительно теми услугами, которые включены в тарифы ОМС, в то время как 85,4% прибегают к платным услугам как в государственных, так и в частных клиниках. При выборе платных и бесплатных услуг по пренатальной диагностике беременные женщины обращают внимание на несколько важных факторов, к которым можно отнести квалификацию и опыт врача (68,7%), современное оборудование в клинике (44,2%), отношение персонала медицинского учреждения к пациентам (32,6%).

На основании результатов скрининга в I триместре беременности, как уже было указано ранее, оценивают индивидуальный риск, и пациенток, попавших в группу высокого риска, направляют на медико-генетическое консультирование для решения вопроса о проведении инвазивных диагностических процедур определения кариотипа плода. Так, например, в г. Ростове-на-Дону в 2016 г. охват женщин, прошедших обследование по пренатальной (дородовой) диагностике нарушений развития на экспертном уровне в сроке 11–14 недель, составил 12 452. Из них в группу высокого риска по формированию хромосомных аномалий у плода были отнесены 494 (3,97%) пациентки.

Но у данного вида обследования есть один минус, а именно высокая частота ложноположительных результатов. В группе высокого риска возникновения анеуплоидий могут оказаться беременные, у которых будет нормальный кариотип плода или новорожденного. Нужно учесть, что 81,5% опрошенных указали на то, что полученный результат, показывающий вероятность риска развития анеуплоидии, вызывает серьезное беспокойство, а у 50,2% наблюдается крайняя степень невротизации.

Далее беременным был задан вопрос: «Если по результатам комбинированного скрининга Вы попадаете в группу высокого риска и для точной диагностики Вам нужно будет пройти дополнительный инвазивный пренатальный тест, готовы ли

Таблица

Материальное положение участниц исследования

Материальное положение	Количество женщин	
	абс.	%
Денег не хватает на продукты питания	1	0,4
Денег хватает только на продукты питания	16	6,9
Деньги есть на продукты и одежду, на более крупные покупки откладываем	141	60,5
Покупка товаров длительного пользования — без трудностей, но квартиру купить не можем	72	30,9
Денег достаточно, чтобы ни в чем себе не отказывать	3	1,3
Всего	233	100,0

Вы его пройти?» Мнения респонденток разделились: 20,8% согласились бы пройти процедуру, 22,1% отказались от проведения инвазивного пренатального теста, поскольку слышали о его опасности для матери и плода, а 57,1% выбрали НИПТ в качестве промежуточного для окончательного принятия решения по поводу инвазивных вмешательств.

Но самое интересное, что до заполнения данной анкеты 60% опрошенных никогда ранее не слышали о таком методе обследования, как НИПТ, 34,8% что-то знали о процедуре в общих чертах и только 5,2% подробно изучили данный вопрос ранее. Результаты опроса свидетельствуют о низком уровне информированности всего населения, в том числе и беременных. При этом из числа участниц, которые знали о существовании НИПТ, 41,3% получили информацию от своего врача, 43,8% — из свободных источников в Интернете, 9,1% — от знакомых, 5,8% — из профессиональной литературы.

На момент заполнения анкеты всего 2,8% беременных прошли НИПТ по собственному желанию.

В рамках исследования мы смогли наблюдать, что лишь 6,2% респонденток согласились бы сделать НИПТ как тест первой линии, а 59,1% — только в случае попадания в группу высокого риска по результатам традиционного скрининга. Особого внимания заслуживают ответы 21,3% женщин, которые категорически отказались бы от НИПТ, мотивируя это полной убежденностью в том, что их ребенок будет совершенно здоров.

Теперь перейдем к рассмотрению вопроса о том, почему так важно для беременных включить НИПТ в обязательные медицинские услуги на территории РФ. Важным или очень важным считают этот вопрос 66,2% респонденток. Кажется, что эта цифра довольно значима, но она могла быть и выше, потому что поставленный вопрос «Насколько для Вас важно, чтобы НИПТ был признан обязательной медицинской услугой на территории РФ?» носит больше экспертный характер, поскольку это напрямую относится к общероссийской социальной политике.

Можно сделать простой вывод: будущие мамы еще не готовы к решению задач государственного уровня. Возьмем, к примеру, ответ из анкеты № 56 на вопрос 9 о типе медицинских услуг. Респондентка отмечает, что пользуется исключительно бесплатными услугами, а на вопрос о том, важно ли включить процедуру НИПТ в состав обязательных медицинских услуг, отвечает: «Абсолютно не важно». К сожалению, таких примеров можно привести еще десятки и даже сотни. Однако данный вопрос можно считать актуальным для массового опроса во время пилотного исследования, тем более если вопросы в нем — закрытые, в отличие экспертных вопросов, которые, как правило, являются открытыми.

С другой стороны, 66,2% беременных отметили важность включения НИПТ в систему ОМС. Значит, можно говорить о выявлении зависимости между материальным достатком женщин и их желанием включить НИПТ в обязательные медицинские услуги. При этом мы хотим отметить, что число реальных сторонников включения НИПТ в систему ОМС могло быть выше как в рамках нашего исследования, так и в реальной действительности. Соответственно, людей, которые готовы участвовать в государственной социальной политике, может быть гораздо больше.

Очевидно, что с возрастом все больше участниц придают значение роли государственной власти в оказании важных медицинских услуг. Среди респонденток 30–34 лет ее значимость отмечают 63,4%, 35–39 лет — 71,4%, 40 лет и старше —

75%. Исходя из этого, можно говорить, что накапливаемый с возрастом опыт [13], а также информированность о том, что с возрастом у будущих мам повышается риск рождения детей с хромосомными аномалиями, позволяют более адекватно судить о важности роли государства в жизни населения.

Уровень образования беременных также влияет на выявленную эмпирическую закономерность в рамках исследуемой проблемы (рис. 1). Полученные данные лишь подтверждают тот факт, что проведение информационно-образовательных мероприятий будет способствовать росту желания беременных женщин пользоваться современным медицинским обследованием для диагностики здоровья плода.

Вид деятельности опрошенных женщин тоже имеет большое значение при формировании их мнения о необходимости включения НИПТ в систему ОМС. Наиболее активно в поддержку включения НИПТ в число обязательных медицинских услуг выступили учащиеся женщины — 83,3% (при среднем значении 66,2% по выборочной совокупности).

Наблюдается зависимость, связанная с семейным положением респонденток, если рассматривать его в качестве элемента социальной защищенности [13]. По данным нашего опроса, вдовы, разведенные, незамужние и состоящие в гражданском браке женщины чаще отмечают необходимость включения НИПТ в систему ОМС (рис. 2).

Наличие детей в семьях опрошенных демонстрирует примерно такую же тенденцию. В исследовании приняли участие женщины, у которых на момент беременности не было детей либо был один или два ребенка. Среди участниц с двумя детьми 72,2% считают важным включение НИПТ в систему ОМС, это самый высокий показатель. К сожалению, у нас не было возможности подтвердить эмпирическую закономерность в связи с отсутствием многодетных матерей в выборке.

Рис. 1. Важность включения неинвазивного пренатального скрининга в систему обязательного медицинского страхования в зависимости от уровня образования опрошенных

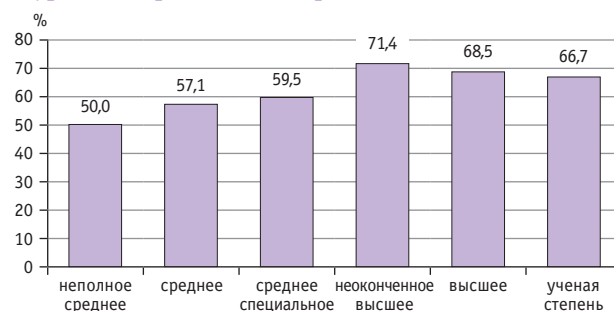
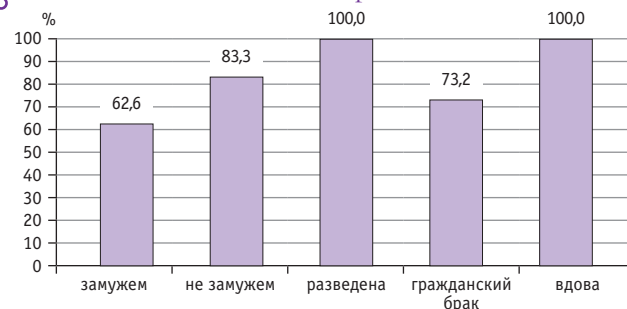


Рис. 2. Важность включения неинвазивного пренатального скрининга в систему обязательного медицинского страхования в зависимости от семейного положения опрошенных



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных опросов обнаружена четкая взаимосвязь: чем ниже социальная защищенность опрошенных женщин, тем более важным для них является признание неинвазивного пренатального теста (НИПТ) обязательной медицинской услугой. Нельзя также не отметить выявленное противоречие, которое заслуживает отдельного обсуждения. С одной стороны, государственная политика направлена на воплощение в жизнь социально-демографических программ, которые напрямую связаны с улучшением качества жизни и здоровья россиян [14], а с другой стороны, низкий уровень доходов и низкая информированность населения не позволяют в полном объеме осуществить задуманные планы. В связи с этим при реализации Концепции демографической политики Российской Федерации до 2025 года в рамках заявленной задачи «... укрепления репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков» [15] необходимы внедрение в клиническую практику инновационных технологий в области пренатальной диагностики, разработка социальных программ, ориентированных

на просвещение населения в вопросах репродуктивного и самоохранительного поведения, а также, что наиболее важно, государственная поддержка включения новых методов обследования (в том числе НИПТ) в алгоритм существующего скрининга для повышения эффективности программ пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода и увеличения числа рождений потенциально здоровых детей.

Совершенно очевидно, что затраты государства на лечение и социальную поддержку семей с детьми-инвалидами или содержание брошенных больных детей в интернатах гораздо выше, чем затраты на раннюю диагностику хромосомных аномалий. Определение внеклеточной ДНК плода в сыворотке крови матери — без сомнения, перспективное направление совершенствования скрининговых программ пренатальной диагностики, которая занимает первое место в развитии семейно-ориентированных перинатальных технологий, снижающих риск неблагоприятного исхода беременности и родов, и высокотехнологичной медицинской помощи беременным женщинам [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Департамент здравоохранения Томской области. <https://zdrav.tomsk.ru/> (дата обращения — 29.09.2017). [Departament zdravoohraneniya Tomskoi oblasti. <https://zdrav.tomsk.ru/> (data obrashcheniya — 29.09.2017). (in Russian)]
2. Khoshnood B., Loane M., de Walle H., Arriola L., Addor M. C., Barisic I. et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ*. 2015; 351: h5949.
3. Заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет по основным классам болезней в 2000–2014 годах. *Росстат*, 2015. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/ (дата обращения — 16.08.2017). [Zabolevaemost' detei v vozraste ot 0 do 14 let po osnovnym klassam boleznei v 2000–2014 godakh. *Rosstat*, 2015. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/ (data obrashcheniya — 16.08.2017). (in Russian)]
4. Смирнова А. Ю., Хамошина М. Б., Заякина Л. Б. Пренатальная диагностика и факторы риска рождения ребенка с врожденными аномалиями в Приморском крае. *Вестн. РУДН*. 2009; 5: 54–63. [Smirnova A. Yu., Khamoshina M. B., Zayakina L. B. Prenatal'naya diagnostika i faktory riska rozhdeniya rebenka s vrozhdennymi anomaliami v Primorskom krae. *Vestn. RUDN*. 2009; 5: 54–63. (in Russian)]
5. Жученко Л. А., Андреева Е. Н., Воскобоева Е. Ю. Реализация мероприятий Национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» в Московской области. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 4: 6–12. [Zhuchenko L. A., Andreeva E. N., Voskoboeva E. Yu. Realizatsiya meropriyatii Natsional'nogo proekta "Prenatal'naya (dorodovaya) diagnostika narushenii razvitiya rebenka" v Moskovskoi oblasti. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2013; 4: 6–12. (in Russian)]
6. Nicolaidis K. H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011; 31(1): 7–15.
7. Wright D., Syngelaki A., Bradbury I., Akolekar R., Nicolaidis K. H. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal. Diagn. Ther.* 2014; 35(2): 118–26.
8. Gil M. M., Quezada M. S., Revello R., Akolekar R., Nicolaidis K. H. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45(3): 249–66.
9. Gil M. M., Akolekar R., Quezada M. S., Bregant B., Nicolaidis K. H. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal. Diagn. Ther.* 2014; 35(3): 156–73.

10. Gil M. M., Revello R., Poon L. C., Akolekar R., Nicolaidis, K. H. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47(1): 45–52.
11. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования. *Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология*. 2016; 6: 2–18. [Neinvazivnyi prenatal'nyi DNK-skrining aneuploidii ploda po krvi materi metodom vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovaniya. *Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 6: 2–18. (in Russian)]
12. Кащеева Т. К., Лязина Л. В., Вохмянина Н. В., Кузнецова Т. В., Романенко О. П., Баранов В. С. Анализ случаев рождения детей с болезнью Дауна в Санкт-Петербурге в 1997–2006 годах. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2007; 56 (1): 11–5. [Kashcheeva T. K., Lyazina L. V., Vokhmyanina N. V., Kuznetsova T. V., Romanenko O. P., Baranov V. S. Analiz sluchaev rozhdeniya detei s bolezn'yu Dauna v Sankt-Peterburge v 1997–2006 godakh. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2007; 56 (1): 11–5. (in Russian)]
13. Кораблин Ю. А. Личность как субъект социальной безопасности общества. *Казначеевские чтения. Сборник докладов членов Западно-Сибирского отделения Международной славянской академии наук, образования, искусств и культуры*. 2009; 1: 137–41. [Korablin Yu. A. Lichnost' kak sub'ekt sotsial'noi bezopasnosti obshchestva. *Kaznacheevskie chteniya. Sbornik dokladov chlenov Zapadno-Sibirskogo otdeleniya Mezhdunarodnoi slavyanskoj akademii nauk, obrazovaniya, iskusstv i kul'tury*. 2009; 1: 137–41. (in Russian)]
14. Письменная Е. Е., Моженкова Е. М. Доступность и качество медицинских услуг в российской системе здравоохранения. *Гуманитарные науки. Вестн. Финансового университета*. 2016; 2: 36–9. [Pis'mennaya E. E., Mozhenkova E. M. Dostupnost' i kachestvo meditsinskikh uslug v rossiiskoi sisteme zdravoohraneniya. *Gumanitarnye nauki. Vestn. Finansovogo universiteta*. 2016; 2: 36–9. (in Russian)]
15. Указ Президента Российской Федерации «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» от 9 октября 2007 г. № 1351. <http://base.garant.ru/191961/> (дата обращения — 16.08.2017). [Ukaz Prezidenta Rossiiskoi Federatsii "Ob utverzhdenii kontseptsii demograficheskoi politiki Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda" ot 9 oktyabrya 2007 g. № 1351. <http://base.garant.ru/191961/> (data obrashcheniya — 16.08.2017). (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Емельяненко Е. С., Исаев А. А., Письменная Е. Е., Левицкая Н. А., Костин И. Н. Инновационные технологии в пренатальной диагностике: мнение врачей и пациентов // *Доктор.Ру*. 2017. № 9 (138). С. 38–43.

Citation format for this article:

Emel'yanenko E. S., Isayev A. A., Pismennaya E. E., Levitskaya N. A., Kostin I. N. Innovative Technologies in Prenatal Diagnosis: Doctor and Patient Opinions. *Doctor.Ru*. 2017; 9(138): 38–43.



Улучшение перинатальных исходов при преждевременных родах

А. Н. Рыбалка, Ар. А. Зиядинов, А. Н. Сулима, Ал. А. Зиядинов

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, г. Симферополь

Цель исследования: улучшить перинатальные исходы у женщин с преждевременными родами (ПР).

Дизайн: проспективное рандомизированное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 355 беременных с угрожающими ПР (сократительной активностью матки более 4 сокращений в течение 30 минут и укорочением шейки матки менее 30 мм), получавших по методу случайного отбора токолитическую терапию блокатором окситоциновых рецепторов atosibanом ($n = 107$) или β_2 -адреномиметиком гексапренилина сульфатом ($n = 248$) под контролем динамической ультразвуковой цервикометрии и кардиотокографии.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. (США). Полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Для сравнения показателей и установления различий между независимыми выборками использовали χ^2 и t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В группе получавших токолиз atosibanом по сравнению с женщинами, леченными гексапренилина сульфатом, частота побочных эффектов терапии оказалась ниже в 9,6 раза ($p < 0,05$), частота пролонгирования беременности более чем на 7 суток — в 1,3 раза выше (59,8% против 47,2%, $p < 0,05$), средняя длина шейки матки через 7 суток составила соответственно $14,6 \pm 1,2$ мм и $11,2 \pm 1,4$ мм ($p < 0,01$). Токотическую терапию прекратили из-за побочных эффектов 3,7% женщин, получавших atosiban, и 14,9% леченных гексапренилина сульфатом ($p < 0,01$).

Несмотря на отсутствие достоверных различий в сроках беременности, при которых произошли роды (у получавших atosiban — $35,8 \pm 0,4$ нед; у леченных гексопренилина сульфатом — $34,9 \pm 0,3$ нед, $p > 0,05$), и в массе тела младенцев при рождении ($2643,5 \pm 154,8$ г против $2586,3 \pm 147,4$ г, $p > 0,05$), частота гипоксии/асфиксии в родах в группе atosibана была ниже в 5,2 раза (1,9% против 9,8%, $p < 0,05$), респираторный дистресс-синдром у новорожденных возникал в 1,6 раза реже ($p < 0,05$), а уровень перинатальной смертности оказался в 1,7 раза ниже (9,3‰ против 16,1‰, $p < 0,05$).

Заключение. При угрожающих ПР токолитическая терапия блокатором окситоциновых рецепторов atosibanом под контролем динамической ультразвуковой цервикометрии и кардиотокографии имеет ряд преимуществ по сравнению с аналогичной методикой с использованием β_2 -адреномиметика гексапренилина сульфата. Ее внедрение в клиническую практику позволяет снизить частоту побочных эффектов терапии в 9,6 раза ($p < 0,05$), повысить комплаентность токолиза в 4 раза ($p < 0,05$), с большей эффективностью пролонгировать беременность более чем на 7 суток, снизить частоту дыхательных расстройств у новорожденных, уменьшить перинатальную смертность.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолитическая терапия, перинатальные исходы.



Improving Perinatal Outcomes in Women with Preterm Labor

A. N. Rybalka, Ar. A. Ziyadinov, A. N. Sulima, Al. A. Ziyadinov

S. I. Georgievsky Medical Academy at the V. I. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol

Study Objective: To improve perinatal outcomes in women with preterm labor (PL).

Study Design: This was a prospective, randomized, cohort study.

Materials and Methods: The study included 355 pregnant women with threatened PL (more than four uterine contractions in a 30-minute period and shortening of the cervix of less than 30 mm) who were given a tocolytic agent. They were randomized to receive either the oxytocin receptor antagonist atosiban ($n = 107$) or the β_2 adrenergic receptor agonist hexoprenaline sulfate ($n = 248$). The patients' condition was monitored by analyzing cardiotocography parameters and dynamic changes in cervical length, as assessed by ultrasound.

Statistical analysis was performed using Statistica for Windows v. 7.0 from StatSoft Inc. (USA). Quantitative data were assessed using variance analysis. The χ^2 test and the Student t-test were used to compare parameters and detect differences between independent samples. Parameter differences of $p < 0.05$ were defined as statistically significant.

Study Results: In women who received atosiban to suppress labor side effects were less frequent by a factor of 9.6 ($p < 0.05$) and the frequency at which the pregnancy was prolonged by more than seven days was 1.3 times higher (59.8% vs. 47.2%, $p < 0.05$) than in women who were treated with hexoprenaline sulfate. After seven days the mean cervical length was 14.6 ± 1.2 mm in the atosiban group and 11.2 ± 1.4 mm in the hexoprenaline sulfate group ($p < 0.01$). In 3.7% of the women in the atosiban group and 14.9% of the women in the hexoprenaline sulfate group ($p < 0.01$), therapy to suppress labor was stopped due to side effects.

There was no significant difference between women treated with atosiban and with hexoprenaline sulfate in either delivery term (35.8 ± 0.4 weeks vs. 34.9 ± 0.3 weeks, $p > 0.05$) or the babies' weight at birth ($2,643.5 \pm 154.8$ g vs. $2,586.3 \pm 147.4$ g, $p > 0.05$). Nonetheless, in the atosiban group hypoxia/asphyxia during labor was less frequent by a factor of 5.2 (1.9% vs. 9.8%, $p < 0.05$), respiratory distress syndrome in the newborns was less frequent by a factor of 1.6 ($p < 0.05$), and perinatal mortality was lower by a factor of 1.7 (9.3‰ vs. 16.1‰, $p < 0.05$).

Conclusion: In women with threatened PL, labor suppression using the oxytocin receptor antagonist atosiban, coupled with cardiotocography and ultrasound assessment of dynamic changes in cervical length, has a number of advantages compared to the use of the β_2 adrenergic receptor agonist hexoprenaline sulfate. Introducing tocolytic treatment with atosiban into clinical practice reduces the frequency of side effects by a factor of 9.6 ($p < 0.05$) and quadruples compliance with tocolytic therapy ($p < 0.05$). It is also more effective in prolonging pregnancies by more than seven days, and in reducing both the frequency of respiratory disorders in newborns and perinatal mortality.

Keywords: preterm labor, tocolytic treatment, perinatal outcomes.

Преждевременные роды (ПР) остаются главной причиной перинатальной заболеваемости, инвалидности и младенческой смертности [1, 2]. Многочисленные исследования в области репродуктивной физиологии и расширение спектра медикаментозных средств для профилактики и лечения угрозы прерывания беременности не привели

Зиядинов Али Абляматович — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ДПО Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». 295006, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. E-mail: aalii@yandex.ua (Окончание на с. 45.)

к снижению частоты ПР (5–18%), вследствие чего в мире ежегодно рождается 15 млн недоношенных детей [3, 4]. В России этот показатель составляет 5–6,5% всех родов. За последние 5 лет частота ПР в стране закономерно возросла за счет перехода с 2012 г. на стандарты ВОЗ, определяющей ПР с 22 недель беременности [5].

В настоящее время вопросы этиологии, патогенеза и профилактики ПР все еще до конца не решены. Согласно существующим представлениям, факторы риска ПР могут значительно различаться в зависимости от медико-организационных, климато-географических и социально-экономических особенностей региона [6]. Общеизвестно, что перинатальные исходы при ПР во многом обусловлены тактикой ведения. Поэтому поиск методов эффективной профилактики и лечения, способствующих их улучшению, остается чрезвычайно актуальной проблемой современного акушерства и перинатологии.

Целью настоящего исследования явилось улучшение перинатальных исходов у женщин с ПР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» по теме научно-исследовательской работы «Профилактика и лечение акушерской, экстрагенитальной и гинекологической патологии женщин» (номер государственной регистрации — 0110U002967).

В проспективное клиническое исследование, проведенное на базе ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», СП «Перинатальный центр» в 2013–2014 гг., были включены 355 женщин с диагнозом угрожающих ПР, подтвержденным при помощи антенатальной кардиотокографии (КТГ) (зарегистрированная сократительная активность матки — более 4 сокращений в течение 30 минут) и при помощи трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии (укорочение шейки матки менее 30 мм) в сроках гестации от 24 до 33 недель. Все беременные были стратифицированы на группы: основная группа — 107 женщин (из них 18 (16,8%) с многоплодной беременностью двойней), получивших полный трехэтапный курс токолиза блокатором окситоциновых рецепторов атозибаном; группа сравнения — 248 женщин (из них 31 (12,5%) — с беременностью двойней), получивших β_2 -адреномиметик гексопреналина сульфат по двухэтапной схеме.

Все беременные женщины обеих групп были обследованы в соответствии с Приказом Минздрава России № 572н [7]. Для определения достоверных признаков угрозы ПР, согласно рекомендациям Fetal Medicine Foundation [8], использовали ультразвуковую цервикометрию, а также регистрацию частоты сердечных сокращений плода и сократительной деятельности матки с помощью КТГ.

При подтвержденном диагнозе угрозы ПР беременным в сроке от 24 до 33 недель проводили токолитическую

терапию. Профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода начинали параллельно с токолизом. Лечебно-профилактические мероприятия соответствовали клиническим рекомендациям по ведению беременных с ПР [9]. Всем пациенткам одновременно с токолитической терапией для оценки эффективности и целесообразности продолжения токолиза выполняли клиническую и динамическую ультразвуковую цервикометрию через 1 час, 48 часов и через 7 суток после начала лечения.

Во всех случаях перинатальной смертности с согласия женщин было проведено патолого-анатомическое исследование новорожденных.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. (США). Все полученные количественные данные были обработаны методом вариационной статистики. Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали метод χ^2 . При невозможности применения критерия χ^2 (все ожидаемые числа > 5) использовали t-критерий Стьюдента, а статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Беременные с угрожающими ПР в сравниваемых группах были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, гинекологическим заболеваниям, акушерскому анамнезу ($p > 0,05$). Средний срок гестации в группе получавших атозибан составил $29,1 \pm 0,4$ недели, в группе леченных гексопреналина сульфатом — $28,7 \pm 0,2$ недели ($p > 0,05$).

Всем беременным изучаемой когорты при поступлении в стационар для определения показаний к токолитической терапии выполняли клиническую и ультразвуковую оценку состояния шейки матки. Исходная длина шейки матки при поступлении у пациенток двух групп была сопоставима по средним показателям (соответственно $18,4 \pm 1,2$ мм и $19,2 \pm 1,4$ мм, $p > 0,05$). Каждая вторая пациентка с угрожающими ПР в обеих группах имела укорочение шейки матки менее 20 мм ($p > 0,05$).

У всех беременных перед токолитической терапией регистрировали сократительную активность матки при помощи КТГ. Средняя частота маточных сокращений у участниц основной группы составила $7,6 \pm 0,4$, у пациенток группы сравнения — $6,9 \pm 0,2$ ($p > 0,05$).

По данным ультразвуковой цервикометрии, средняя длина шейки матки в сравниваемых группах через один час от начала токолиза достоверно не различалась ($15,3 \pm 1,1$ мм против $14,8 \pm 1,3$ мм, $p > 0,05$). Прогрессирование родовой деятельности отмечено на фоне токолиза у 15,0% женщин, получавших атозибан, и у 12,9% получавших гексопреналина сульфат ($p > 0,05$). Эти данные косвенно подтверждают постулат Европейской ассоциации перинатальной медицины по ведению самопроизвольных ПР о том, что УЗИ — более информативный и объективный метод исследования при угрожающих ПР [10, 11].

Зиядинов Арсен Аблямитович — к. м. н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ДПО Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». 295006, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. E-mail: ars-en@yandex.ru

Рыбалка Анатолий Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ДПО Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». 295006, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. E-mail: RAA1939@yandex.ru

Сулима Анна Николаевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ДПО Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». 295006, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. E-mail: gsulima@yandex.ua (Окончание. Начало см. на с. 44.)

В результате исследования не были отмечены достоверные различия по данным динамической ультразвуковой цервикометрии и пролонгированию одноплодной беременности на протяжении 48 часов терапии (средняя длина шейки матки — соответственно $14,9 \pm 1,3$ мм и $14,3 \pm 1,2$ мм, $p > 0,05$). Однако при многоплодной беременности средняя длина шейки матки и доля женщин, не родивших на протяжении 48 часов от начала лечения, оказались выше в группе гексопреналина сульфата ($9,6 \pm 1,3$ мм против $14,4 \pm 1,1$ мм; $66,7\%$ против $90,3\%$, $p < 0,05$).

Вместе с тем суммарное количество женщин, не родивших через 48 ч после начала лечения, в группе атозибана — $85,1\%$, в группе гексопреналина сульфата — $87,1\%$ ($p > 0,05$), удельный вес не родивших в течение 7 суток после начала лечения — соответственно $77,6\%$ и $71,0\%$ ($p > 0,05$). Полученные нами данные согласуются с результатами рандомизированных исследований [12] и клинических испытаний препарата [13].

Проведенный анализ показал, что доля женщин, не родивших через 7 дней после монотерапии одним из препаратов, была значимо выше в группе получавших атозибан по сравнению с группой леченных гексопреналином сульфатом: $59,8\%$ против $47,2\%$ ($p < 0,05$). Таким образом, показатель эффективного преодоления комплексной конечной точки исследования («эффективность плюс безопасность») в группе атозибана оказался в 1,3 раза выше ($p < 0,05$).

Через 7 суток от начала токолиза монопрепаратом средняя длина шейки матки у пациенток сравниваемых групп достоверно отличалась, составив $14,6 \pm 1,2$ мм в группе получавших атозибан и $11,2 \pm 1,4$ мм в группе гексопреналина сульфата ($p < 0,01$).

Побочные эффекты у беременных на фоне приема блокатора окситоциновых рецепторов возникали достоверно реже ($p < 0,05$), чем на фоне приема β_2 -адреномиметика: тахикардия — соответственно у $5,6\%$ и $75,4\%$ женщин; рвота — у $6,5\%$ и $21,7\%$; головная боль — у $9,3\%$ и $18,5\%$; тремор — у $1,8\%$ и $15,7\%$; одышка — у $0,9\%$ и $7,2\%$; загрудинная боль — у $0,9\%$ и $4,8\%$. Частота наличия одного побочного эффекта у матери составила $8,4\%$ в группе атозибана и $80,2\%$ в группе гексопреналина сульфата ($p < 0,05$). Токोलитическую терапию прекратили из-за побочных эффектов $3,7\%$ женщин в группе атозибана и $14,9\%$ в группе гексопреналина сульфата ($p < 0,01$).

По данным антенатальной КТГ, тахикардия у плода на фоне токолиза атозибаном имела место в $3,7\%$ наблюдений, на фоне токолиза гексопреналина сульфатом — в $27,8\%$ ($p < 0,01$). Дистресс плода был зарегистрирован у $3,7\%$ беременных в основной группе и у $4,8\%$ пациенток группы сравнения ($p > 0,05$).

Достоверных различий в сроках беременности, при которых произошли роды, в исследуемых группах выявлено не было: у получавших атозибан — $35,8 \pm 0,4$ недели, у леченных гексопреналина сульфатом — $34,9 \pm 0,3$ недели ($p > 0,05$). Масса тела младенцев при рождении в обеих группах оказалась сопоставимой: $2643,5 \pm 154,8$ г и $2586,3 \pm 147,4$ г ($p > 0,05$). Частота оперативного родоразрешения путем кесарева сечения составила соответственно $13,0\%$ и $16,1\%$ ($p > 0,05$), что в сравнении с литературными данными значимо ниже типичной частоты кесарева сечения при ПР — $37,7\%$ ($p < 0,05$) [14].

Выявлено, что частота РДС новорожденных была в 1,6 раза ниже у пациенток основной группы, чем в группе сравнения (соответственно $13,1\%$ и $21,4\%$, $p < 0,05$), а частота гипоксии/асфиксии в родах — в 5,2 раза ниже ($1,9\%$ против $9,8\%$, $p < 0,05$). Значимых различий по другим нозологиям у недоношенных детей в исследуемых группах не было. Уровень перинатальной смертности, обусловленной инфекциями/сепсисом, РДС, некротизирующим энтероколитом и внутрижелудочковыми кровоизлияниями, подтвержденными патолого-анатомическими исследованиями, составил $9,3\%$ в основной группе и $16,1\%$ в группе сравнения ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, можно заключить, что одним из резервов снижения перинатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах (ПР) является повышение эффективности токолитической терапии. Акушерская тактика при угрозе ПР на сроке от 24 до 34 недель, основанная на токолитической терапии и динамической ультразвуковой цервикометрии, позволяет провести полный курс профилактики респираторного дистресс-синдрома и пролонгировать беременность более чем на 7 суток, что, в свою очередь, способствует повышению адаптационных возможностей недоношенных новорожденных и улучшает перинатальные исходы. Эффекты сравниваемых препаратов при беременности двойней требуют дальнейшего изучения.

При угрожающих ПР токолитическая терапия блокатором окситоциновых рецепторов атозибаном под контролем динамической ультразвуковой цервикометрии и кардиотокографии имеет ряд преимуществ по сравнению с аналогичной методикой с использованием β_2 -адреномиметика гексопреналина сульфата. Ее внедрение в клиническую практику позволяет снизить частоту побочных эффектов терапии в 9,6 раза ($p < 0,05$), повысить комплаентность токолиза в 4 раза ($p < 0,05$), с большей эффективностью пролонгировать беременность более чем на 7 суток, снизить частоту дыхательных расстройств у новорожденных, уменьшить перинатальную смертность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К., Серов В. Н., Радзинский В. Е., Савельева Г. М., ред. *Акушерство: национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 608 с. [Ailamazyan E. K., Serov V. N., Radzinskii V. E., Savel'eva G. M., red. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie*. М.: GEOTAR-Media; 2015: 608 s. (in Russian)]
2. Rubens C. E., Sadovsky Y., Muglia L., Gravett M. G., Lackritz E., Gravett C. *Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic*. *Sci Transl. Med.* 2014; 6(262): 262–5.
3. *March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth*. Geneva: World Health Organization; 2012. 325 p.

4. World Health Organization. *Preterm birth. Fact sheet N 363. Update November 2016*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/> (дата обращения — 29.08.2017).
5. Суханова Л. П. *Исходы беременности и перинатальные потери при новых критериях рождения. Социальные аспекты здоровья населения*. 2013; 3 (31): 7. [Sukhanova L. P. *Iskhody beremennosti i perinatal'nye poteri pri novykh kriteriyakh rozhdeniya. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2013; 3 (31): 7. (in Russian)]
6. Тулупова М. С., Чотчаева А. И., Хамошина М. Б. *Региональные особенности здоровья беременных женщин, проживающих в Карачаево-Черкесской республике и Приморском крае*. *Вестн. РУДН. Серия «Медицина»*. 2012; 3: 78–85. [Tulupova M. S., Chotchaeva A. I., Khamoshina M. B. *Regional'nye osobennosti*

zdorov'ya beremennykh zhenshchin, prozhivayushchikh v Karachaevsko-Cherkesskoi respublike i Primorskom krae. Vestn. RUDN. Seriya "Meditsina". 2012; 3: 78–85. (in Russian)]

7. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (дата обращения — 29.08.2017). [Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (дата обращения — 29.08.2017). (in Russian)]
8. Education. Cervical assessment. The Fetal Medicine Foundation. 2013. <https://www.fetalmedicine.org/education/cervical-assessment> (дата обращения — 29.08.2017).
9. Сухих Г. Т., Серов В. Н., Адамян Л. В., Филиппов О. С., Баев О. Р., Клименченко Н. И. и др. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол). М.; 2013. 35 с. [Sukhikh G. T., Serov V. N., Adamyan L. V., Filippov O. S., Baev O. R., Klimenchenko N. I. i dr. Prezhdevremennye rody. Klinicheskie rekomendatsii (protokol). M.; 2013. 35 s. (in Russian)]
10. Di Renzo G. C., Roura L. C., Facchinetti F., Antsaklis A., Breborowicz G., Gratacos E. и др. Рекомендации Европейской ассоциации перинатальной медицины по ведению самопроизвольных преждевременных родов (The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal

Medicine). Probl. reproduktsii. 2011; 4: 75–83. [Di Renzo G. C., Roura L. C., Facchinetti F., Antsaklis A., Breborowicz G., Gratacos E. i dr. Rekomendatsii Evropeiskoi assotsiatsii perinatal'noi meditsiny po vedeniyu samoproizvol'nykh prezhdevremennykh rodov (The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine). Probl. reproduktsii. 2011; 4: 75–83. (in Russian)]

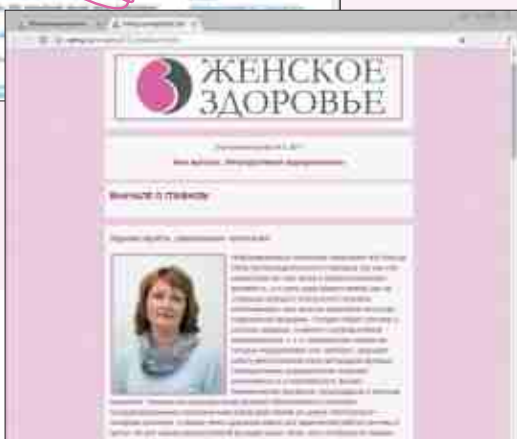
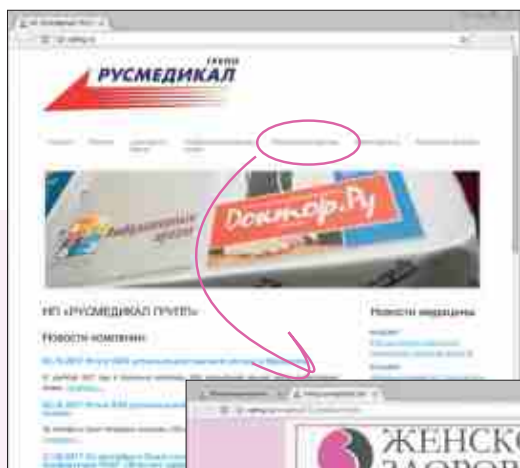
11. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A., Tabor A., O'Brien J. M., Cetingoz E. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206(2): 124.e1–19.
12. Wex J., Abou-Setta A. M., Clerici G., Di Renzo G. C. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy: clinical and economic importance of side-effects. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011; 157(2): 128–35.
13. Радзинский В. Е., Галина Т. В., Кирбасова Н. П., Гондаренко А. С. Результаты общероссийского исследования atosибана при преждевременных родах. Status Praesens. 2014; 6(23): 23–8. [Radzinskii V. E., Galina T. V., Kirbasova N. P., Gondarenko A. S. Rezul'taty obshcherossiiskogo issledovaniya atosibana pri prezhdevremennykh rodakh. Status Praesens. 2014; 6(23): 23–8. (in Russian)]
14. Зиядинов А. А., Сулима А. Н., Рыбалка А. Н. Причины кесарева сечения при преждевременных родах. Таврический мед.-биол. вестн. 2015; 18(1-1): 44–7. [Ziyadinov A. A., Sulima A. N., Rybalka A. N. Prichiny kesareva secheniya pri prezhdevremennykh rodakh. Tavricheskii med.-biol. vestn. 2015; 18(1-1): 44–7. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Рыбалка А. Н., Зиядинов Ар. А., Сулима А. Н., Зиядинов Ал. А. Улучшение перинатальных исходов при преждевременных родах // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 44–47.

Citation format for this article:

Rybalka A. N., Ziyadinov Ar. A., Sulima A. N., Ziyadinov Al. A. Improving Perinatal Outcomes in Women with Preterm Labor. Doctor.Ru. 2017; 9(138): 44–47.



ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

Электронный журнал для акушеров-гинекологов

«Женское здоровье» — ежемесячный медицинский электронный журнал, в котором интересную информацию найдут и руководители медицинских учреждений, и практикующие врачи, и студенты медицинских вузов.

Электронный журнал «Женское здоровье» специализируется на публикации материалов для практикующих врачей акушеров-гинекологов. В издании представлены оригинальные статьи, аналитические заметки, клинические случаи из врачебной практики.

По вопросам бесплатной подписки обращаться — newslines@rusmg.ru

группа
РУСМЕДИКАЛ
www.rusmg.ru

Реклама



Гистологические особенности плаценты у рожениц с хроническим пиелонефритом при применении гипербарической оксигенации и без нее

А. А. Оразмурадов¹, И. В. Савенкова¹, А. В. Минаева¹, М. Т. Хубецова^{1, 2}, О. Л. Паенди³, А. А. Лукаев⁴

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва

² Городская клиническая больница № 29 имени Н. Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы

³ Городская поликлиника № 170 Департамента здравоохранения города Москвы

⁴ Перинатальный центр «Мытищинская городская клиническая больница»

Цель исследования: изучить влияние гипербарической оксигенации (ГБО) на состояние плаценты у рожениц с хроническим пиелонефритом.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Были обследованы 97 беременных в сроках 5–40 недель, которых стратифицировали на две статистически сопоставимые группы: основную — с хроническим пиелонефритом (n = 53) и контрольную (n = 44) — без экстрагенитальных заболеваний. В свою очередь, основную группу разделили на подгруппы в зависимости от характера получаемой терапии: традиционное лечение (n = 26) либо терапия с включением ГБО (n = 27). Для ГБО в сроках беременности 6–9, 16–18 и 24–28 недель применяли односторонний гипергипобарический лечебный барокомплекс «БЛКС-307-Хруничев». Плаценты исследовали по стандартизированной схеме: макроскопический анализ, вырезка материала и гистологический анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Оценку различий между группами выполняли с использованием однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Тьюки. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Строение плацент рожениц с хроническим пиелонефритом без применения ГБО: в 42,3% плацент среди ворсин хориона различной степени зрелости выявляли очаги лейкоцитарной инфильтрации и некробиоза (плацентит) в сочетании с инфарктами плацентарной ткани, артериитом и флебитом сосудов плаценты.

Плаценты рожениц с хроническим пиелонефритом на фоне применения ГБО: в 18,5% плацент на фоне инфарктов плацентарной ткани, артериита и флебита сосудов плаценты выявляли очаги лейкоцитарной инфильтрации и некробиоза (плацентит), что в 2,3 раза реже ($p < 0,05$), чем у беременных, получавших только традиционную терапию.

Заключение. ГБО является перспективным методом улучшения морфофункционального состояния плаценты у беременных с хроническим пиелонефритом. Оптимально проведение ГБО у беременных изучаемой когорты в сроках гестации: 1) 6–8 недель, когда формируется 1-я волна инвазии цитотрофобласта из эндометриального сегмента, 2) 16–18 недель, когда формируется 2-я волна инвазии цитотрофобласта из миометриального сегмента.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, гипербарическая оксигенация, беременность.



Placental Histology in Puerperant Women with Chronic Pyelonephritis, in Relation to Whether or Not Hyperbaric Oxygen Therapy Was Given during Pregnancy

А. А. Оразмурадов¹, И. В. Савенкова¹, А. В. Минаева¹, М. Т. Хубецова^{1, 2}, О. Л. Паенди³, А. А. Лукаев⁴

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² N. E. Bauman City Clinical Hospital No.29, Moscow City Department of Health

³ City Outpatient Clinic No. 170, Moscow City Department of Health

⁴ Mytishchi City Clinical Hospital Perinatal Center

Study Objective: To study the effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on the placenta in puerperant women with chronic pyelonephritis.

Study Design: This was a prospective study.

Materials and Methods: Ninety-seven pregnant women at five to 40 weeks' gestation were examined and stratified into two statistically comparable groups. The main group consisted of 53 women with chronic pyelonephritis, and the control group was made up of 44 women without extragenital diseases. The main group was then divided into two subgroups by type of treatment: conventional treatment (n = 26) or treatment including HBOT (n = 27). HBOT was given in weeks six to nine, 16 to 18, and 24 to 28 of gestation, using the BLKS-307-Khrunichev, an individual therapeutic hyper/hypobaric oxygen chamber. The placentas were examined using a standardized protocol, including gross examination, sampling, and histology.

Statistical analysis of the study data was done using Statistica 8.0 software. Differences between the groups were assessed by one-way analysis of variance with Tukey's post-hoc test. Parameter differences of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Study Results: In 42.3% of the placental samples obtained from women with chronic pyelonephritis who had not received HBOT during pregnancy, examination revealed, among chorionic villi of varying maturity, foci of leukocyte infiltration and necrobiosis (placentitis), as well as placental infarctions, arteritis, and phlebitis.

Лукаев Алексей Александрович — к. м. н., врач акушер-гинеколог ГБУЗ МО «ПЦ «Мытищинская ГКБ»». 141007, г. Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24. стр. 2. E-mail: aleksei_lukaev@mail.ru

Минаева Анастасия Вадимовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: leily_oraz@mail.ru

Оразмурадов Агамурад Акмамедович — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: leily_oraz@mail.ru (Окончание на с. 49.)

Among women with chronic pyelonephritis who had received HBOT during pregnancy, foci of leukocyte infiltration and necrobiosis (placentitis), accompanied by placental infarctions, arteritis, and phlebitis, were found in 18.5% of the samples, which was less frequent by a factor of 2.3 ($p < 0.05$) than in the women who had received conventional treatment alone.

Conclusion: HBOT is a promising method for improving placental morphology and functionality in pregnant women with chronic pyelonephritis. The optimal timing for HBOT in the study cohort is as follows: 1) weeks six to eight, when the cytotrophoblast grows through the endometrium (first wave of cytotrophoblast invasion), and 2) weeks 16 to 18, when the cytotrophoblast invades the myometrium (second wave of cytotrophoblast invasion).

Keywords: chronic pyelonephritis, hyperbaric oxygen therapy, pregnancy.

Особое место в структуре экстрагенитальных заболеваний у беременных занимают инфекции почек и мочевыводящих путей, поскольку условия для их развития и прогрессирования создает сама беременность, преимущественно за счет обструктивных уропатий, нейрогенных влияний, а также иммуносупрессии, направленной на сохранение гестации [1, 2].

В основе патогенеза декомпенсированной плацентарной недостаточности при пиелонефрите лежит системная иммуносупрессия на фоне постоянного антигенного раздражения микроорганизмами, колонизирующими мочеполовую систему. Универсальная гипоксия усугубляет ангиопатию спиральных, а затем маточно-плодовых сосудов, нарушая фетоплацентарный гемостаз [3].

Российское многоцентровое исследование ДАРМИС (2011) показало, что у беременных среди нозологических вариантов внебольничных инфекций мочевыводящих путей доля бессимптомной бактериурии составляет 47,4%, инфекций верхних отделов мочевых путей — 38,2%, а инфекций нижних отделов мочевых путей — 14,4% [4].

При первом посещении врача бактериурию регистрируют у 5% беременных. Позднее острая инфекция мочевыводящих путей (пиелонефрит) развивается у 20–40% беременных с бессимптомной бактериурией [5], а она встречается у 21,6% беременных женщин [6, 7].

Цель исследования: изучить влияние гипербарической оксигенации (ГБО) на состояние плаценты у рожениц с хроническим пиелонефритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в 2010–2013 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (заведующий кафедрой — член-корреспондент РАН, профессор Радзинский В. Е.) — родильном доме ГКБ № 29 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач — к. м. н. Папышева О. В.).

Проспективно были обследованы 97 беременных в сроках 5–40 недель, которых стратифицировали на две группы: основную ($n = 53$) — женщины с хроническим пиелонефритом — и контрольную ($n = 44$) — без экстрагенитальных заболеваний.

В свою очередь, основную группу разделили на подгруппы в зависимости от характера получаемой терапии: традиционное лечение ($n = 26$) либо терапия с включением ГБО ($n = 27$).

Традиционная терапия хронического пиелонефрита подразумевала:

1) немедикаментозное лечение:

- диета — исключение острой, соленой, копченой пищи, маринадов, томатов, цитрусовых;
- питьевой режим (1,5–2 литра жидкости в день);
- позиционную терапию — коленно-локтевое положение по 5 минут 5–10 раз в день;
- фитотерапию (почечный чай, брусничный лист, Бруснивер, морсы из клюквы, брусники, облепихи, компоты из сухофруктов);

2) медикаментозное лечение: спазмолитическое и антибактериальное (последнее проводили при обострении хронического пиелонефрита с учетом результатов культурально-го исследования мочи, согласно Приказу Минздрава России № 572н [8]).

Процедуру ГБО производили с использованием одностенного гипергипобарического лечебного барокомплекса «БЛКС-307-Хруничев», оснащенного кондиционером 54–58 А и предназначенного для проведения сеансов в условиях повышенного давления кислорода. Режим работы — одна избыточная атмосфера (АТИ). Во время проведения ГБО беременная находилась в барокамере в условиях избыточного атмосферного давления (1,3–1,5 атм.) в течение 5–7 сеансов по 40 минут каждый на сроках 6–9, 16–18 и 24–28 недель [9].

Исследование плацент проводили по стандартизированной схеме [10]: макроскопический анализ, вырезка материала и гистологическое изучение (3 этапа).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Оценку различий между группами выполняли с использованием однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Тьюки. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Строение плацент рожениц с хроническим пиелонефритом без применения гипербарической оксигенации

Масса плацент составила 510 ± 30 г и не отличалась от таковой при физиологически протекавшей беременности ($p > 0,05$). По месту прикрепления пуповины и форме плаценты достоверных различий также не выявлено ($p > 0,05$).

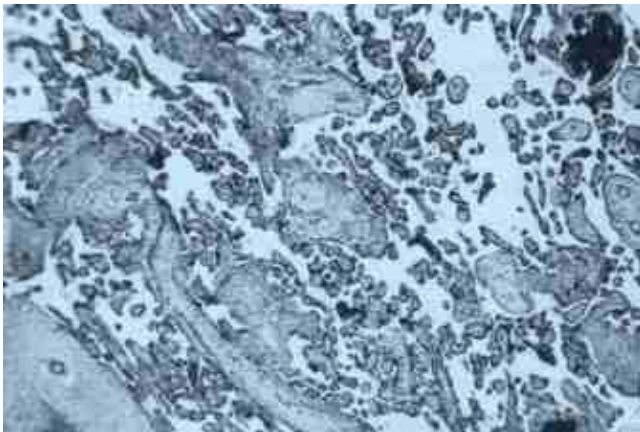
В толще маточно-плацентарной части плацент визуализировали большое количество инфарктов белого цвета,

Паенди Ольга Леонидовна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГП № 170» ДЗМ. 117545, г. Москва, ул. Подольских курсантов, д. 2, кор. 2. E-mail: raendi.olga@yandex.ru

Савенкова Ирина Викторовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: leily_oraz@mail.ru

Хубецова Майя Тимуровна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана» ДЗМ. 111020, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. E-mail: leily_oraz@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 48.)

Рис. 1. Кальцификаты в составе межворсинчатого фибриноида. Окраска гематоксилином и эозином, 30-кратное увеличение (фото Оразмурадова А. А.)



кальцинаты и петрификаты. Из-за разрастания стромы ворсин межворсинчатые пространства и венозные синусы были сужены.

Плаценты были уплощены, что связано с замещением нормальной плацентарной ткани соединительной в результате ишемического повреждения, а также с отложением большого количества кальцинов и петрификатов (рис. 1).

Во всех плацентах обнаружено увеличение площади стволовых, промежуточных и терминальных ворсин. При хроническом пиелонефрите внесуммарная площадь артериальных просветов не менялась, но за счет разрастания стромы в стволовых ворсинах отношение артериальных просветов в площади стволовых ворсин было снижено. Аналогичную картину наблюдали и в промежуточных ворсинах. Сужение просвета артерий из-за утолщения сосудистой стенки способствовало повышению сосудистого сопротивления в промежуточных ворсинах; прослеживалась миграция капилляров к периферии ворсин, возрастало количество субэпителиально расположенных сосудов или «подсинцитиальных» сетей (рис. 2).

В 42,3% плацент среди ворсин хориона различной степени зрелости выявляли очаги лейкоцитарной инфильтрации и некробиоза (плацентит) в сочетании с инфарктами плацентарной ткани, артериитом и флебитом сосудов плаценты.

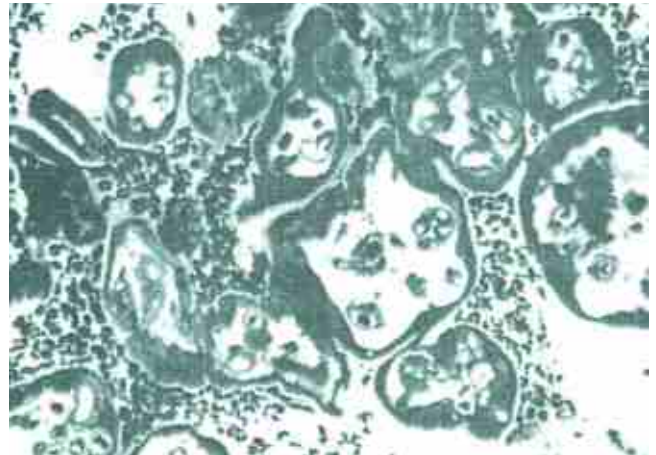
Плаценты родильниц с хроническим пиелонефритом на фоне применения гипербарической оксигенации

Плаценты родильниц данной группы по массе достоверно не отличались от плацент при физиологически протекавшей беременности ($p > 0,05$). Во всех плацентах прослеживали значимое увеличение капилляризации терминальных ворсин, несмотря на сужение просвета артерий, не только по периферии, но и по всей поверхности. Представленные данные являются свидетельством улучшения плацентарного кровообращения на фоне ГБО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никонов А. П. Инфекции мочевых путей при беременности. В кн.: Пост-релиз и материалы научной программы III конференции с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии». М.; 2014: 19–20. [Nikonov A. P. Infektsii mochevykh putei pri beremennosti. V kn.: Post-reliz i materialy nauchnoi programmy III konferentsii

Рис. 2. Редкие узкие капилляры в центре стромы ворсин. Окраска толудиновым синим, 200-кратное увеличение (фото Оразмурадова А. А.)



В 18,5% плацент на фоне инфарктов плацентарной ткани, артериита и флебита сосудов плаценты выявляли очаги лейкоцитарной инфильтрации и некробиоза (плацентит), что наблюдалось в 2,3 раза реже ($p < 0,05$), чем у беременных, получавших только традиционное лечение.

Таким образом, включение ГБО в комплексную лечебно-профилактическую терапию беременных высокого перинатального риска при хроническом пиелонефрите сопровождалось более низкой частотой выявления плацент с очагами лейкоцитарной инфильтрации и некробиоза (42,3% и 18,5% соответственно).

В настоящем исследовании статистически значимое снижение частоты выявления плацент с воспалительными изменениями у беременных с хроническим пиелонефритом на фоне ГБО является свидетельством того, что принудительная гипероксия не только улучшает кровоток, но и оказывает по меньшей мере бактериостатический эффект. Очевидно, что это способствует сдерживанию аутоиммунной агрессии, направленной на организм матери и плода, и доношению беременности и рождению плода без признаков инфицирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипербарическая оксигенация (ГБО) является перспективным методом улучшения морфофункционального состояния плаценты у беременных с хроническим пиелонефритом. Оптимально проведение ГБО у беременных изучаемой когорты в сроках гестации: 1) 6–8 недель, когда формируется 1-я волна инвазии цитотрофобласта из эндометриального сегмента, 2) 16–18 недель, когда формируется 2-я волна инвазии цитотрофобласта из миометриального сегмента.

Перспективны исследования катамнеза детей первого года жизни, рожденных от матерей с хроническим пиелонефритом и другими экстрагенитальными заболеваниями, которые получали ГБО во время беременности.

s mezhdunarodnym uchastiem "Infektsii i infektsionnyi kontrol' v akusherstve i ginekologii". М.; 2014: 19–20. (in Russian)]

2. Matuszkiewicz-Rowińska J., Malyszko J., Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. Arch. Med. Sci. 2015; 11(1): 67–77.
3. Радзинский В. Е., Оразмурадов А. А., ред. Ранние сроки беременности. 2-е изд., испр. и доп. М.: StatusPraesens; 2009. 480 с.

- [Radzinskii V. E., Orazmuradov A. A., red. Rannie sroki beremennosti. 2-e izd., ispr. i dop. M.: StatusPraesens; 2009. 480 s. (in Russian)]
- Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В., Эйдельштейн М. В., Шевелев А. Н., Гринева А. В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14(4): 280–302. [Palagin I. S., Sukhorukova M. V., Dekhnich A. V., Eidel'shtein M. V., Shevelev A. N., Grinev A. V. i dr. Sovremennoe sostoyanie antibiotikorezistentnosti vzbuditelei vnebol'nichnykh infektsii mochevykh putei v Rossii: rezul'taty issledovaniya "DARMIS" (2010–2011). *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; 14(4): 280–302. (in Russian)]
 - Кравченко Е. Н., Гордеева И. А., Кубарев Д. В. Инфекционно-воспалительные заболевания почек у беременных. Диагностика и лечение. *Акушерство и гинекология*. 2013; 4: 29–32. [Kravchenko E. N., Gordeeva I. A., Kubarev D. V. Infektsionno-vozapalitel'nye zabolevaniya pochek u beremennykh. Diagnostika i lechenie. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 4: 29–32. (in Russian)]
 - Козырев Ю. В., Густоварова Т. А., Рафальский В. В., Довгань Е. В. Некоторые лечебно-диагностические аспекты бессимптомной бактериурии при беременности. *Вестн. РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология»*. 2012; 5: 83–9. [Kozyrev Yu. V., Gustovarova T. A., Rafal'skii V. V., Dovgan' E. V. Nekotorye lechebno-diagnosticheskie aspekty bessimptomnoi bakterii pri beremennosti. *Vestn. RUDN. Ser. "Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya"*. 2012; 5: 83–9. (in Russian)]
 - Glaser A. P., Schaeffer A. J. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *Urol. Clin. North Am.* 2015; 42(4): 547–60.
 - Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (дата обращения — 29.08.2017). [Prikaz Minzdrava Rossii ot 12 noyabrya 2012 goda № 572n "Ob utverzhenii Poryadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi po profilyu "akusherstvo i ginekologiya" (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (data obrashcheniya — 29.08.2017). (in Russian)]
 - Оразмурадов А. А., Паенди О. Л., Галина Т. В., Ермолова Н. П., Есипова Л. Н. Особенности применения гипербарической оксигенации в акушерстве. *Вестн. РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»*. 2013; 5: 184–90. [Orazmuradov A. A., Paendi O. L., Galina T. V., Ermolova N. P., Esipova L. N. Osobennosti primeneniya giperbaricheskoi oksigenatsii v akusherstve. *Vestn. RUDN. Seriya "Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya"*. 2013; 5: 184–90. (in Russian)]
 - Милованов А. П. Патология системы мать — плацента — плод. М.: Медицина; 1999. 446 с. [Milovanov A. P. *Patologiya sistemy mat' — platsenta — plod*. M.: Meditsina; 1999. 446 s. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Оразмурадов А. А., Савенкова И. В., Минаева А. В., Хубецова М. Т., Паенди О. Л., Лукаев А. А. Гистологические особенности плаценты у рожениц с хроническим пиелонефритом при применении гипербарической оксигенации и без нее // *Доктор.Ру*. 2017. № 9 (138). С. 48–51.

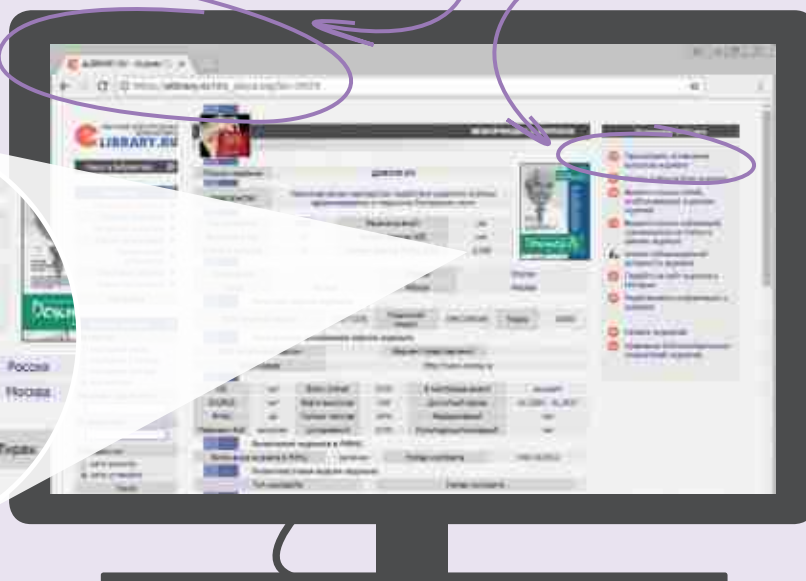
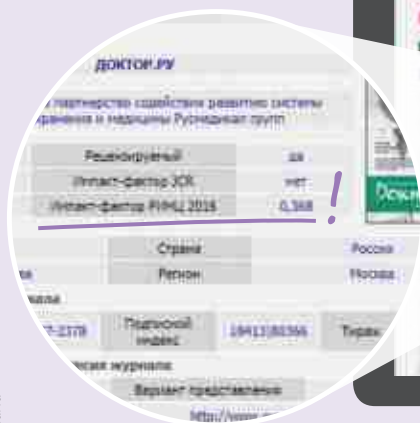
Citation format for this article:

Orazmuradov A. A., Savenkova I. V., Minaeva A. V., Khubetsova M. T., Paendi O. L., Lukaev A. A. Placental Histology in Puerperant Women with Chronic Pylonephritis, in Relation to Whether or Not Hyperbaric Oxygen Therapy Was Given during Pregnancy. *Doctor.Ru*. 2017; 9(138): 48–51.

ЧИТАЙТЕ
Доктор.Ру

в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU

Все выпуски здесь



Реклама

По всем интересующим вас вопросам звоните в редакцию «Доктор.Ру» по тел.: +7 (495) 580-09-96





Современный подход к консервативному лечению послеродовых гипотонических кровотечений методом баллонной тампонады матки

Т. В. Легалова, И. И. Кукарская

Перинатальный центр, г. Тюмень

Цель обзора: анализ современных данных о возможностях профилактики и лечения послеродовых гипотонических кровотечений методом баллонной тампонады (БТ) матки.

Основные положения. Акушерские кровотечения являются ведущей причиной не только материнской смертности, но и развития заболеваний, угрожающих здоровью в случаях, когда пациентка выживает. В структуре акушерских кровотечений лидируют гипотонические послеродовые (до 70%). Традиционный протокол борьбы с послеродовым кровотечением включает консервативные мероприятия (введение утеротоников и ручное обследование полости матки). Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2014), в случаях рефрактерного кровотечения или при отсутствии утеротоников БТ матки следует производить в качестве завершающего звена первой линии мероприятий.

Заключение. Существующий клинический опыт доказывает высокую эффективность БТ матки как консервативного метода остановки кровотечения, позволяющего избежать хирургического гемостаза у большинства женщин.

Ключевые слова: акушерское кровотечение, гипотоническое кровотечение, внутриматочная тампонада, баллон, лечение, профилактика.



The Current Approach to Conservative Treatment of Hypotonic Postpartum Hemorrhage Using Intrauterine Balloon Tamponade

T. V. Legalova, I. I. Kukarskaya

Perinatal Center, Tyumen

Objective of the Review: To analyze current data on the use of intrauterine balloon tamponade (BT) for prevention and treatment of hypotonic postpartum hemorrhage.

Key Points: Obstetrical bleeding is the leading cause not only of maternal mortality, but also of health-threatening disorders in patients who survive. Hypotonic postpartum hemorrhage is the most common type (up to 70%) of obstetrical bleeding. The traditional treatment protocol for postpartum bleeding includes conservative measures (use of uterotonic agents and manual examination of the uterine cavity). According to the 2014 World Health Organization guidelines, intrauterine BT should be used as a final option for first-line treatment in cases of refractory bleeding or when uterotonic agents are not available.

Conclusion: Clinical experience has confirmed that intrauterine BT is a highly effective conservative measure to stop bleeding, making it possible to avoid surgical hemostasis in most cases.

Keywords: obstetrical bleeding, hypotonic bleeding, intrauterine tamponade, balloon, treatment, prevention.

По данным ВОЗ (2016), ежедневно около 830 женщин умирают от предотвратимых причин, связанных с беременностью и родами, при этом 99% материнских потерь приходится на развитые страны. К предотвратимым (управляемым) причинам материнской смертности (МС) относят те, что напрямую зависят от своевременности и качества оказываемой акушерской помощи [1]. Среди основных управляемых причин МС, наряду с сепсисом и последствиями прерывания беременности (аборта), акушерские кровотечения занимают лидирующую позицию [1].

Стоит отметить, что акушерские кровотечения — ведущая причина не только МС, но и развития тяжелых заболеваний и осложнений, порой угрожающих здоровью в случаях, когда пациентка выжила. Вызывает интерес тот факт, что в структуре акушерских кровотечений лидируют гипотонические послеродовые, на долю которых, по данным разных авторов, приходится до 70% [2–7]. Компенсацию кровопотери в родах и после них обеспечивает сокращение матки, которое, по сути, является главным механизмом остановки кровотечения из сосудов плацентарной площадки [8]. Нарушение нормального функционирования миометрия по ряду общеизвестных причин приводит к гипотоническому кровотечению [8, 9]. Наиболее широко известна теория «четырех Т»

(Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2000), отражающая особенности течения беременности, родов и послеродового периода, вызывающие развитие послеродового кровотечения (ПРК) [9].

В послеродовом периоде алгоритм традиционного протокола профилактики и борьбы с акушерским кровотечением, наряду с утеротонической терапией, включает ручное обследование полости матки [2–4, 6, 8, 10]. Согласно последним рекомендациям ВОЗ по профилактике и лечению ПРК (2014), в случаях рефрактерного кровотечения или при отсутствии утеротоников в качестве завершающего звена первой линии мероприятий следует произвести баллонную тампонаду (БТ) матки.

Цель обзора: рассмотрение вопроса профилактики и лечения гипотонических ПРК методом БТ матки.

ВНУТРИМАТОЧНАЯ ТАМПОНАДА

Тампонада матки — механическое воздействие на сосуды плацентарной площадки, являющиеся основным источником кровотечения. Сегодня считают устаревшей технику тампонирующей матки влажной (смоченной физиологическим раствором) стерильной марлей в виде широких и длинных бинтов при ПРК [11]. Во многих странах мира для маточной

Кукарская Ирина Ивановна — д. м. н., главный врач ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень). 625002, г. Тюмень, ул. Даудельная, д. 1. E-mail: kukarskay@mail.ru

Легалова Татьяна Владимировна — заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень). 625002, г. Тюмень, ул. Даудельная, д. 1. E-mail: 0201tusa@rambler.ru

тампонады акушеры-гинекологи использовали и по настоящее время продолжают использовать устройства, применяемые в других областях медицины.

Тампонаду матки относят ко второй линии лечения ПРК, резистентного к консервативным методам [12–14]. География применения БТ сейчас очень широка [13, 15, 16]. Интересны данные проспективного исследования, которое проводили в течение 10 лет в двух итальянских больницах (с декабря 2002 г. по июль 2012 г.). Применяли внутриматочный катетер Rusch, используемый в урологической практике. У 52 родильниц с ПРК использовали катетер Rusch при атонии матки (59,6%), предлежании плаценты (21,2%), вращении плаценты (9,6%), вращении предлежащей плаценты (9,6%). Эффективность тампонады оценивали по отсутствию необходимости перехода к хирургическому гемостазу. Успех метода в остановке нетравматического ПРК был зафиксирован в 75% наблюдений [17].

В литературе встречаются примеры использования урологического катетера Фолея (Foley) для внутриматочной тампонады. Катетер Фолея для предотвращения кровотечения из нижнего сегмента матки при операции кесарева сечения и предлежании плаценты был применен акушерами из Турции. Интраоперационный гемостаз был достигнут у всех женщин, у которых оказались неэффективными другие консервативные методы. Авторы считают, что тампонада катетером Фолея может рассматриваться в качестве метода остановки нижнесегментного маточного кровотечения при кесаревом сечении [18].

Исследователи из КНР предложили при использовании катетеров Фолея для внутриматочной тампонады дополнительно накладывать временный шов на шейку матки, предотвращающий их выпадение. Используя после вагинальных родов в качестве средств тампонады матки несколько катетеров Фолея, заполненных 60–80 мл раствора каждый, с учетом дилатации шейки матки и предотвращения экспульсии катетеров китайские клиницисты накладывали двусторонний стягивающий шов на шейку. Применив методику у 9 женщин, авторы убедились, что временный шов позволил предотвратить экспульсию катетеров на время тампонады и выполнить гемостатическую функцию в 100% наблюдений [19].

Ввиду недоступности (отсутствия) радиологических методов остановки кровотечения (эмболизация маточных артерий) французские акушеры проводили внутриматочную тампонаду зондом Линтона — Нахласа (Linton — Nachlas) у 25 пациенток с гипотоническим ПРК с эффективностью 96%, только у 4% потребовались дополнительные терапевтические меры, однако хирургических вмешательств удалось избежать в 100% наблюдений [20].

Зонд Sengstaken — Blakemore, применяемый в хирургической практике при угрожающем жизни кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, японские клиницисты использовали во время кесарева сечения у женщин с предлежанием и подозрением на приращение плаценты. В исследовании 2007–2009 гг. включили 37 пациенток. У 33 (89,2%) из них эффект от применения расценен как положительный, у 4 (10,8%) выполнена гистерэктомия, к которой привели признаки приращения плаценты. Несмотря на средний объем кровопотери во время операции 2030 ± 860 мл при успешном использовании зонда Sengstaken — Blakemore, не понадобились дополнительные хирургические меры и не возникли серьезные послеоперационные осложнения. Авторы отмечают простоту в использовании и малую инвазивность метода, а учитывая его низкую стоимость, считают, что он

должен рассматриваться в качестве одного из первых вариантов лечения акушерского кровотечения во всех учреждениях родовспоможения [21].

При изучении зарубежной литературы обращает на себя внимание отсутствие единого взгляда на вопрос выбора баллона для внутриматочной тампонады. Вероятнее всего, это связано с уровнем развития медицины и государства в целом, экономических возможностей и предпочтений лечебных учреждений той или иной страны. Публикации, касающиеся развивающихся стран, содержат информацию о применении презерватива, соединенного катетером со шприцем, в качестве средства внутриматочной тампонады [16, 22].

В отдаленной сельской местности Южного Судана в борьбе с послеродовым кровотечением применена подобная тампонада матки в 13 наблюдениях. В результате у 12 женщин удалось остановить кровотечение даже в тяжелых случаях [22].

В литературе есть описание двух наблюдений успешного использования презерватива в качестве импровизированного самодельного внутриматочного баллона в Шри-Ланке [23]. В интервью врачей из Кении и Сенегала, применивших БТ матки устройством из презерватива Every Second Matters (ESM-UBT), говорится о высокой эффективности метода, оберегающего родильницу от экстренной гистерэктомии [16].

Авторы из Индии, публикуя результаты своих клинических наблюдений применения презерватива в качестве средства тампонады матки, отмечают эффективность до 94% среди пациенток с нетравматическим ПРК [24].

Подводя итог, следует признать, что мнения специалистов сходятся в том, что презервативы легкодоступны, просты в использовании и могут быть применены при лечении нетравматических ПРК, особенно в условиях ограниченных медицинских ресурсов [24]. Данное мнение подтверждает и англоязычный систематический обзор 2013 г., включающий 13 исследований и 99 публикаций из таких источников, как Medline, Cochrane Reference Libraries, CINAHL Embase и POPLINE. В обзор вошла 241 женщина, в качестве терапии ПРК в условиях ограниченных медицинских ресурсов применяли БТ матки: баллоном Бакри ($n = 27$), презервативом ($n = 193$), катетером Фолея ($n = 5$), зондом Sengstaken — Blakemore ($n = 1$), не указан вид баллона ($n = 15$). Учитывая эффективность тампонады матки у 234 (97,1%) участниц, независимо от типа баллона, данный метод можно считать необходимым в лечении ПРК в условиях ограниченных ресурсов [25].

Наиболее часто используемый вид специализированного баллона для внутриматочной тампонады в мире — внутриматочный баллон Бакри. В качестве профилактического и лечебного средства баллон применяют как при вагинальных родах, так и во время кесарева сечения. М. Grönvall и соавт. отмечают, что тампонада баллоном Бакри не исключает осуществление других лечебных процедур, если это необходимо. В случаях, когда попытка тампонады не удалась, она может обеспечить дополнительный запас времени для подготовки к другим лечебным мероприятиям или для транспортировки из местной больницы в более крупное учреждение [15, 26].

Сравнивая внутриматочную тампонаду и поэтапный хирургический гемостаз (компрессионный шов В-Лунча и перевязка маточных артерий), китайские врачи из разных уголков КНР не увидели существенного различия в объеме итоговой кровопотери, частоте гемотрансфузии и общей эффективности метода. Клиницисты пришли к выводу, что внутриматочная тампонада — наименее инвазивный и наиболее доступный метод остановки кровотечения, который должен

быть принят в качестве метода выбора перед началом второй линии терапии при неэффективности первой [27].

Оригинальное исследование провели турецкие ученые в период с апреля 2010 г. по апрель 2013 г. В него вошли данные всех рожениц одного из научно-исследовательских госпиталей страны, перенесших компрессионные швы, перевязку маточных артерий, маточную тампонаду баллоном Бакри при атонических маточных кровотечениях. Общая эффективность внутриматочной БТ составила 70%, а поэтапного хирургического гемостаза (компрессионного шва и перевязки маточных артерий) — 72,7%. Турецкие авторы пришли к выводу, что сочетание этих двух методик увеличивает действенность лечения и является многообещающим [28].

Изучая вопрос тампонады матки, мы встретили термин «маточный сэндвич», которым W. Yoong и соавт. характеризуют технику наложения компрессионного маточного шва в сочетании с тампонадой полости матки родильниц после неудачной остановки кровотечения консервативными способами. Следует отметить, что компрессионный шов накладывался В-Lynch или в модификации Хеймана. «Маточный сэндвич» применяли как после вагинальных родов, так и при кесаревом сечении. Авторы описывают данную комбинированную хирургическую технику как простую и быструю, она может быть использована для лечения гипотонического ПРК, особенно в сочетании с предлежанием плаценты [29].

Специалисты Германии применяют тампонаду баллоном Бакри и как самостоятельный метод, и в сочетании с компрессионным маточным швом В-Lynch [30]. Проследив судьбу родильниц, перенесших кровопотерю и тампонаду матки баллоном Бакри, большинство зарубежных исследователей не отметили развитие каких-либо близких и отдаленных осложнений, негативное влияние на фертильную функцию в будущем [13, 28, 29, 31–33]. Акушеры-гинекологи Испании, Финляндии, Китая, Франции и других стран едины во мнении, что БТ является простым и эффективным консервативным методом остановки ПРК, снижающим необходимость в более агрессивных (инвазивных) хирургических процедурах [15, 26, 29, 31, 34]. Эффективность тампонады матки баллоном Бакри, по данным авторов разных стран, колеблется от 60% до 93,6% [13, 21, 26, 31, 33–37].

В России баллон Бакри в акушерской практике практически не используется. Однако для остановки маточного кровотечения методика БТ матки различными устройствами в последнее десятилетие внедрена в отечественную акушерскую практику. Заслуженный врач РФ Я. Г. Жуковский в своих публикациях, посвященных вопросам акушерских кровотечений и БТ, подробно описывает авторскую методику «управляемой баллонной тампонады матки» (УБТ) (баллон «Оптимисс» производства ООО «Гинамед», Москва). Уникальность ее заключается в строении самого баллонного катетера по принципу открытого контура, функционирующего по закону сообщающихся сосудов, что в корне отличает его от широко известного баллона Бакри, устроенного по принципу закрытого контура [8].

Отечественная научная литература не демонстрирует широкий опыт применения УБТ матки. В основном российские печатные работы посвящены опыту использования ее в крупных медицинских учреждениях некоторых регионов РФ, по большей части в перинатальных центрах [5, 38–40].

Включение УБТ матки в протокол остановки ПРК в Сургутском клиническом Перинатальном центре в 2008 г. позволило снизить частоту случаев перехода к хирургическим вариантам гемостаза, перевязок внутренних подвздошных

артерий и гистерэктомии, вдвое уменьшить число гемотрансфузий [3, 10, 11].

Опыт эффективного использования УБТ матки для лечения и профилактики ПРК, активное применение метода с 2009 г. в областном перинатальном центре г. Тюмени после вагинальных родов и превентивно во время кесарева сечения нашел отражение в публикациях и докладах на российских и международных научно-практических конференциях [8, 11, 39, 41–43].

Н. А. Жаркин и соавт. (2010) опубликовали результаты внедрения в 2009 г. УБТ послеродовой матки во всех родовспомогательных учреждениях г. Волгограда [4]. Проанализировав 25 случаев применения баллона, 23 из которых — после родов через естественные родовые пути, авторы показали, что действенность УБТ матки при отсутствии эффекта консервативных методов составила 96%. Только в одном (4%) наблюдении объем помощи был расширен до хирургической остановки кровотечения — гистерэктомии, поводом к которой послужило истинное приращение плаценты [4].

Областной перинатальный центр г. Екатеринбург, специализирующийся на концентрации в своих стенах пациенток с высоким перинатальным риском, в 2012 г. разработал и внедрил протокол ведения беременности у женщин с угрозой развития кровотечения, в том числе с предлежанием плаценты. Своим практическим опытом клиницисты поделились в рамках III Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: Здоровье женщины — здоровье нации» в Казани в 2013 г. [44]. По мнению авторов, внедренная в практику УБТ матки хорошо зарекомендовала себя в сложных клинических ситуациях и является обязательной при родоразрешении женщин с предлежанием плаценты. Исследователи отмечают, что УБТ матки не требует специальной подготовки и навыков хирурга, доступна для молодых специалистов, проста в техническом исполнении и может активно использоваться в акушерской практике [44].

В. Б. Цхай (2013) на XIV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» в Москве доложил о результатах собственного опыта применения БТ Жуковского [11] при кесаревом сечении и сопутствующей миомэктомии. В его исследование были включены 22 пациентки высокого риска акушерского кровотечения (с диаметром доминантного миоматозного узла более 8 см и наличием интрамурального компонента). Автор высоко оценил эффективность БТ Жуковского с точки зрения профилактики ожидаемой массивной интраоперационной кровопотери, уменьшения необходимости гемотрансфузии.

О высокой эффективности УБТ во время кесарева сечения говорит опыт ее применения в Московском областном перинатальном центре. Проанализировав 58 наблюдений за 2010–2013 гг., Л. В. Седая и соавт. показали, что внедрение метода в повседневную практику позволило сократить долю массивных кровопотерь в 3,6 раза (с 13,6% до 3,8%), гемотрансфузий — в 2,7 раза (с 42,6% до 15,5%), в 4 раза снизить количество гистерэктомий (с 10,8% до 2,7%) [45]. Кроме того, уменьшение риска осложнений, в том числе гнойно-септических, позволяет уменьшить и количество койко-дней родильниц в акушерском стационаре [40, 45].

С. В. Баринев и соавт. (2015) у выделенных в группу риска по развитию акушерского кровотечения рожениц интраоперационно применяли комбинированную тактику, включавшую перевязку нисходящей ветви маточной артерии и наложение гемостатического наружно-маточного надплацентарного сборочного шва, внутриматочную БТ

и коррекцию нарушений коагуляционного звена с помощью тромбозластографии. Проанализировав 65 клинических наблюдений, авторы заключили, что среди акушерских кровотечений преобладают нижнесеgmentные (60,64%), обусловленные аномальным расположением или прикреплением плаценты. Клиницисты пришли к выводу, что вышеописанный комбинированный лечебно-диагностический комплекс при кесаревом сечении у беременных группы риска позволяет снизить объем кровопотери в 1,5 раза и уменьшить число гистерэктомий в 5 раз [46].

Практикующие врачи родильного дома № 9 Санкт-Петербурга, проведя анализ ведения 27 родильниц (22 в послеродовом периоде, 5 при операции кесарева сечения) с гипотоническим ПРК, установили, что УБТ позволяет избежать перевязки магистральных сосудов матки, наложения компрессионных швов и гистерэктомии в 100% наблюдений. В целом, при использовании БТ матки объем кровопотери был на 25% меньше в сравнении с таковым у женщин, у которых УБТ в аналогичных случаях гипотонических кровотечений не применяли [2]. Авторы описали также случаи проведения УБТ у родильницы со спонтанным выворотом матки в послеродовом периоде в первых родах. В связи с риском повторения данного осложнения во вторых родах родильнице сразу после выделения последа произведена профилактическая УБТ матки. Это позволило ограничиться физиологической кровопотерей и избежать массивной акушерской кровопотери [2].

Результаты успешной БТ матки показаны в диссертационной работе А. С. Оленева (2009), где описана ее эффективность в терапии гипотонических маточных кровотечений в качестве конечного метода консервативного этапа лечения [47].

Большинство зарубежных и российских авторов, изучавших проблему акушерских кровотечений, едины во мнении, что остановка кровотечения на этапе патологической кровопотери препятствует развитию массивной кровопотери,

устраняет необходимость использования хирургических методов остановки кровотечения и способствует сохранению репродуктивного здоровья [48]. Внутриматочный баллон — универсальное механическое средство остановки кровотечения во время кесарева сечения и после вагинальных родов [2–5, 8, 11, 44, 46]. Главными его особенностями являются малая инвазивность, простота использования, безопасность для родильницы [8, 11, 47]. УБТ матки не противоречит принятому в РФ протоколу оказания помощи при ПРК, позволяет выиграть время и ограничить кровопотерю в случаях перехода к хирургическому гемостазу [8, 11, 47]. Так как метод немедикаментозный и нехирургический, противопоказания к его применению практически отсутствуют, что делает его поистине уникальным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующий опыт доказывает высокую клиническую эффективность баллонной тампонады (БТ) матки как консервативного метода остановки кровотечения, позволяющего избежать хирургического этапа [2–5, 8, 11, 44, 46]. Клиницисты и исследователи, рассматривающие управляемую БТ (УБТ) матки как часть протокола оказания помощи при послеродовом кровотечении (ПРК), сходятся в едином мнении: метод не требует специальных навыков медицинского персонала и может быть использован в учреждениях родовспоможения любого уровня [3, 5, 6, 9, 39, 42, 45, 49].

Не вызывает сомнения тот факт, что практикующему врачу целесообразно осваивать новые технологии, отличающиеся малой инвазивностью, простотой и быстротой применения, а главное, доступностью в любом лечебном учреждении. Очевидно, что БТ матки как нехирургический метод остановки ПРК должна более активно и смело применяться в ежедневной акушерской практике. Целесообразно использовать УБТ матки при пограничном объеме кровопотери, не допуская при этом развития массивной кровопотери и связанных с ней драматических последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е., Костин И. Н., Добрецова Т. А. Материнская смертность в мире снизилась на 45%. *StatusPraesens*. 2014; 1(18): 11–9. [Radzinskii V. E., Kostin I. N., Dobretsova T. A. *Materninskaya smertnost' v mire snizilas' na 45%*. *StatusPraesens*. 2014; 1(18): 11–9. (in Russian)]
2. Атласов В. О., Куликова Н. А., Долгов Г. В., Ярославский В. К., Остроменский В. В. Опыт применения управляемой баллонной тампонады матки при гипотонических послеродовых кровотечениях. *Вест. Российской военно-медицинской академии*. 2012; 4(40): 33–5. [Atlasov V. O., Kulikova N. A., Dolgov G. V., Yaroslavskii V. K., Ostromenskii V. V. *Opyt primeneniya upravlyaemoy ballonnoi tamponady matki pri gipotonicheskikh poslerodovykh krvotecheniyakh*. *Vest. Rossiiskoi voenno-meditsinskoj akademii*. 2012; 4(40): 33–5. (in Russian)]
3. Белоцерковцева Л. Д., Иванников С. Е., Куличева И. И., Мусиюк Л. М. Управляемая баллонная тампонада матки при послеродовых кровотечениях. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011; 10(5): 36–41. [Belotserkovtseva L. D., Ivannikov S. E., Klicheva I. I., Musiyuk L. M. *Upravlyayemaya ballonnaya tamponada matki pri poslerodovykh krvotecheniyakh*. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2011; 10(5): 36–41. (in Russian)]
4. Жаркин Н. А., Веровская Т. А., Воронаева Т. М. Эффективность баллонной тампонады при акушерских кровотечениях. Многоцентровое исследование. *Мед. алфавит*. 2010; 3(13): 37–8. [Zharkin N. A., Verovskaya T. A., Voronayeva T. M. *Effektivnost' ballonnoi tamponady pri akusherskikh krvotecheniyakh*. *Mnogotsentrovoye issledovanie*. *Med. alfavit*. 2010; 3(13): 37–8. (in Russian)]
5. Идрисова Х. С., Курбанова Д. Ф. Применение баллонной тампонады в акушерской практике. В кн. *Материалы XIX Между-*

- народной научной конференции «Онкология — XXI век» V Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии XIX Международной научной конференции «Здоровье нации — XXI век»*. Пермь; 2015: 167–72. [Idrisova Kh. S., Kurbanova D. F. *Primenenie ballonnoi tamponady v akusherskoj praktike*. V kn. *Materialy XIX Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii "Onkologiya — XXI vek" V Italo-rossiiskoi nauchnoi konferentsii po onkologii i endokrinnoy khirurgii XIX Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii "Zdorov'e natsii — XXI vek"*. Perm'; 2015: 167–72. (in Russian)]
6. Лакатosh В. П., Никитина Ю. А., Горобец Е. И., Ус И. В., Васулишина В. Р. Клинический опыт применения баллонной тампонады матки при гипотонических маточных кровотечениях во время кесарева сечения. *Здоровье женщины*. 2013; 7(83): 58. [Lakatosh V. P., Nikitina Yu. A., Gorobets E. I., Us I. V., Vasilishina V. R. *Klinicheskii opyt primeneniya ballonnoi tamponady matki pri gipotonicheskikh matochnykh krvotecheniyakh vo vremya kesareva secheniya*. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013; 7(83): 58. (in Russian)]
 7. Радзинский В. Е. *Акушерская агрессия*. М.: Издательство StatusPraesens; 2011. 688 с. [Radzinskii V. E. *Akusherskaya aggressiya*. М.: Izdatel'stvo StatusPraesens; 2011. 688 s. (in Russian)]
 8. Жуковский Я. Г., Кукарская И. И. Управление риском: режим тотального контроля. Баллонная тампонада Жуковского и новая акушерская практика. *StatusPraesens*. 2013; 3(14): 2–8. [Zhukovskii Ya. G., Kukarskaya I. I. *Upravlenie riskom: rezhim total'nogo kontrolya*. *Ballonnaya tamponada Zhukovskogo i novaya akusherskaya praktika*. *StatusPraesens*. 2013; 3(14): 2–8. (in Russian)]

9. Субханкулова А. Ф., Фаткуллин И. Ф. Акушерские кровотечения: клинический протокол в помощь практическому врачу. Ульяновский мед.-биол. журн. 2016; 2: 112–6. [Subkhankulova A. F., Fatkullin I. F. Akusherskie krvotecheniya: klinicheskii protokol v pomoshch' prakticheskomu vrachu. Ul'yanovskii med.-biol. zhurn. 2016; 2: 112–6. (in Russian)]
10. Киличева И. И. Методы ранней профилактики массивной акушерской кровопотери в условиях перинатального центра. Пост-релиз и материалы окружной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». Вестн. СурГУ. Медицина. 2013; 4(18): 52. [Kilicheva I. I. Metody rannei profilaktiki massivnoi akusherskoi krvopoteri v usloviyakh perinatal'nogo tsentra. Post-reliz i materialy okruzhnoy nauchno-prakticheskoi konferentsii "Aktual'nye voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii". Vestn. SurGU. Meditsina. 2013; 4(18): 52. (in Russian)]
11. Жуковский Я. Г. Баллонная тампонада Жуковского в профилактике и лечении послеродовых кровотечений. Эффект. фармакотерапия. 2014; 1(11): 54–66. [Zhukovskii Ya. G. Ballonnaya tamponada Zhukovskogo v profilaktike i lechenii poslerodovykh krvotechenii. Effekt. farmakoterapiya. 2014; 1(11): 54–66. (in Russian)]
12. Cengiz H., Dagdeviren H., Kaya C., Yildiz S., Ekin M. Successful management of a second-trimester post-abortion hemorrhage with the Bakri balloon tamponade. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2015; 42(2): 246–7.
13. Ortega-Castillo V. M., Espino y Sosa S., Herrerías-Canedo T. Obstetric hemorrhage control Bakri balloon. Ginecol. Obstet. Mex. 2013; 81(8): 435–9.
14. Patacchiola F., D'Alfonso A., Di Fonso A., Di Febbo G., Kaliakoudas D., Carta G. Intrauterine balloon tamponade as management of postpartum haemorrhage and prevention of haemorrhage related to low-lying placenta. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2012; 39(4): 498–9.
15. Natarajan A., Kamara J., Ahn R., Nelson B. D., Eckardt M. J., Williams A. M. et al. Provider experience of uterine balloon tamponade for the management of postpartum hemorrhage in Sierra Leone. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2016; 134(1): 83–6.
16. Pendleton A. A., Natarajan A., Ahn R., Nelson B. D. et al. A qualitative assessment of the impact of a uterine balloon tamponade package on decisions regarding the role of emergency hysterectomy in women with uncontrolled postpartum haemorrhage in Kenya and Senegal. BMJ Open. 2016. <http://bmjopen.bmj.com/content/6/1/e010083.long> (дата обращения — 28.08.2017).
17. Ferrazzani S., Iadarola R., Perelli A., Botta A., Moresi S., Salvi S. et al. Use of an intrauterine inflated catheter balloon in massive post-partum hemorrhage: a series of 52 cases. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2014; 40(6): 1603–10.
18. Albayrak M., Ozdemir I., Koc O., Demiraran Y. Post-partum haemorrhage from the lower uterine segment secondary to placenta praevia/accreta: successful conservative management with Foley balloon tamponade. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2011; 51(4): 377380.
19. Qiao X. M., Bai L., Li H., Zhu F. Vaginal bilateral cervical lips suture in combination with intrauterine Foley catheter to arrest postpartum hemorrhage. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2015; 42(2): 191–4.
20. Florian A., Carles G., Dallah F., Ibrahim N., Alassas N., Duvivier C. Value of the Linton — Nachlas balloon for the management of post-partum hemorrhage: a series of 25 cases. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2013; 42(5): 493–8.
21. Ishii T., Sawada K., Koyama S., Isobe A., Wakabayashi A., Takiuchi T. et al. Balloon tamponade during cesarean section is useful for severe post-partum hemorrhage due to placenta previa. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2012; 38(1): 102–7.
22. Nelson B. D., Stoklosa H., Ahn R., Eckardt M. J., Walton E. K., Burke T. F. Use of uterine balloon tamponade for control of postpartum hemorrhage by community-based health providers in South Sudan. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2013; 122(1): 27–32.
23. Rishard M. R., Galgotuwa G. V., Gunawardane K. Improvised condom catheter with a draining channel for management of atonic postpartum haemorrhage. Ceylon Med. J. 2013; 58(3): 124–5.
24. Rathore A. M., Gupta S., Manaktala U., Gupta S., Dubey C., Khan M. Uterine tamponade using condom catheter balloon in the management of non-traumatic postpartum hemorrhage. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2012; 38(9): 1162–7.
25. Tindell K., Garfinkel R., Abu-Haydar E., Ahn R., Burke T. F., Conn K. et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage in resource-poor settings: a systematic review. BJOG. 2013; 120(1): 5–14.
26. Grönvall M., Tikkanen M., Tallberg E., Paavonen J., Stefanovic V. Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2013; 92(4): 433–8.
27. Yan J. Y., Zhou Z. M., Xu X., Huang X. Y., Xu R. L., Lin S. H. Risk factors and surgical interventions associated with primary postpartum haemorrhage unresponsive to first-line therapies. J. Obstet. Gynaecol. 2014; 34(7): 588–92.
28. Cekmez Y., Ozkaya E., Öcal F. D., Küçüközkan T. Experience with different techniques for the management of postpartum hemorrhage due to uterine atony: compressionsutures, artery ligation and Bakri balloon. Irish J. Med. Sci. 2015; 184(2): 399–402.
29. Yoong W., Ridout A., Memtsa M., Stavroulis A., Aref-Adib M., Ramsay-Marcelle Z. et al. Application of uterine compression suture in association with intrauterine balloon tamponade ('uterine sandwich') for postpartum hemorrhage. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2012; 91(1): 147–151.
30. Diemert A., Ortmeyer G., Hollwitz B., Lotz M., Somville T., Glosemeyer P. et al. The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206(1): 65.e1–e4.
31. Gao Y., Wang Z., Zhang J., Wang D., Yin B., Zhu B. et al. Efficacy and safety of intrauterine Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a multicenter analysis of 109 cases. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2014; 49(9): 670–5.
32. Georgiou C. Menses, fertility and pregnancy following the use of balloon tamponade technology in the management of postpartum haemorrhage. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2014; 54(3): 287–90.
33. Martin E., Legendre G., Bouet P. E., Cheve M. T., Multon O., Sentilhes L. Maternal outcomes after uterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2015; 94(4): 399–404.
34. Aibar L., Aguilar M. T., Puertas A., Valverde M. Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2013; 92(4): 465–7.
35. Alkış İ., Karaman E., Han A., Ark H. C., Büyükkaya B. The fertility sparing management of postpartum hemorrhage: A series of 47 cases of Bakri balloon tamponade. Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2011; 54(3): 232–5.
36. Kaya B., Tuten A., Daglar K., Misirlioglu M., Polat M., Yildirim Y. et al. Balloon tamponade for the management of postpartum uterine hemorrhage. J. Perinat. Med. 2014; 42(6): 745–53.
37. Nagai S., Kobayashi H., Nagata T., Hiwataishi S., Kawamura T., Yokomine D. et al. Clinical usefulness of Bakri balloon tamponade in the treatment of massive postpartum uterine hemorrhage. Kurume Med. J. 2016; 62(1–2): 17–21.
38. Крамарский В. А., Ежова И. В., Сверкунова Н. Л., Дудакова В. Н. Особенности интенсивной органосохраняющей терапии при выраженных послеродовых кровотечениях. Acta Biomedica Scientifica. 2016; 1(3): 11–4. [Kramarskii V. A., Ezhova I. V., Sverkunova N. L., Dudakova V. N. Osobennosti intensivnoi organosokhranyayushchei terapii pri vyrazhennykh poslerodovykh krvotechenyakh. Acta Biomedica Scientifica. 2016; 1(3): 11–4. (in Russian)]
39. Кукарская И. И. Управляемая баллонная тампонада матки при операции кесарева сечения как метод профилактики острой массивной кровопотери. Акушерство и гинекология. 2012; 7: 80–3. [Kukarskaya I. I. Upravlyayemaya ballonnaya tamponada матки pri operatsii kesareva secheniya kak metod profilaktiki ostroi massivnoi krvopoteri. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 7: 80–3. (in Russian)]
40. Серова О. Ф., Седая Л. В., Шутикова Н. В., Чернигова И. В., Климов С. В. Применение управляемой баллонной тампонады в комплексе лечения кровотечений во время операций кесарева сечения. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016; 15(1): 25–9. [Serova O. F., Sedaya L. V., Shutikova N. V.,

- Chernigova I. V., Klimov S. V. *Primenenie upravlyaemoi ballonnoi tamponady v komplekse lecheniya krvotochenii vo vremya operatsii kesareva secheniya. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2016; 15(1): 25–9. (in Russian)]
41. Кукарская И. И., Швечкова М. В., Попкова Т. В., Беева Е. А., Максуюкова Е. Н. Анализ критических состояний в акушерско-реанимационной практике областного перинатального центра в 2011 году. *Мед. наука и образование Урала.* 2012; 13(3-2): 16–9. [Kukarskaya I. I., Shvechkova M. V., Popkova T. V., Beeva E. A., Maksyukova E. N. Analiz kriticheskikh sostoyanii v akushersko-reanimatsionnoi praktike oblastnogo perinatal'nogo tsentra v 2011 godu. *Med. nauka i obrazovanie Urala.* 2012; 13(3-2): 16–9. (in Russian)]
 42. Кукарская И. И., Попкова Т. В., Беева Е. А. Управляемая баллонная тампонада матки — эффективный и экономически выгодный метод борьбы с кровотечением. *Мед. наука и образование Урала.* 2012; 13(3-2): 89–90. [Kukarskaya I. I., Popkova T. V., Beeva E. A. Upravlyаемaya ballonnaya tamponada матки — effektivnyi i ekonomicheski vygodnyi metod bor'by s krvotocheniem. *Med. nauka i obrazovanie Urala.* 2012; 13(3-2): 89–90. (in Russian)]
 43. Кукарская И. И., Попкова Т. В., Беева Е. А. Управляемая баллонная тампонада матки — эффективный и экономически выгодный метод борьбы с кровотечением. *Мед. наука и образование Урала.* 2012; 13(3-2): 89–90. [Kukarskaya I. I., Popkova T. V., Beeva E. A. Upravlyаемaya ballonnaya tamponada матки — effektivnyi i ekonomicheski vygodnyi metod bor'by s krvotocheniem. *Med. nauka i obrazovanie Urala.* 2012; 13(3-2): 89–90. (in Russian)]
 44. Беломестнов С. Р., Жилин А. В., Попкова Т. В. Концепция упреждения при абдоминальном родоразрешении. Эффект. фармакотерапия; 2013; 4(36): 78–84. [Belomestnov S. R., Zhilin A. V., Popkova T. V. Kontseptsiya uprezhdeniya pri abdominal'nom rodorazreshenii. *Effekt. farmakoterapiya;* 2013; 4(36): 78–84. (in Russian)]
 45. Седая Л. В., Серова О. Ф., Шутикова Н. В., Климов С. В., Подольян О. Ф. Опыт применения управляемой баллонной тампонады при кровотечениях во время операций кесарева сечения. Эффект. фармакотерапия. 2014; 38: 14–7. [Seday L. V., Serova O. F., Shutikova N. V., Klimov S. V., Podolyan O. F. Opyt primeneniya upravlyaemoi ballonnoi tamponady pri krvotocheniyakh vo vremya operatsii kesareva secheniya. *Effekt. farmakoterapiya.* 2014; 38: 14–7. (in Russian)]
 46. Баринов С. В., Жуковский Я. Г., Долгих В. Т., Медяникова И. В., Рогова Е. В., Раздобедина И. Н. и др. Комбинированное лечение послеродовых кровотечений при кесаревом сечении с применением управляемой баллонной тампонады. *Акушерство и гинекология.* 2015; 1: 32–7. [Barinov S. V., Zhukovskii Ya. G., Dolgikh V. T., Medyannikova I. V., Rogova E. V., Razdobedina I. N. i dr. Kombinirovannoe lechenie poslerodovykh krvotochenii pri kesarevom sechenii s primeneniem upravlyaemoi ballonnoi tamponady. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 1: 32–7. (in Russian)]
 47. Оленев А. С. Баллонная тампонада матки как метод лечения гипотонических акушерских кровотечений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009: 94 с. [Olenev A. S. Ballonnaya tamponada матки kak metod lecheniya gipotonicheskikh akusherskikh krvotochenii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. М.; 2009: 94 с. (in Russian)]
 48. Стрижаков А. Н., Белоцерковцева Л. Д., Игнатко И. В., Киличева И. И. Лечение и профилактика послеродовых кровотечений при высоком риске их развития. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2015; 14(2): 33–43. [Strizhakov A. N., Belotserkovtseva L. D., Ignatko I. V., Kilicheva I. I. Lechenie i profilaktika poslerodovykh krvotochenii pri vysokom riske ikh razvitiya. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2015; 14(2): 33–43. (in Russian)]
 49. Ломова Н. А., Кан Н. Е., Тютюнник В. Л., Баев О. Р. Баллонная тампонада в протоколе лечения послеродового кровотечения. *Практика.* 2015; 1(1): 10–1. [Lomova N. A., Kan N. E., Tyutyunnik V. L., Baev O. R. Ballonnaya tamponada v protokole lecheniya poslerodovogo krvotocheniya. *Praktika.* 2015; 1(1): 10–1. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Легалова Т. В., Кукарская И. И. Современный подход к консервативному лечению послеродовых гипотонических кровотечений методом баллонной тампонады матки // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 52–57.

Citation format for this article:

Legalova T. V., Kukarskaya I. I. The Current Approach to Conservative Treatment of Hypotonic Postpartum Hemorrhage Using Intrauterine Balloon Tamponade. *Doctor.Ru.* 2017; 9(138): 52–57.



Нутриционная поддержка, течение беременности и врожденные пороки сердца у новорожденных

Т. Е. Белокриницкая¹, Н. И. Фролова¹, О. В. Туранова¹, О. А. Ли², Е. А. Гаряшина², Е. И. Дмитриева²,
А. Ш. Карасева², О. А. Старицына²

¹ Читинская государственная медицинская академия

² Забайкальский краевой перинатальный центр, г. Чита

Цель исследования: оценить влияние нутриционной поддержки в периконцепционном и гестационном периодах на частоту развития акушерских и перинатальных осложнений у здоровых женщин репродуктивного возраста с одноплодной беременностью.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ акушерских и перинатальных осложнений у 150 соматически здоровых женщин оптимального репродуктивного возраста (от 20 до 35 лет) с одноплодной беременностью, не имеющих вредных привычек, отягченного личного и семейного анамнеза, в том числе по врожденным порокам плода. Пациентки были разделены на две равные группы. В 1-ю вошли 75 женщин, не получавших нутриционную поддержку при беременности; 2-ю группу составили 75 пациенток, принимавших в прекоцепционном и гестационном периоде фолаты — 200 мкг фолиевой кислоты и 200 мкг метафолина в составе витаминно-минерального комплекса (ВМК), содержащего также другие витамины и микроэлементы, а со второго триместра гестации — дополнительно докозагексаеновую кислоту в дозе 200 мг. Характер питания определяли с помощью анкет модифицированного опросника, предложенного О. Я. Лещенко (2012).

Достоверность межгрупповых различий оценивали по критериям Стьюдента и χ^2 . Различия считали достоверными при $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Силу связи между изучаемым воздействием и частотой акушерских и перинатальных осложнений определяли по величине отношения шансов.

Результаты. Выявлено, что большинство женщин 1-й и 2-й групп имели алиментарный дефицит фолатов — 89,3% и 88,0% соответственно ($p > 0,05$). Показано, что прием ВМК с метафолином в ранние сроки беременности, со второго триместра в сочетании с докозагексаеновой кислотой снижает в 5,3 раза частоту задержки роста плода (21,3% vs 4,0%; $p = 0,03$), в 3,7 раза — врожденных пороков сердца (ВПС) плода (84,0% vs 22,7%, $p = 0,001$), в 2,7 раза — преждевременных родов (25,3% vs 9,3%; $p = 0,018$). Задержка роста плода 3-й степени, угрожающий и начавшийся поздние самопроизвольные выкидыши осложнили беременность только у пациенток, не получавших ВМК (5,3% и 2,7%, соответственно), и не были зарегистрированы во 2-й группе.

У детей от матерей, не получавших нутриционную поддержку, шанс развития ВПС — 7,9 (95%-ный доверительный интервал: 7,88–40,70). У них в 7,1 раза чаще (9,3% vs 1,3%) были выявлены сочетанные ВПС и в 3,5 раза чаще — дефекты межжелудочковой перегородки (61,3% vs 17,3%, $p = 0,001$). Только среди них зарегистрированы стеноз легочной артерии (4,0%), трехстворчатый аортальный клапан (2,6%), аортальный стеноз (1,3%), аневризма межпредсердной перегородки (1,3%). Нежелательных реакций при применении указанного ВМК не отмечено.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности нутриционной поддержки в период прекоцепции и беременности, что обусловлено алиментарным дефицитом нутриентов даже у здоровых женщин репродуктивного возраста. Прием ВМК с активной формой фолиевой кислоты (метафолином) в ранние сроки беременности, а со второго триместра в сочетании с докозагексаеновой полиненасыщенной жирной кислотой значительно снижает частоту акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: нутриционная поддержка, фолаты, метафолин, докозагексаеновая кислота, осложнения беременности, врожденные пороки сердца.

Nutritional Support, Pregnancy, and Congenital Heart Defects in Newborns

T. E. Belokrinitskaya¹, N. I. Frolova¹, O. V. Turanova¹, O. A. Li², E. A. Garyashina², E. I. Dmitrieva²,
A. Sh. Karaseva², O. A. Staritsyna²

¹ Chita State Medical Academy

² Transbaikal Territorial Perinatal Center, Chita

Study Objective: To assess the effects of nutritional support in the preconception period and during pregnancy on the rate of obstetrical and perinatal complications in healthy women of reproductive age with singleton pregnancies.

Study Design: This was a retrospective study.

Materials and Methods: Retrospective analysis was done of obstetrical and perinatal complications in 150 physically healthy women of optimal reproductive age (20 to 35) with singleton pregnancies, who did not engage in risky behaviors and had no pertinent personal or family medical history, including no history of congenital fetal anomalies. The patients were divided into two equal groups. Group I included 75 women who had not received nutritional support during pregnancy. Group II was made up of 75 patients who had received, in the preconception period and during pregnancy, a combination vitamin-mineral supplement, containing 200 μ g of folic acid, 200 μ g of metafolin, and other vitamins and microelements, as well as, starting with the second trimester, 200 mg of docosahexaenoic acid (DHA). Nutrition patterns were assessed using a modified questionnaire developed by O. Ya. Leshchenko (2012).

The statistical significance of differences between the groups in the study was analyzed using the Student t-test and the χ^2 test. Parameter differences were considered statistically significant at $\chi^2 > 3.84$ and $p \leq 0.05$. The intensity of the correlation between the intervention under study and the rate of obstetrical and perinatal complications was assessed using the odds ratio.

Study Results: The study showed that the majority of women in both Groups I and II had dietary folate deficiency (89.3% and 88.0%, respectively; $p > 0.05$). Intake of the combination vitamin-mineral supplement containing metafolin, during early pregnancy, coupled with

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: tanbell24@mail.ru
(Окончание на с. 59.)



DHA starting with the second trimester, was shown to reduce the frequency of the following complications: intrauterine growth restriction by a factor of 5.3 (21.3% vs. 4.0%; $p = 0.03$), congenital heart defects (CHD) by a factor of 3.7 (84.0% vs. 22.7%; $p = 0.001$), and preterm delivery by a factor of 2.7 (25.3% vs. 9.3%; $p = 0.018$). Threatened late spontaneous abortion or incipient late spontaneous abortion (2.7%) and grade 3 intrauterine growth restriction (5.3%) appeared as complications of pregnancy only in patients who had not received the combination vitamin-mineral supplement, and were not seen in Group II patients.

Babies born to mothers who had not received nutritional support were more likely to develop CHD (odds ratio 7.9; 95% confidence interval: 7.88–40.70). In these babies, the frequency of associated CHD was 7.1 times greater (9.3% vs. 1.3%) and that of ventricular septal defects was 3.5 times greater (61.3% vs. 17.3%; $p = 0.001$). Only these babies had pulmonary artery stenosis (4.0%), tricuspid aortic valve (2.6%), aortic stenosis (1.3%), or atrial septal aneurysm (1.3%). Women who received the above-mentioned combination vitamin-mineral supplement had no adverse reactions.

Conclusion: The study data suggest that nutritional support in the preconception period and during pregnancy is useful and necessary, because even healthy women of reproductive age suffer from dietary nutrient deficiencies. Intake during early pregnancy of a combination vitamin-mineral supplement, containing the active form of folic acid (metafolin), coupled with polyunsaturated DHA fatty acid starting with the second trimester, significantly reduces the frequency of obstetric and perinatal complications.

Keywords: nutritional support, folates, metafolin, docosahexaenoic acid, pregnancy complications, congenital heart defects.

Согласно определению ВОЗ (2016), врожденные пороки развития (ВПР) (аномалии, нарушения или деформации) — это структурные или функциональные отклонения от нормы (например, метаболические расстройства), которые появляются во внутриутробном периоде и могут быть выявлены до рождения, во время рождения или на более поздних этапах жизни [1].

В свете современных предположений причинами ВПР являются социально-экономические, генетические факторы, инфекции, неадекватное питание матери (дефицит фолиевой кислоты, чрезмерное потребление витамина А) и экологические факторы (пестициды, радиация, проживание вблизи свалок мусора, металлургических предприятий, шахт и др.), повреждающее действие которых кратно усиливается при дефиците нутриентов [1].

Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют почти треть всех основных врожденных аномалий развития плода [2]. Так, в США ежегодно рождаются до 30–35 тыс. детей с ВПС, в России — 20–22 тыс. [3]. За последние 10 лет отмечается неуклонный рост числа ВПС, в том числе сложных и тяжелых, что в значительной мере обусловлено совершенствованием диагностики [4, 5]. В структуре смертности они занимают третье место после патологии опорно-двигательного аппарата и ЦНС. К наиболее распространенным ВПС относятся дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок (ДМЖП, ДМПП), открытый артериальный проток, коарктация аорты и тетрада Фалло [6, 7].

Известно, что как ранний, так и поздний возраст матери являются факторами риска ВПР [1, 8, 9]. В большом популяционном исследовании M. Loane и соавт. (2009) проанализированы 38 958 случаев нехромосомных аномалий развития плода и выявлено, что у детей матерей в возрасте моложе 20 лет имеет место наибольший риск ВПР (ОР = 1,11; 95%-ный ДИ: 0,06–1,17), в том числе атрезии и стеноза трикуспи-

дального клапана (ОР = 2,63; 95%-ный ДИ: 1,37–5,06) [9]. По данным L. M. Hollier и соавт. (2002), ОР ВПС у детей матерей в возрасте 35–39 лет составляет 1,43 (95%-ный ДИ: 0,77–2,64), старше 40 лет — 3,95 (95%-ный ДИ: 1,70–9,17) [8].

Общепризнанный фактор риска ВПС плода — курение матери [10], однако дозозависимость воздействия требует дополнительных исследований [11]. В то же время систематический обзор и метаанализ 2015 г. не выявили взаимосвязи между употреблением алкоголя беременной и развитием ВПС у ребенка [12].

Данные доказательной медицины свидетельствуют, что ИМТ > 30 кг/м² является фактором риска ВПР плода (уровень доказательности II b), при этом найдена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести ожирения и дефектами атриовентрикулярной перегородки сердца [13–16].

В качестве ведущей причины ВПР у детей от матерей с ожирением исследователи выделяют алиментарный дефицит фолиевой кислоты и нарушения метаболизма, в том числе фолатов [17, 18].

Цель настоящего исследования: оценить влияние нутриционной поддержки в периконцепционном и гестационном периодах на частоту развития акушерских и перинатальных осложнений у здоровых женщин репродуктивного возраста с одноплодной беременностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 64 от 23 июня 2014 г.). Проведен ретроспективный анализ 150 историй родов и историй новорожденных в Забайкальском краевом перинатальном центре (г. Чита, главный врач — Е. Н. Агафонова), отобранных в соответствии с критериями включения в исследования за период 2014–2016 гг.

Гаряшина Елена Александровна — заведующая поликлиническим отделением ГБУЗ ЗКПЦ. 672038 г. Чита, ул. Коханского, д. 16. E-mail: pritemnaya.zkrc@yandex.ru

Дмитриева Елена Ивановна — врач поликлинического отделения ГБУЗ ЗКПЦ. 672038 г. Чита, ул. Коханского, д. 16. E-mail: pritemnaya.zkrc@yandex.ru

Карасева Анастасия Шамильевна — врач отделения патологии беременных ГБУЗ ЗКПЦ. 672038 г. Чита, ул. Коханского, д. 16. E-mail: pritemnaya.zkrc@yandex.ru

Ли Олег Александрович — заведующий отделением патологии беременных ГБУЗ ЗКПЦ. 672038 г. Чита, ул. Коханского, д. 16. E-mail: pritemnaya.zkrc@yandex.ru

Старицына Ольга Анатольевна — врач отделения патологии беременных ГБУЗ ЗКПЦ. 672038 г. Чита, ул. Коханского, д. 16. E-mail: pritemnaya.zkrc@yandex.ru

Туранова Оксана Валерьевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru

Фролова Наталия Ивановна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: taasyaa@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 58.)

Критериями исключения из исследования были: возраст матери моложе 20 и старше 35 лет, ожирение, курение, употребление алкоголя, профессиональные вредности, ИППП, острые (обострения хронических) инфекционные заболевания в первом или втором триместрах гестации, экстрагенитальные заболевания, наличие у пациентки или в семье детей с пороками развития. Все участницы имели одноплодную беременность. Группы были сопоставимы по социальному статусу, паритету, особенностям питания и наличию вредных привычек, отягощенного личного и семейного анамнеза.

Характер питания оценивали с помощью модифицированного опросника, предложенного О. Я. Лещенко (2012) [19] и разработанного на основе анкеты Норвежского университета г. Бергена (Health Behavior among School-Aged Children) [20].

Основным группирующим признаком был прием в периконцепционном периоде и в течение данной беременности фолатов в виде 200 мкг фолиевой кислоты и 200 мкг метафолина в составе витаминно-минерального комплекса (ВМК), содержащего также витамины Е, С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, никотинамид, биотин, пантотенат и йод, а со второго триместра гестации — дополнительно докозагексаеновую полиненасыщенную жирную кислоту в дозе 200 мг. В результате были сформированы две клинические группы: в 1-ю группу вошли 75 пациенток, не получавшие нутриционную поддержку; во 2-ю — 75 женщин, принимавшие указанный ВМК (ни одна пациентка не отметила побочных эффектов).

Статистическая обработка результатов была произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность различий между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t); между долями — по критерию χ^2 . Значения считали достоверными при $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Силу связи между изучаемым воздействием и частотой акушерских и перинатальных осложнений оценивали по величине показателя ОШ. ОШ = 1 означает, что зависимость между вмешательством и изучаемым явлением отсутствует. При ОШ > 1 вероятность события повышена, а ОШ < 1 указывает на отсутствие влияния. ДИ, приводимые в работе, строили для доверительной вероятности $p = 95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участницы были сопоставимы по возрасту ($27,4 \pm 4,6$ и $28,8 \pm 3,7$ года, $p > 0,05$) и не имели отличий по ИМТ ($22,6 \pm 4,1$ vs $22,4 \pm 3,2$ кг/м²; $p > 0,05$); паритету (первородящих было $33,3\%$ vs $26,7\%$; $p(\chi^2) > 0,05$; многоорожавших не было). Данные акушерского анамнеза пациенток сравниваемых групп не различались, они представлены в *таблице 1*.

При анонимном интервьюировании с помощью модифицированного опросника установлено, что женщины сравниваемых групп не различались по характеру питания во время беременности и употребляли пищу, бедную микроэлементами и витаминами (*табл. 2*). Большинство участниц обеих групп имели алиментарный дефицит фолатов, основным источником которых служат свежие овощи и зелень: $89,3\%$ в 1-й и $88,0\%$ во 2-й группе ($p(\chi^2) > 0,05$).

Осложнения беременности у пациенток сравниваемых групп представлены в *таблице 3*. У беременных, не получавших ВМК с метафолином, в 5,3 раза чаще возникала задержка роста плода (ЗРП) (ОШ = 6,6; 95%-ный ДИ: 1,81–23,42). По степени тяжести в структуре данного осложнения преобладала ЗРП 1-й степени, которую регистрировали в 4,4 раза чаще в группе женщин без нутриционной поддержки в период прекоцепции и беременности

Таблица 1

Акушерский анамнез пациенток сравниваемых групп

Акушерский анамнез	1-я группа (n = 75)		2-я группа (n = 75)	
	абс.	%	абс.	%
Первородящие	25	33,3	20	26,7
Повторнобеременные	50	66,7	55	73,3
Роды в анамнезе	50	66,7	52	69,3
Артифициальные аборты	25	33,3	23	30,7
Выкидыши	17	22,7	26	34,7

Таблица 2

Питание беременных сравниваемых групп, n (%)

Частота потребления	Хлеб		Цельное молоко и молочные продукты		Мясные продукты		Фрукты		Зелень и овощи		Бобовые	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Раз в день	23 (30,7)	24 (32,0)	11 (14,7)	12 (16,0)	42 (56,0)	44 (58,7)	24 (32,0)	25 (33,3)	7 (9,3)	7 (9,3)	0	0
Несколько раз в день	37 (49,3)	37 (49,3)	34 (45,3)	32 (42,7)	15 (20,0)	13 (17,3)	13 (17,3)	12 (16,0)	1 (1,3)	2 (2,7)	0	0
Несколько раз в неделю	15 (20,0)	14 (18,7)	29 (38,7)	30 (40,0)	18 (24,0)	18 (24,0)	37 (49,3)	37 (49,3)	46 (61,3)	44 (58,7)	0	0
Несколько раз в месяц	0	0	0	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	20 (26,7)	21 (28,0)	11 (14,7)	9 (12,0)
1–2 раза в несколько месяцев	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	0	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	42 (56,0)	45 (60,0)
Никогда	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22 (29,3)	21 (28,0)

(ОШ = 5,0; 95%-ный ДИ: 1,04–18,88). ЗРП 2-й степени в обеих клинических группах встречалась реже, но преобладала у матерей, не употреблявших ВМК (ОШ = 3,1; 95%-ный ДИ: 1,12–19,33). ЗРП 3-й степени имела место только у младенцев, матери которых не принимали нутриенты.

Следующим по частоте встречаемости осложнением беременности были преждевременные роды, которые зарегистрированы в 2,7 раза чаще ($p = 0,018$) у беременных, не получавших ВМК с метафолином, а затем с докозагексаеновой полиненасыщенной жирной кислотой (ОШ = 3,3; 95%-ный ДИ: 1,29–8,40).

Дальнейшее ранжирование осложнений беременности выявило, что у здоровых женщин, беременность которых протекала без нутриционной поддержки, в 1,7 раза развивались гипертензивные расстройства (ОШ = 1,7; 95%-ный ДИ: 0,40–7,45), в 1,6 раза чаще — хроническая гипоксия плода (ОШ = 1,8; 95%-ный ДИ: 0,84–3,89), в 1,5 раза чаще — угрожающие преждевременные роды (ОШ = 1,6; 95%-ный ДИ: 0,61–4,16), по поводу чего им проводили токолитическую терапию и профилактику респираторного дистресс-синдрома плода, в 1,3 раза чаще — гестационная анемия (ОШ = 1,4; 95%-ный ДИ: 0,68–2,88). Угрожающий и начавшийся

поздние самопроизвольные выкидыши осложнили беременность у 2,7% пациенток, не получавших ВМК, и не зарегистрированы во 2-й группе.

В исследуемой когорте младенцев аномалии развития нервной трубки не наблюдали. Неожиданным и весьма показательным оказался тот факт, что у новорожденных от здоровых матерей с неотягощенным анамнезом, но не получавших нутриционную поддержку в периконцепционном периоде и при беременности, частота ВПС, как больших, так и малых, оказалась в 3,7 раза больше: 84,0% vs 22,7% ($p < 0,01$), а шанс развития данного заболевания составил 17,9 (95%-ный ДИ: 7,88–40,70) (табл. 4). Эти дети в 7,1 раза чаще имели сочетанные пороки (ОШ = 7,6; 95%-ный ДИ: 1,19–63,53), такие как коарктация аорты и ДМПП ($n = 2$), коарктация аорты и ДМЖП ($n = 1$), общий артериальный ствол и ДМЖП ($n = 1$), атрезия устья аорты и синдром гипоплазии левых отделов ($n = 1$), ДМПП и ДМЖП ($n = 2$).

Среди изолированных ВПС в группе детей от женщин, не получавших ВМК, в 3,5 раза чаще встречался ДМЖП ($p < 0,01$), шанс развития которого был достаточно высоким и составил 7,6 (95%-ный ДИ: 3,55–16,13). Только у новорожденных от этих матерей зарегистрированы такие ВПС,

Таблица 3

Осложнения беременности у пациенток сравнимых групп, n (%)

Осложнения	1-я группа	2-я группа	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал	χ^2	P
Задержка роста плода	16 (21,3)	3 (4,0)	6,6*	1,81–23,42	8,68	0,003
1-й степени	9 (12,0)	2 (2,7)	5,0*	1,04–18,88	3,53	0,060
2-й степени	3 (4,0)	1 (1,3)	3,1*	1,12–19,33	0,26	0,612
3-й степени	4 (5,3)	0	–	–	2,31	0,128
Гестационная анемия	23 (30,7)	18 (24,0)	1,4	0,68–2,88	0,54	0,464
Угрожающий/начавшийся поздний самопроизвольный выкидыш	2 (2,7)	0	–	–	0,51	0,476
Угрожающие преждевременные роды (эффективный токолиз)	12 (16,0)	8 (10,7)	1,6	0,61–4,16	0,52	0,471
Преждевременные роды	19 (25,3)	7 (9,1)	3,3*	1,29–8,40	5,60	0,018
Хроническая гипоксия плода	22 (29,3)	14 (18,7)	1,8	0,84–3,89	2,17	0,141
Гипертензивные расстройства	5 (6,7)	3 (4,0)	1,7	0,40–7,45	0,13	0,716

* Имеется связь между изучаемым воздействием и частотой акушерских и перинатальных осложнений.

Таблица 4

Частота и структура врожденных пороков сердца у новорожденных от матерей сравнимых групп, n (%)

Врожденные пороки сердца (ВПС)	1-я группа	2-я группа	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал
Общее число детей с ВПС	63 (84,0)	17 (22,7)	17,9*	7,88–40,70
Сочетанные ВПС	7 (9,3)	1 (1,3)	7,6*	1,19–63,53
Изолированные ВПС:				
• дефекты межжелудочковой перегородки;	46 (61,3)	13 (17,3)	7,6*	3,55–16,13
• стеноз легочной артерии;	3 (4,0)	0	–	–
• дефекты межпредсердной перегородки;	2 (2,7)	2 (2,7)	–	–
• аневризма межпредсердной перегородки;	1 (1,3)	0	–	–
• аортальный стеноз;	1 (1,3)	0	–	–
• трехстворчатый аортальный клапан;	2 (2,6)	0	–	–
• двустворчатый аортальный клапан	1 (1,3)	1 (1,3)	–	–

* Имеется связь между изучаемым воздействием и частотой акушерских и перинатальных осложнений.

как стеноз легочной артерии, трехстворчатый аортальный клапан, аортальный стеноз, аневризма межпредсердной перегородки. С одинаковой частотой у младенцев сравнимых клинических групп диагностированы ДМПП и двустворчатый аортальный клапан.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адекватная нутриционная поддержка женщин в прекоцепционном и гестационном периодах находится в фокусе внимания современной перинатальной медицины. Доказанной и эффективной периконцепционной стратегией является дотация фолатов, которые играют важную роль в биосинтезе тимидина и являются ключевым фактором в эпигенетическом метилировании ДНК, регулирующем экспрессию каждого гена в геноме, что необходимо для нормального развития эмбриона, плода и их провизорных органов, роста новых кровеносных сосудов в матке. Биологические функции фолатов — реметилирование гомоцистеина в метионин, участие в процессах кроветворения, в синтезе эссенциальных фосфолипидов (фосфатидилхолина) и нейротрансмиттеров (серотонина, мелатонина, адреналина, дофамина) и др. [21].

В настоящее время убедительно доказано, что дефицит фолатов при беременности ассоциирован с формированием врожденных пороков, прежде всего дефектов нервной трубки и ВПС, и развитием ряда осложнений беременности, таких как ЗРП, преэклампсия, гестационная анемия, невынашивание беременности в ранние и поздние сроки [22–28].

Фолатный цикл является сложным каскадным процессом, в котором задействовано большое количество различных ферментов. Основные гены, продукты которых контролируют превращение фолиевой кислоты в метаболически активные формы и регулируют обмен гомоцистеина, — это гены метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтазаредуктазы (MTRR), метионинредуктазы (MTR) и транскобаламинсинтазы (TR). Снижение активности данных ферментов — один из основных путей накопления гомоцистеина в организме.

Наши предыдущие исследования продемонстрировали достаточно высокую, но соответствующую общепопуляционным данным распространенность мутантных генотипов полиморфизма генов MTHFR в Забайкальском крае у молодых здоровых женщин, планирующих беременность: 5,4% MTHFR-677TT и 11,5% MTHFR-1298CC. Частота носительства MTRR-66GG в Забайкалье в 1,3–2,1 раза превышает популяционные показатели (31,5% и 15–25% соответственно). Сочетания мутантных генотипов: MTHFR-677TT и MTHFR-1298CC, MTHFR-677TT и MTRR-66GG — кратно повышают риски невынашивания беременности и развития дефектов нервной трубки плода, они обнаружены у 1,6% обследованных (0,8% для каждого из сочетаний) [29].

С этих позиций имеет значение не только факт приема фолатов, но и их доза и биодоступность употребляемой формы. Известно, что у носителей гетерозиготных и гомозиготных генотипов MTHFR-677TT снижена активность ферментов примерно на 40% и 70% соответственно, что приводит к образованию меньшего количества активной формы фолатов 5-метилтетрагидрофолата, повышению уровня гомоцистеина и увеличению риска осложнений гестации и поро-

ков развития плода (нервной трубки, сердечно-сосудистой системы и др.), что отчасти объясняет полученные нами данные [21, 22, 30, 31].

В 2015 г. ВОЗ, Международная федерация акушеров-гинекологов и нормативные документы различных организаций 36 ведущих стран мира утвердили для беременных дозу фолатов не менее 400 мкг/сутки для профилактического приема. Оптимальная концентрация фолатов в эритроцитах должна составлять на момент зачатия 906 нмоль/л [21, 28]. Исследования последних лет показали, что прием высоких доз фолатов должен быть обоснован [32].

Особенно важно потребление адекватной дозы фолиевой кислоты при мутантном генотипе матери MTHFR-677TT. Результаты исследований L. Plumtre и соавт. (2015) свидетельствуют, что даже при обычном рационе питания беременных и дотации 400 мкг фолатов в сутки при гомозиготном генотипе MTHFR-677TT матери и плода в пуповинной крови низко содержание фолатов и высок уровень неметаболизированной фолиевой кислоты, которые могут оказать долгосрочные неблагоприятные воздействия на здоровье потомства [33].

Исследования Е. А. Сандаковой, Е. О. Гостевой (2013) показали, что прием активной формы фолиевой кислоты (метафолина) в сочетании с витаминами E, C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, никотинамидом, биотином, пантотенатом и йодом, а также с полиненасыщенными жирными кислотами (докозагексоеновой кислотой) позволяет не только более эффективно проводить профилактику ВПР плода, но и существенно улучшает течение беременности, снижая частоту анемии, плацентарных нарушений, угрозы прерывания. Применение ВМК, имеющего в своем составе метафолин и докозагексоеновую кислоту, оптимизирует исходы родов: улучшает ростовые показатели новорожденных; среднюю величину оценки по шкале Апгар на первой минуте; снижает частоту недоношенности [31].

Результаты нашего исследования подтвердили клиническую эффективность нутриционной поддержки с использованием ВМК с метафолином и докозагексоеновой полиненасыщенной жирной кислотой в прекоцепционный и гестационный периоды. Обоснованием такого назначения является потребность коррекции пищевого рациона будущих матерей в связи с недостаточным поступлением этих нутриентов с пищей, что было продемонстрировано в Российском популяционном исследовании с участием 2141 женщины 20–45 лет [34] и выявлено нами в данной работе при оценке особенностей питания молодых здоровых женщин, не имеющих отягощенного личного и семейного анамнеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности нутриционной поддержки в период прекоцепции и беременности, что обусловлено алиментарным дефицитом нутриентов даже у здоровых женщин оптимального репродуктивного возраста. Прием витаминно-минерального комплекса с активной формой фолиевой кислоты (метафолином) в ранние сроки беременности, а со второго триместра в сочетании с полиненасыщенными жирными кислотами (докозагексоеновой) значительно улучшает акушерские и перинатальные исходы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Congenital anomalies. World Health Organization; September 2016: 193–195. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>.
2. Van der Linde D., Konings E. E., Slager M. A., Witsenburg M., Helbing W. A., Takkenberg J. J. et al. Birth prevalence of congenital

heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(21): 2241–7.

3. Мутафьян О. А. Пороки сердца у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 560 с. [Mutafyan O. A. Poroki serdtsa u detei i podrostkov. *Rukovodstvo dlya vrachei.* M.: GEOTAR-Media; 2009. 560 s. (in Russian)]

4. Бокерия Л. А., ред. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева; 2014. 342 с. [Bokeriya L. A., red. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detei s vrozhdennymi porokami serdtsa. M.: NTSSSKh im. A. N. Bakuleva; 2014. 342 s. (in Russian)]
5. Шарыкин А. С. Врожденные пороки сердца: проблемы плода и новорожденного ребенка. *Consilium Medicum*. 2012; 3: 54–8. [Sharykin A. S. Vrozhdennye poroki serdtsa: problemy ploda i novorozhdennogo rebenka. *Consilium Medicum*. 2012; 3: 54–8. (in Russian)]
6. Кудаяров Д. К., Муратов А. А., Мусуркулова Б. А., Болотбекова А. Ж., Бакаева А. К. Врожденные пороки сердца у детей: структура, причинные факторы, клинические проявления. *Вестн. Кыргызско-Российского славянского университета*. 2016; 16(11): 40–2. [Kudayarov D. K., Muratov A. A., Musurkulova B. A., Bolotbekova A. Zh., Bakaeva A. K. Vrozhdennye poroki serdtsa u detei: struktura, prichinnye faktory, klinicheskie proyavleniya. *Vestn. Kyrgyzsko-Rossiiskogo slavyanskogo universiteta*. 2016; 16(11): 40–2. (in Russian)]
7. Leirgul E., Gildestad T., Nilsen R. M., Fomina T., Brodwall K., Greve G. et al. Periconceptual folic acid supplementation and infant risk of congenital heart defects in Norway 1999–2009. *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 2015; 29(5): 391–400.
8. Hollier L. M., Leveno K. J., Kelly M. A., McIntire D. D., Cunningham F. G. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet. Gynecol*. 2000; 96(5 Pt. 1): 701–6.
9. Loane M., Dolk H., Morris J. K.; EUROCAT Working Group. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *BJOG*. 2009; 116(8): 1111–9.
10. Deng K., Liu Z., Lin Y., Mu D., Chen X., Li J. et al. Periconceptual paternal smoking and the risk of congenital heart defects: a case-control study. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol*. 2013; 97(4): 210–6.
11. Sullivan P. M., Dervan L. A., Reiger S., Buddhe S., Schwartz S. M. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study. *J. Pediatr*. 2015; 166(4): 978–9.e2.
12. Sun J., Chen X., Chen H., Ma Z., Zhou J. Maternal alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of congenital heart defects in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Congenit. Heart Dis*. 2015; 10(5): E216–24.
13. Obesity in Pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline No. 239, February 2010. *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2010; 32(2): 165–73.
14. Management of Women with Obesity in Pregnancy. CMAE/RCOG Joint Guideline. March 2010; 31 p.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 549: obesity in pregnancy. *Obstet. Gynecol*. 2013; 121: 213.
16. Cai G. J., Sun X. X., Zhang L., Hong Q. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014; 211(2): 91–117.
17. Queensland Clinical Guideline. Obesity in pregnancy. 2015 [cited 2015 December]. www.health.qld.gov.au/qcg (дата обращения — 28.08.2017).
18. Hellmuth C., Lindsay K. L., Uhl O., Buss C., Wadhwa P. D., Koletzko B. et al. Association of Maternal Prepregnancy BMI with metabolomic profile across gestation. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2017; 41(1): 159–69.
19. Лещенко О. Я. Особенности питания современных старшеклассниц и студенток по материалам анкетирования. *Бюлл. ВШЦ СО РАМН*. 2012; 2-2(84): 83–6. [Leshchenko O. Ya. Osobennosti pitaniya sovremennykh starsheklassnits i studentok po materialam anketirovaniya. *Byull. VSNtS SO RAMN*. 2012; 2-2(84): 83–6. (in Russian)]
20. Фролова Н. И., Белокриницкая Т. Е. Потребление фолатов и полиморфизм генов фолатного цикла у здоровых студенток с позиций прогноза репродуктивных нарушений. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2015; 5: 92–8. [Frolova N. I., Belokrinitskaya T. E. Potreblenie folatov i polimorfizm genov folatnogo tsikla u zdorovykh studentok s pozitsii prognoza reproduktivnykh narushenii. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2015; 5: 92–8. (in Russian)]
21. Hanson M. A., Bardsley A., De-Regil L. M., Moore S. E., Oken E., Poston L. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”. *Int. J. Gynecol. Obstet*. 2015; 131(suppl. 4). http://www.ijgo.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ijg/FIGO_Recommendations_on_Nutrition.pdf (дата обращения — 28.08.2017).
22. Фофанова И. Ю., Прилепская В. Н. Роль фолатов в профилактике гипергомоцистеинемии у беременных и ее последствий. *Акушерство и гинекология*. 2014; 10: 8–10. [Fofanova I. Yu., Prilepskaya V. N. Rol' folatov v profilaktike giperhomotsisteinemii u beremennykh i ee posledstviy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 10: 8–10. (in Russian)]
23. Wu Wen Sh., Champagne J., Rennicks White R., Coyle D., Fraser W., Smith G. N. et al. Effect of folic acid supplementation in pregnancy on preeclampsia: the Folic Acid Clinical Trial Study. *J. Pregnanc*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/294312> (дата обращения — 28.08.2017).
24. Guo Y., Smith G. N., Wu Wen Sh., Walker M. C. Folate metabolism and preeclampsia. *Fet. Matern. Med. Rev*. 2012; 23(2): 131–55.
25. Hodgetts V. A., Morris R. K., Francis A., Gardosi J., Ismail K. M. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015; 122(4): 478–90.
26. Grieger J. A., Clifton V. L. Review of the impact of dietary intakes in human pregnancy on infant birthweight. *Nutrients*. 2015; 7(1): 153–78.
27. Feng Y., Wang S., Chen R., Tong X., Wu Z., Mo X. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci. Rep*. 2015; 5: 8506.
28. WHO. Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: World Health Organization; 2015: 44.
29. Фролова Н. И., Белокриницкая Т. Е., Страмбовская Н. Н. Молекулярно-генетические предикторы осложненной беременности у молодых здоровых женщин. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015; 3: 29–30. [Belokrinitskaya T. E., Frolova N. I., Strambovskaya N. N. Molekulyarno-geneticheskie prediktory oslozhnenij beremennosti u molodykh zdorovykh zhenshchin. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2015; 3: 29–30. (in Russian)]
30. Frosst P., Blom H. J., Milos R., Goyette P., Sheppard C. A., Matthews R. G. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet*. 1995; 10(1): 111–3.
31. Сандакова Е. А., Гостева Е. О. Эффективность препаратов фолиевой кислоты при беременности у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе. *Лечение и профилактика*. 2013; 2(6): 20–5. [Sandakova E. A., Gosteva E. O. Effektivnost' preparatov folievoi kisloty pri beremennosti u zhenshchin s vrozhdennymi porokami razvitiya ploda v anamneze. *Lechenie i profilaktika*. 2013; 2(6): 20–5. (in Russian)]
32. Valera-Gran D., Garcia de la Hera M., Navarrete-Muñoz E. M., Fernandez-Somoano A., Tardón A., Julvez J. et al. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(11): e142611.
33. Plumpton L., Masih S. P., Ly A., Aufreiter S., Sohn K. J., Croxford R. et al. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am. J. Clin. Nutr*. 2015; 102(4): 848–57.
34. Лиманова О. А., Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Калачева А. Г., Хабарпасhev А., Карпучин Д. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13(2): 5–15. [Limanova O. A., Torshin I. Yu., Sardaryan I. S., Kalacheva A. G., Hababpashev A., Karpuchin D. i dr. Obespechennost' mikronutrientami i zhenskoe zdorov'e: intellektual'nyi analiz kliniko-epidemiologicheskikh dannykh. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 13(2): 5–15. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Белокриницкая Т. Е., Фролова Н. И., Туранова О. В., Ли О. А., Гаряшина Е. А., Дмитриева Е. И., Карасева А. Ш., Старицына О. А. Нутриционная поддержка, течение беременности и врожденные пороки сердца у новорожденных // *Доктор.Ру*. 2017. № 9 (138). С. 58–63.

Citation format for this article:

Belokrinitskaya T. E., Frolova N. I., Turanova O. V., Li O. A., Garyashina E. A., Dmitrieva E. I., Karaseva A. Sh., Staritsyna O. A. Nutritional Support, Pregnancy, and Congenital Heart Defects in Newborns. *Doctor.Ru*. 2017; 9(138): 58–63.



Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов, фортифицированных левомефолатом кальция

Г. Б. Дикке, М. Г. Лебедева

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель обзора: обобщение современных данных о неконтрацептивных эффектах комбинированных оральных контрацептивов (КОК), фортифицированных левомефолатом кальция.

Основные положения. Приведены сведения о роли фолиевой кислоты (ФК) в обменных процессах организма человека. Показано протективное влияние ФК на сердечно-сосудистую систему при синдроме поликистозных яичников (за счет снижения уровня гомоцистеинемии). КОК, имеющие в составе ФК, оказывают более выраженное действие на кожу, уменьшая акне в большей степени (ФК защищает от фотосенсибилизации), и на клинические проявления при предменструальном синдроме (ПМС) и депрессии (ФК оказывает нейропротективное влияние) по сравнению с КОК без левомефолата. То есть ФК оказывает потенцирующее действие на неконтрацептивные эффекты дроспиренона (ДРСП), обусловленные его антиандрогенной и антимицералокортикоидной активностью.

Заключение. Фортификация КОК, содержащих ДРСП, левомефолатом кальция не только способствует профилактике формирования дефектов нервной трубки у плода, но и обеспечивает дополнительное протективное действие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, повышает терапевтическую эффективность при ПМС, депрессии, акне, улучшает состояние кожи, ногтей и волос.

Ключевые слова: фолиевая кислота, фолаты, левомефолат кальция, дроспиренон, гомоцистеин, комбинированные оральные контрацептивы, неконтрацептивные эффекты.



Non-Contraceptive Effects of Combined Oral Contraceptives Fortified with Calcium Levomefolate

G. B. Dikke, M. G. Lebedeva

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To summarize currently available data about the non-contraceptive effects of combined oral contraceptives (COC) fortified with calcium levomefolate.

Key Points: The paper includes information on the role of folic acid (FA) in human metabolism and its protective cardiovascular effects (through reducing blood homocysteine levels) in patients with polycystic ovary syndrome. Compared to COC without calcium levomefolate, COC containing FA have greater effects on the skin, reducing acne more significantly and providing FA protection against photosensitization. COC with FA have also more marked effects than COC without calcium levomefolate on clinical manifestations of premenstrual syndrome and depression (FA has a neuroprotective effect). Thus, FA potentiates the noncontraceptive effects of drospirenone, resulting from its anti-androgenic and antiminerocorticoid activity.

Conclusion: Fortification of drospirenone-containing COC with calcium levomefolate not only helps to prevent neural tube defects, but also provides additional protection against cardiovascular disorders, increases therapeutic effectiveness as a treatment for PMS, depression, and acne, and improves the health of skin, nails, and hair.

Keywords: folic acid, folates, calcium levomefolate, drospirenone, homocysteine, combined oral contraceptives, non-contraceptive effects.

История изучения биологического действия фолиевой кислоты (ФК) и ее солей фолатов (от лат. *folium* — лист) на организм человека насчитывает 85 лет. В 1931 г. британская исследовательница Л. Уиллс установила, что дрожжевой экстракт помогает устранить анемию беременных, в 1941 г. ФК была выделена из листьев шпината, а в 1945 г. группой биохимиков из Японии под руководством Й. Суббарао была синтезирована химическим путем [1].

ФК — это неактивное соединение, которое для реализации биологического эффекта должно пройти ряд превращений и стать активным метаболитом. Самый важный из них — 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) — обеспечивает более 90% всех фолатных влияний в организме человека. Именно с его участием происходят метаболизм белков и синтез ДНК [2].

Фолаты крайне необходимы для многих жизненно важных процессов: эритропоэза, нормального развития плода, регенерации мышечной ткани, защиты организма от повреждающих факторов [3]. Роль ФК не ограничивается лишь

профилактикой дефектов нервной трубки (ДНТ) у плода, но имеет значение и для нормального функционирования организма в целом. Именно поэтому фортификация (обогащение) продуктов ФК в 1999 г. стала национальной программой в США и Канаде, а затем и в других странах (в настоящее время в 57) [4].

На совещании Надзорного комитета по препаратам для репродуктивного здоровья Food and Drug Administration (FDA) в 2003 г. было выдвинуто предположение о том, что контрацептивы для перорального применения могут служить хорошим средством доставки фолатных добавок в организм женщины, поскольку таблетка принимается ежедневно [4]. По замыслу, такая разработка позволила бы стабильно насыщать женский организм фолатами (необходимо 16 недель перед зачатием) и сократить риск ДНТ на уровне популяции. Однако если учесть, что вследствие полиморфизма гена 5-МТГФ в популяции фолаты адекватно усваиваются только у половины женщин, актуальной становится дотация 5-МТГФ — активного метаболита ФК со 100%-ной

Дикке Галина Борисовна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: galadikke@yandex.ru

Лебедева Марина Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: lebedeva1108@rambler.ru

биологической доступностью. Поэтому в качестве оптимальной формы фолатов был выбран левомефолат кальция (5-МТГФ) [5].

Первым контрацептивным средством, обогащенным фолатами и одобренным FDA США (2011), был Beyaz (на российском фармацевтическом рынке — Джес Плюс) — комбинация современного дроспиренон-содержащего контрацептива с левомефолатом кальция — наиболее стабильной природной формой фолата [6], которая в отличие от ФК биологически активна.

Согласно результатам исследования INAS-SCORE (98 стран, 50 203 пользователя, 105 761 женщин-лет), опубликованным в 2017 г., уже через один цикл после отмены контрацептива беременность наступает у 14,2–17,3% женщин и далее в течение одного года — у 67,3–77,1% [7]. Таким образом, КОК, фортифицированным фолатом, удается решать одну из важнейших задач акушерства — насыщение организма женщины ФК в период подготовки к беременности.

Однако обогащение КОК фолатами и введение их в препараты Джес и Ярина дало качественно новые возможности не только для прегравидарной подготовки женщин (в показаниях — контрацепция, дефицит витамина В₉), но и для использования неконтрацептивных преимуществ КОК. Поэтому другими показаниями для использования КОК с метафолином являются контрацепция у женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС) и умеренной формы акне [8].

В литературе описано несколько доказанных неконтрацептивных преимуществ КОК, фортифицированных фолатом.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) встречается у 12–21% женщин репродуктивного возраста и сопровождается репродуктивными, метаболическими и психологическими нарушениями [9].

Известно, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гипертония, сахарный диабет, ожирение, характерны для женщин с СПКЯ. Заболевание сопровождается гиперандрогенизмом и инсулинорезистентностью, которые вносят большой вклад в метаболические расстройства при СПКЯ [10]. Значимость компонентов СПКЯ в формировании кардиометаболических расстройств относит эту эндокринопатию в разряд заболеваний, обеспечивающих высокий риск сердечно-сосудистых событий [11, 12].

Существующие на сегодняшний день представления о патогенезе СПКЯ позволяют считать средством терапии первой линии КОК, действие которых направлено на главное патогенетическое звено заболевания — яичниковую гиперандрогению [13]. Коррекцию гиперандрогении в составе КОК обеспечивают антиандрогенные прогестины, однако, улучшая гормональный профиль больной с СПКЯ, они далеко не всегда оказывают благоприятное действие на метаболический компонент заболевания. Концепция профилактики кардиометаболического риска у пациенток с СПКЯ должна предусматривать не только коррекцию гиперандрогении как ведущую причину ановуляции и накопления висцерального жира, но и предотвращение избыточной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также раннее начало профилактических мероприятий, учитывая прогрессирующее развитие метаболических нарушений с течением времени [10, 13].

Решение поставленной задачи заключается в назначении КОК, прогестагенный компонент которого обладает не только антиандрогенной, но и клинически значимой антиминералокортикоидной активностью. Единственный из прогестинов, отвечающий этим требованиям, — дроспиренон (ДРСП).

Лечебные свойства этинилэстрадиола/ДРСП (ЭЭ/ДРСП) у больных с СПКЯ в равной степени связаны с антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью и подтверждены клиническими исследованиями и врачебной практикой. ДРСП способен нивелировать негативное действие альдостерона, поскольку блокирует связывание его с рецепторами в почках [10]. Благодаря антиминералокортикоидному действию ДРСП препараты Джес и Ярина препятствуют задержке натрия и воды в организме, уменьшая связанные с ней побочные эффекты, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела, вследствие чего улучшаются переносимость препарата и возможность его длительного использования.

Профилактические эффекты ДРСП и содержащих его препаратов могут еще реализоваться в противодействии метаболическим эффектам гиперандрогении и органоповреждающим эффектам избытка альдостерона, значимым с позиций функционирования сердечно-сосудистой системы. Ранее использование ЭЭ/ДРСП в группах риска при необходимости предохранения от беременности может рассматриваться как первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, хотя для подтверждения этого положения требуются долговременные исследования [13].

Эндотелиальная дисфункция является общей чертой сосудистых заболеваний. Гомоцистеин как неутрализованный промежуточный компонент дефицитного фолатного цикла разрушает стенки сосудов, приводя к атеросклеротическим поражениям, а также неблагоприятно воздействует на свертывание крови, артериальную вазодилатацию и утолщение стенок артерий [14].

Исследованиями в течение последних 15 лет установлено, что гомоцистеин является ранжированным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний — инфаркта миокарда, инсульта, венозной тромбоземболии, атеросклероза [15]. Полагают, что гипергомоцистеинемия — более информативный показатель развития болезней сердечно-сосудистой системы, чем холестерин [16]. Повышение уровня гомоцистеина крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и на 60% у мужчин, а при увеличении его содержания в плазме на 2,5 мкмоль/л риск инфаркта миокарда возрастает на 10%, а риск инсульта — на 20%. Повышенный уровень гомоцистеина служит серьезным предиктором смертности людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями или выявленными другими факторами риска [16].

D. Djuric и соавт. в 2008 г. установили, что регулярный прием ФК (в дозе около 200 мкг/сут) значительно снижает содержание в крови гомоцистеина и сокращает ежегодную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [17].

В ретроспективном когортном исследовании у 5056 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) был проанализирован уровень фолатов в крови в период с 1970 по 1985 г. Всего за 15 лет произошли 195 смертей от инфаркта миокарда, причем чем ниже был уровень фолатов в сыворотке крови, тем более высоким оказывался риск. Вероятность коронарной катастрофы при минимальной концентрации в крови фолатов (менее 6,8 нмоль/л) была выше на 69% по сравнению с группой больных ИБС, в крови которых содержание фолатов превышало 13,6 нмоль/л

(OR = 1,69; 95%-й ДИ: 1,10–2,61). Исследование позволило выявить достоверную корреляцию между дефицитом фолатов в рационе и смертностью от ИБС [18].

Согласно обновленному метаанализу 2012 г., объединившему результаты 26 рандомизированных клинических исследований с участием 58 804 пациентов, прием ФК снижает риск инсульта [19]. По данным других исследователей, прием фолатов уменьшает вероятность парезов, параличей и заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с терминальной стадией почечной недостаточности и сочетанием хронических заболеваний почек с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий [20–22].

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ДЕПРЕССИЯ

ПМС — патологический симптомокомплекс, возникающий за 2–10 дней до начала менструации и проявляющийся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Распространенность его составляет около 20–40% среди всех девочек-подростков и женщин [23]. Тяжелые и преимущественно психологические расстройства определяют вариант ПМС, называемый предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДР). Есть мнение, что ПМС — результат овуляции и, возможно, повышенной чувствительности к прогестерону [23].

В ряде исследований отмечается положительное влияние КОК, содержащих ДРСП, на симптомы ПМС [24, 25], ПМДР [26], психологическое состояние [27]. Было показано улучшение настроения к 6-му циклу приема [28], уменьшение симптомов депрессии и повышение качества жизни [29, 30].

В Кокрановском обзоре проанализированы пять исследований с участием 1920 женщин с ПМДР или тяжелой формой ПМС. Два исследования сравнивали 20ЕЕ/ДРСП и плацебо. После трех месяцев применения наблюдалось существенное снижение частоты и тяжести симптомов (MD = –7,92; 95%-й ДИ: –11,16 — –4,67) [31].

Фолатный дефицит ассоциирован и с рядом психических нарушений — очевидно, функции нейроглии тоже требуют быстрого клеточного обновления, что невозможно в условиях недостатка ФК. Возможно, именно поэтому одним из прямых этиологических факторов в генезе эндогенной депрессии считают нарушение обмена этого эссенциального вещества. Указанная взаимосвязь была выявлена еще в 1960-х годах, когда в практику внедрили большое количество лабораторных методов определения содержания фолатов в крови. В 1967 г. E. Reynolds заметил, что назначение фолатных добавок больным эпилепсией заметно улучшает их настроение [32]. Позже он обнаружил, что у 24% пациентов с депрессией снижен уровень фолатов плазмы. Исследователь предположил, что дефицит фолатов в плазме может быть как следствием нарушения диеты, характерного для больных депрессией, так и этиопатогенетическим фактором, который необходимо изучать дальше.

В последующем сведения об уменьшении концентрации фолатов плазмы при депрессии были получены и в других работах. По наблюдениям V. A. Wesson и соавт., тяжесть депрессии обратно коррелирует с уровнем фолатов в эритроцитах, и пациенты с низким содержанием фолатов плазмы крови чаще оказываются резистентными при лечении антидепрессантами по сравнению с теми, у кого изначально этот показатель выше [33].

Многочисленные испытания были посвящены изучению взаимосвязи недостаточной концентрации фолатов и риска

депрессии на уровне общей популяции [34, 35]. Согласно ряду работ, фортификация пищи фолатами снижает распространенность депрессии в популяции, что может стать веским аргументом в пользу обогащения национальной диеты ФК не только для профилактики ДНТ и сердечно-сосудистых заболеваний, но и с целью профилактики депрессии [36].

ГИПЕРАНДРОГЕННАЯ ДЕРМОПАТИЯ

Исходя из основ этиологии и патогенеза акне, для патогенетически обоснованного лечения данного заболевания у женщин требуются вещества, оказывающие супрессивное действие на состояние гиперандрогенизма, то есть антиандрогены, которые заняли прочные позиции в международных и отечественных алгоритмах ведения женщин с акне как в режиме монотерапии, так и в комбинации с наружными противоугревыми препаратами [13].

В исследовании, посвященном оценке косметических аспектов приема антиандрогенного КОК на основе ДРСП, к концу 6-го месяца терапии было продемонстрировано уменьшение себореи (на 71%), акне (на 75%) и гипертрихоза (показатель Ферримана — Галлвея — на 43%), повышение гидратации эпидермиса (на 26%) и снижение трансэпидермальной потери жидкости (на 35%) [37].

Хроническая фолатная недостаточность ведет к ухудшению регенеративной функции кожи и слизистых, поседению и поредению волос, ломкости ногтей, нарушению пигментации [1]. Фолаты входят в состав α-кератина, основного белка ногтей, кожи и волос. Они способствуют формированию коллагена и улучшению эластичности и текстуры кожи [2].

Установлена ключевая роль ФК в процессах репарации ДНК кератиноцитов и фибробластов кожи, в частности после фотоллиза, индуцированного ультрафиолетовым излучением. Активное ультрафиолетовое облучение (УФО) и высокая влажность усиливают повреждающее действие сквалена, входящего в состав кожного сала, переводя его в окисленную форму с более высокой комедоногенной активностью. Воздействие УФО в высоких эритемных дозах вызывает резкое снижение местной иммунной защиты и, следовательно, ухудшение течения угревой болезни. Повышенное содержание порфиринов в секрете сальных желез лица в сочетании с рядом других причин приводит к фотодинамическому поражению структурных элементов кожи [37].

Особенно ценно использование препаратов Ярина Плюс и Джес Плюс в качестве средств контрацепции у женщин детородного периода, получающих терапию по поводу тяжелых форм акне системным изотретиноином [37] на протяжении всего срока лечения и 1–2 месяца по его окончании.

Это возможно благодаря метаболической нейтральности ДРСП (не вмешиваясь в метаболизм триглицеридов и холестерина, в отличие от прочих гестагенов, входящих в состав КОК, он не потенцирует неизбежное негативное влияние изотретиноина на липидно-холестериновый профиль) и фотопротективному действию молекулы метафолина (лучшая переносимость лечения в весенне-летний период, а также у пациенток со светлым фототипом кожи). Кроме того, антиандрогенное действие ДРСП позволяет нивелировать обострение акне, отмечаемое у большинства пациенток в первые месяцы приема изотретиноина, и тем самым существенно повысить переносимость терапии [1, 37].

Необходимость учета фотопротективного действия метафолина обусловлена фактом риска фотосенсибилизирующего действия эндогенных эстрогенов (особенно у женщин со светлым типом кожи, а также имеющих веснушки)

и ЭЭ, являющегося составляющей КОК. Эти данные позволяют рассматривать фолаты как важный компонент в профилактике фотостарения кожи и меланомы (эндогенный фотопротектор), особенно у потребителей КОК [1, 38].

Средства, содержащие какао, арахисовое, облепиховое, кокосовое и др. масла, окисляясь под влиянием ультрафиолетовых лучей, обладают комедогенным эффектом. Некоторые солнцезащитные вещества (при неправильном использовании) под воздействием ультрафиолетового излучения сами начинают генерировать реактивные формы кислорода, увеличивая общий уровень свободных радикалов [39].

В исследовании, проведенном Монаховым С. А., с участием 67 женщин с акне 2–3-й степени тяжести, получавших лечение ЭЭ/ДРСР-содержащими КОК (Джес и Джес Плюс), было показано, что к концу 3-го месяца наступил регресс невоспалительных элементов на 46%, воспалительных — на 55% по сравнению с исходными показателями. Уровень секреции кожного сала уменьшился на 31%.

К концу 6-го месяца невоспалительные и воспалительные элементы регрессировали на 85% и 89% соответственно, секреция кожного сала снизилась на 56%. Состояния клинического излечения удалось достичь у 30 (44,8%) пациенток, значительного улучшения — у 25 (37,3%), улучше-

ния — у 12 (17,9%). Особо отмечается уменьшение массы тела пациенток на $1,7 \pm 0,3$ кг к концу 6-го месяца терапии, что объясняется антиминокортикоидным действием препаратов.

Большинство женщин в процессе лечения отмечали также улучшение состояния волос на голове, уменьшение роста пушковых волос в зонах, присущих мужчинам, а также исчезновение эмоциональной лабильности [40].

Минимальный курс лечения акне препаратами Джес Плюс и Ярина Плюс составляет 6 месяцев. При необходимости контрацепции, а также для поддержания кожи, волос и ногтей в оптимальном состоянии в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2011, 2015) препараты могут применяться длительное время [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КОК, содержащие дроспиренон и фортифицированные левомефолатом кальция, не только способствуют профилактике формирования дефектов нервной трубки у плода, но и обладают протективным потенциалом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, повышает эффективность лечения предменструального синдрома, депрессии, акне, улучшают состояние кожи, ногтей и волос.

ЛИТЕРАТУРА

1. Монахов С. А., Иванов О. Л. Эстроген-гестагенные препараты в дерматологической практике (методическое пособие для врачей). М.: Чай Принт; 2014. 31 с. [Monakhov S. A., Ivanov O. L. Estrogen-gestagenyie preparaty v dermatologicheskoi praktike (metodicheskoe posobie dlya vrachei). M.: Chai Print; 2014. 31 s. (in Russian)]
2. Северин Е. С., ред. Биохимия: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 768 с. [Severin E. S., red. Biokhimiya: uchebnik. M.: GEOTAR-Media; 2016. 768 s. (in Russian)]
3. Подзолкова Н. М., Скворцова М. Ю. Гипергомоцистеинемия: миф или скрытая угроза? Доктор.Ру. 2014; 1(89): 7–14. [Podzolkova N. M., Skvortsova M. Yu. Gipergomotsisteinemiya: mif ili skrytaya ugroza? Doktor.Ru. 2014; 1(89): 7–14. (in Russian)]
4. Czeiz A. E., Bártfai Z., Bánhidy F. Primary prevention of neural-tube defects and some other congenital abnormalities by folic acid and multivitamins: history, missed opportunity and tasks. Ther. Adv. Drug Saf. 2011; 2(4): 173–88.
5. Scaglione F., Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. Xenobiotica. 2014; 44(5): 480–8.
6. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin. Pharmacokinet. 2010; 49(8): 535–48.
7. Barnett C., Hagemann C., Dinger J., Do Minh T., Heinemann K. Fertility and combined oral contraceptives — unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use — results from the INAS-SCORE study. Europ. J. Contracep. Reprod. Health Care. 2017; 22(1): 17–23.
8. Инструкция по применению препарата Джес Плюс. <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения — 27.09.2016). [Instruktsiya po primeneniyu preparata Dzhes Plyus. <https://www.rlsnet.ru/> (data obrashcheniya — 27.09.2016). (in Russian)]
9. Boyle J., Teede H. J. Polycystic ovary syndrome. Austral. Family Phys. 2012; 41(1): 752–6.
10. Кузнецова И. В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. Акушерство и гинекология. 2016; 6: 108–14. [Kuznetsova I. V. Metabolicheskie effekty kombinirovannoi gormonal'noi kontratseptsii i risk tromboticheskikh oslozhenii. Akusherstvo i ginekologiya. 2016; 6: 108–14. (in Russian)]
11. Macut D., Bačević M., Božić-Antić I., Bjekić-Macut J., Čivčić M., Erceg S. et al. Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: interrelationship of dyslipidemia and arterial blood pressure. Int. J. Endocrin. 2015; 2015: 812610.
12. Глуткина Н. В., Пырочкин В. М. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: патофизиологические аспекты. Журн. Гродненского государственного медицинского университета. 2012; 2: 15–9. [Glutkina N. V., Pyrochkin V. M. Metabolicheskii sindrom i serdечно-sosudistye zabollevaniya: patofiziologicheskie aspekty. Zhurn. Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2012; 2: 15–9. (in Russian)]
13. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 22 с. [Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu): klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2015. 22 s. (in Russian)]
14. Debrenci B., Debrenci L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. Cardiovasc. Ther. 2014; 32(3): 130–8.
15. Ganguly P., Alam S. F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. Nutr. J. 2015; 14: 6.
16. Clarke R., Bennett D. A., Parish S., Verhoef P., Dötsch-Klerk M., Lathrop M. et al. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias. PLoS Med. 2012; 9(2): e1001177.
17. Djuric D., Jakovljevic V., Rasic-Markovic A., Djuric A., Stanojlovic O. Homocysteine, folic acid and coronary artery disease: possible impact on prognosis and therapy. Ind. J. Chest Dis. Allied Sci. 2008; 50(1): 39–48.
18. Morrison I. H., Schaubel D., Desmeules M., Wigle D. T. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. JAMA. 1996; 275(24): 1893–6.
19. Yan H. T., Lee M. M., Hong K. S., Ovbiagele B., Saver J. L. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Eur. J. Intern Med. 2012; 23(8): 745–54.
20. Wang X., Qin X., Demirtas H., Li J., Mao G., Huo Y. et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet. 2007; 369(9576): 1876–82.
21. Huo Y., Qin X., Wang J., Sun N., Zeng Q., Xu X. et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. Int. J. Clin. Pract. 2012; 66(6): 544–51.
22. Qin X., Xu M., Zhang Y., Li J., Xu X., Wang X. et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis. 2012; 222(2): 307–13.

23. Premenstrual syndrome: Overview. Update: June 15, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072449/> (дата обращения — 29.09.2017).
24. Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Артикова Н. Л., Добрецова Т. А.; Радзинский В. Е., ред. Управление менструальным циклом: новые возможности. Инновации в контрацепции — гибкий пролонгированный режим и цифровые технологии дозирования: информационный бюллетень. М.: редакция журнала StatusPraesens; 2016. 24 с. [Khamoshina M. B., Lebedeva M. G., Artikova N. L., Dobretsova T. A.; Radzinskii V. E., red. Upravlenie menstrual'nym tsiklom: novye vozmozhnosti. Innovatsii v kontratseptsii — gibkii prolongirovannii rezhim i tsifrovye tekhnologii dozirovaniya: informatsionnyi byulleten'. M.: redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2016. 24 s. (in Russian)]
25. Ледина А. В. Дроспиренонсодержащий контрацептив: лечебные и профилактические аспекты применения. Гинекология. 2015; 1: 25–9. [Ledina A. V. Drosiprenonsoderzhashchii kontratseptiv: lechebnye i profilakticheskie aspekty primeneniya. Ginekologiya. 2015; 1: 25–9. (in Russian)]
26. Hantsoo L., Epperson C. N. Premenstrual dysphoric disorder: epidemiology and treatment. *Curr. Psychiatr. Rep.* 2015; 17(11): 87.
27. de Moraes T. L., Giribela C., Nisenbaum M. G., Guerra G., Mello N., Baracat E. et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 182: 113–7.
28. Pearlstein T. Treatment of premenstrual dysphoric disorder: therapeutic challenges. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2016; 9(4): 493–6.
29. Fu Y., Mi W., Li L., Zhang H., Wang J., Cheng W. et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing drospirenone 3 µg and ethinylestradiol 20 µg in the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double blind placebo-controlled study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2014; 49(7): 506–9.
30. Дикке Г. Б. Роль контрацепции в улучшении качества жизни женщин, связанного с ПМС и другими нарушениями менструального цикла. *Мед. совет.* 2016; 12: 132–7. [Dikke G. B. Rol' kontratseptsii v uluchshenii kachestva zhizni zhenshchin, svyazannogo s PMS i drugimi narusheniyami menstrual'nogo tsikla. Med. sovet. 2016; 12: 132–7. (in Russian)]
31. Lopez L. M., Kaptein A. A., Helmerhorst F. M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome (review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD006586.
32. Reynolds E. H. Folic acid, ageing, depression and dementia. *BMJ.* 2002; 324(7352): 1512–5.
33. Wesson V. A., Levitt A. J., Joffe R. T. Change in folate status with antidepressant treatment. *Psychiatry Res.* 1994; 53(3): 313–22.
34. Narayan S. K., Verma A., Kattimani S., Ananthanarayanan P. H., Adithan C. Plasma homocysteine levels in depression and schizophrenia in South Indian Tamilian population. *Indian J. Psychiatry.* 2014; 56(1): 46–53.
35. Mitchell E. S., Conus N., Kaput J. B vitamin polymorphisms and behavior: Evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; 47: 307–20.
36. Gilbody S., Lightfoot T., Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J. Epidemiol. Community Health.* 2007; 61(7): 631–7.
37. Монахов С. А. Акне: этиопатогенез, клиника, лечение, изотретиноин (методическое пособие для врачей). М.: Ядран; 2015. 35 с. [Monakhov S. A. Akne: etiopatogenez, klinika, lechenie, izotretinoin (metodicheskoe posobie dlya vrachei). M.: Yadran; 2015. 35 s. (in Russian)]
38. Knott A., Mielke H., Koop U., Wolber R., Burkhardt T., Vietzke J. P. et al. Folic acid: cellular uptake and penetration into human skin. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127(10): 2463–6.
39. Kornhauser A., Coelho S. G., Hearing V. J. Effects of cosmetic formulations containing hydroxyacids on sun-exposed skin: current applications and future developments. *Dermatol. Res. Pract.* 2012; 2012: 710893.
40. Монахов С. А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. *Гинекология.* 2016; 18(4): 54–8. [Monakhov S. A. Folatsoderzhashchie antiandrogennye oral'nye kontratseptivy: dermatologicheskie aspekty. Ginekologiya. 2016; 18(4): 54–8. (in Russian)]
41. Планирование семьи: универсальное руководство для поставщиков услуг / Институт здравоохранения им. Джонса Хопкинса Блумберга, Центр информационных программ и Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ; 2011. 508 с. [Planirovanie sem'i: universal'noe rukovodstvo dlya postavshchikov uslug / Institut zdravookhraneniya im. Dzhonsa Khopkinsa Blyumberga, Tsentr informatsionnykh programm i Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. VOZ; 2011. 508 s. (in Russian)] ■

Библиографическая ссылка:

Дикке Г. Б., Лебедева М. Г. Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов, фортифицированных левомефолатом кальция // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 64–68.

Citation format for this article:

Dikke G. B., Lebedeva M. G. Non-Contraceptive Effects of Combined Oral Contraceptives Fortified with Calcium Levomefolate. *Doctor.Ru.* 2017; 9(138): 64–68.



Контролируемая гиперстимуляция в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с ановуляторным бесплодием: чем меньше, тем лучше?

К. С. Ермоленко^{1, 2}, В. Е. Радзинский¹, М. Б. Хамошина¹, И. Н. Костин¹

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва

² Клиника «Мать и дитя», г. Москва

Цель исследования: сравнить результативность традиционного и низкодозированного протоколов контролируемой стимуляции супер-овуляции в преодолении ановуляторного бесплодия с использованием программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с хронической ановуляцией (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) — Группа II).

Дизайн: открытое проспективное неконтролируемое исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 57 женщин с хронической ановуляцией (ВОЗ — Группа II), проходившие лечение бесплодия методом ЭКО. Пациентки были стратифицированы на две группы в зависимости от дозы используемого гонадотропина в рамках контролируемой стимуляции суперовуляции. Участницам первой группы (n = 32) проводили стимуляцию гонадотропинами в суммарной дозе 1000–1250 Ед на цикл, женщинам второй группы (n = 25) — в суммарной дозе 300–525 Ед на цикл. Стимуляцию суперовуляции вели по «короткому» протоколу. С целью подтверждения факта наступившей беременности и установления локализации и числа имплантировавшихся эмбрионов выполняли ультразвуковое исследование органов малого таза трансвагинальным доступом. Достоверность различий между сравниваемыми показателями оценивали с помощью критериев Стьюдента (t) и χ^2 , критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В первой группе стимуляция гонадотропинами позволила получить от 11 до 21 ооцита. Соотношение «зрелые/незрелые ооциты» составило 6,5 : 3,5. В ходе культивирования отобранных нормальных зигот было получено в среднем от 5 до 7 бластоцист. Во второй группе было получено от 2 до 5 ооцитов, соотношение «зрелые/незрелые» составило 9 : 1. Количество полученных в итоге бластоцист — от 2 до 5.

Среднее число ооцитов, полученных при аспирировании фолликулов в первой группе, составило $17,8 \pm 3,1$, во второй группе — $2,8 \pm 2,2$ ($p < 0,05$). В то же время, наряду с большим количеством зрелых ооцитов ($p < 0,05$), почти каждый третий (31%) ооцит у пациенток первой группы оказался незрелым. В низкодозированных гонадотропиновых протоколах незрелых ооцитов было на 10% меньше ($p < 0,05$). Сопоставление количества бластоцист выявило ожидаемое значимое их преобладание в первой группе ($5,1 \pm 1,4$ против $2,8 \pm 1,0$ во второй, $p < 0,05$). Однако в низкодозированных гонадотропиновых протоколах перенос эмбриона в 100% наблюдений был осуществлен в рамках текущего лечебного цикла, в то время как в рутинных протоколах перенос эмбриона у 68,75% женщин был отменен в пользу криопотокола в связи с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Частота биохимических беременностей в исследуемой группе в целом составила 42,1%, частота клинических беременностей — 31,6%, без различий между группами ($p < 0,05$).

Заключение. Результативность рассчитанной стратегии стимуляции гонадотропинами в низких дозах у пациенток с хронической ановуляцией (ВОЗ — Группа II) не отличается от общепринятых в программах ЭКО. Вместе с тем ее использование ассоциировано с более выгодным соотношением получения зрелых ооцитов (90% против 65%, $p < 0,05$), также оно безопаснее ввиду более низкого риска развития СГЯ ($p < 0,05$). Существенным преимуществом является и закономерное снижение суммарной стоимости протоколов и временных затрат на ЭКО.

Ключевые слова: стимуляция овуляции, ановуляторное бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, синдром гиперстимуляции яичников.

Controlled Ovarian Hyperstimulation in Patients with Anovulatory Infertility Participating in In Vitro Fertilization Programs: the Less the Better?

K. S. Ermolenko^{1, 2}, V. E. Radzinsky¹, M. B. Khamoshina¹, I. N. Kostin¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Mother and Child Medical Center, Moscow

Study Objective: To compare the effectiveness of conventional and low-dose protocols for controlled ovarian hyperstimulation in treating anovulatory infertility in patients with chronic anovulation (World Health Organization [WHO] Group II) participating in in vitro fertilization (IVF) programs.

Study Design: This was an open-label, prospective, non-controlled study.

Materials and Methods: Fifty-seven women with chronic anovulation (WHO Group II) receiving treatment for infertility in IVF programs were included in the study. These patients were stratified into two groups by the dose of gonadotropin used for controlled ovarian hyperstimulation. Hyperstimulation was induced by gonadotropins given at a total dose of 1,000–1,250 units/cycle in Group I (n = 32) and 300–525 units/cycle in Group II (n = 25). A "short" protocol was used to achieve ovarian hyperstimulation. Transvaginal pelvic ultrasound examination was performed to confirm pregnancy, to locate the implanted embryos, and determine their number.

The statistical significance of the differences between the study parameters was analyzed using the Student t-test, the χ^2 test, and the Wilcoxon–Mann–Whitney test. Statistically significant differences were defined as values of $p < 0.05$.

Ермоленко Кристина Станиславовна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; врач акушер-гинеколог отделения ЭКО клиники «Мать и дитя» ООО «Клиника ЗДОРОВЬЯ». 127015, г. Москва, Большая Новодмитровская ул., д. 23, стр 2. E-mail: k.s.ermolenko@yandex.ru (Окончание на с. 70.)



Study Results: In Group I, 11 to 21 oocytes were collected after hyperstimulation with gonadotropins. The ratio of mature to immature oocytes was 6.5:3.5. Normal zygotes were selected and cultured to the blastocyst stage, with the mean number of blastocysts varying from five to seven.

In Group II, two to five oocytes were obtained, with a 9:1 ratio of mature to immature oocytes. The number of blastocysts obtained was two to five.

The mean number of oocytes retrieved during follicular aspiration was 17.8 ± 3.1 in Group I and 2.8 ± 2.2 in Group II ($p < 0.05$). While Group I patients had a large number of mature oocytes ($p < 0.05$), almost one out of three of their oocytes (31%) was immature. When low-dose gonadotropin protocols were used, the number of immature oocytes was 10% lower ($p < 0.05$). Comparison of the number of blastocysts showed that Group I patients had significantly more blastocysts (5.1 ± 1.4 in Group I vs. 2.8 ± 1.0 in Group II, $p < 0.05$), which was an expected result. In the low-dose gonadotropin protocols, however, embryo transfer was performed during the same treatment cycle in 100% of the cases studied; while in 68.75% of the women undergoing treatment with conventional protocols, the fresh embryo transfer was cancelled, and a frozen transfer performed instead, because of a high risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).

The rate of biochemical pregnancy in the study population as a whole was 42.1%, and the rate of clinical pregnancy was 31.6%, with no differences between Groups I and II ($p < 0.05$).

Conclusion: In patients with chronic anovulation (WHO Group II), the efficacy of the ovarian stimulation strategy designed for this study, using low-dose gonadotropins, is the same as that of the strategies generally accepted for use in IVF programs. Nevertheless, it is associated with a higher ratio of mature to immature oocytes (90% vs. 65%, $p < 0.05$), and is safer because it carries a lower risk of OHSS ($p < 0.05$). Another significant advantage of this strategy is its obvious reduction of the total cost of the stimulation protocols and duration of the IVF programs.

Keywords: ovulation stimulation, anovulatory infertility, invitro fertilization, ovarian hyperstimulation syndrome.

Более 30 лет назад ВОЗ предложила практическую классификацию ановуляции в зависимости от секреции гонадотропинов и эстрогенов. Согласно этой классификации, в первую группу (ВОЗ — Группа I) выделена ановуляция на фоне гипогонадотропных и гипоэстрогеновых состояний, во вторую (ВОЗ — Группа II) — нормогонадотропная и нормоэстрогеновая ановуляция, в третью (ВОЗ — Группа III) — гипергонадотропная ановуляция. Самую большую когорту с ановуляторным бесплодием составляют пациентки, относящиеся по ВОЗ к Группе II. Большинство из них — женщины, страдающие синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [1].

В 2017 г. в журнале *International Journal of Reproductive Medicine* опубликована статья «Выводы и рекомендации группы экспертов Индии по контролируемой стимуляции яичников в рамках вспомогательных репродуктивных технологий» [2]. С целью улучшения результатов ЭКО эксперты попытались ответить на ряд вопросов, в том числе решить, какое оптимальное количество ооцитов необходимо получить, чтобы добиться наибольшей результативности используемых программ. Установлено, что существует тесная связь между количеством полученных ооцитов и частотой живорождений: в ходе контролируемой стимуляции яичников должны быть получены 10–15 ооцитов, однако авторы подчеркивают, что чем больше число полученных ооцитов, тем выше вероятность развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

У женщин с хронической ановуляцией Группы II по ВОЗ выбор исходной дозы рекомбинантного ФСГ и модальности последующих корректировок дозы являются критическими для контроля риска чрезмерной стимуляции [3]. Для пациенток с СПКЯ особенно актуально применение стратегии контролируемой стимуляции овуляции низкими дозами рекомбинантного ФСГ, поскольку это позволит снизить вероятность развития такого грозного осложнения, как гиперстимуляция [4].

Цель исследования: сравнить результативность традиционного и низкодозированного протоколов контролируемой

стимуляции суперовуляции в преодолении ановуляторного бесплодия с использованием программ ЭКО у женщин с хронической ановуляцией (ВОЗ — Группа II).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе ООО «Клиника ЗДОРОВЬЯ», г. Москвы (главный врач — к. м. н. Гнетецкая В. А.) в 2014–2016 гг. в рамках научного направления кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Российского университета дружбы народов «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях», номер государственной регистрации — 01.9.70 007346, шифр темы — 317712 (заведующий кафедрой — заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, профессор Радзинский В. Е.).

В исследовании были включены 57 женщин в возрасте 23–35 лет с хронической ановуляцией (ВОЗ — Группа II) [1], которые получали лечение женского бесплодия в программах ЭКО. Все пациентки были стратифицированы на две группы в зависимости от дозы используемого гонадотропина в рамках контролируемой стимуляции суперовуляции. Участницам первой группы ($n = 32$) проводили стимуляцию гонадотропинами в суммарной дозе 1000–1250 Ед на цикл, женщинам второй группы ($n = 25$) — в суммарной дозе 300–525 Ед на цикл. Во всех случаях использовали монотерапию рекомбинантным ФСГ.

Всем пациенткам производили динамическое УЗИ в реальном времени на ультразвуковом аппарате Acuson X150 (Siemens Medison, Германия) с использованием абдоминального датчика частотой 3,5 МГц и вагинального датчика частотой 6,5 МГц. Проводили ультразвуковой мониторинг числа и размера фолликулов, а также толщины эндометрия во всех стимулированных циклах.

Предиктором состояния фолликулярного резерва считали количество антральных фолликулов до 10 мм в диаметре, определяемых по УЗИ на 2–3-й день менструального цикла.

Костин Игорь Николаевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: bigbee62@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: radzinsky@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: khamoshina@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 69.)

У всех участниц исследования было подтверждено наличие мультифолликулярных яичников (более 10 фолликулов в одном скане в каждом яичнике).

Содержание гормонов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Исследовали пролактин, ЛГ, ФСГ, антимюллеров гормон (АМГ), свободный тироксин, тиреотропный гормон, эстрадиол, прогестерон, общий тестостерон. За норму считали показатели здоровых женщин репродуктивного возраста с регулярным ритмом менструаций. Состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы оценивали в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла.

Результаты спермограммы определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ по лабораторному исследованию спермы человека (2010) [5], у всех пациенток супруг был фертилен.

Стимуляцию проводили гонадотропными препаратами. Дозы препаратов и схемы подбирали индивидуально с учетом уровней ЛГ, ФСГ, а также параметров ультразвукового мониторинга роста фолликулов и толщины эндометрия. Использовали протокол стимуляции суперовуляции, представленный на рисунке.

Стимуляцию суперовуляции проводили по «короткому» протоколу: со 2–3-го дня менструального цикла вводили гонадотропные препараты, по достижении диаметра лидирующего фолликула ≥ 16 мм (6–7-й день стимуляции) всем пациенткам назначали антагонисты ГнРГ.

Пункцию фолликулов производили через 35–36 часов после введения триггера овуляции. Пунктировали и аспирировали все фолликулы диаметром более 16 мм.

Сперму получали путем мастурбации сразу же после успешно выполненной пункции. По стандартному протоколу проводили осеменение ооцитов *in vitro*. Через 16–20 часов после осеменения ооциты подвергали визуальному контролю под бинокулярной лупой (40–75-кратное увеличение) и/или на инвертированном микроскопе при 200-кратном увеличении.

Зиготы, имевшие признаки патологии оплодотворения (три и более пронуклеусов, грубая зернистость или лизис цитоплазмы, вакуолизация), в дальнейшей работе не использовали и уничтожали. Отобранные нормальные зиготы переносили в лунку (или микрокапли) со свежей питательной средой и культивировали в течение 30 и более часов (стадии 8 бластомеров, морула, бластоциста) до момента переноса в полость матки. Контроль характера дробления предимплантационных эмбрионов осуществляли дважды в течение рабочего дня. Эмбрионы с согласия женщины подвергали

криоконсервации и хранили в жидком азоте. Время переноса эмбрионов определял гинеколог (лечащий врач) совместно с эмбриологом и пациенткой.

Отбираемые для переноса эмбрионы оценивали, исходя из критериев 6-балльной шкалы оценки ЭКО. Эмбрионы с оценкой 1 и 2 не подлежали переносу в матку женщины.

Перенос эмбрионов осуществляли при помощи катетера COOK (Cook, Австралия). После переноса эмбрионов и извлечения катетера последний просматривали под микроскопом для исключения возможности их оставления в нем. В 100% наблюдений переносили в полость матки один эмбрион. Все процедуры проводили в амбулаторных условиях.

Всем пациенткам дополнительно назначали микронизированный прогестерон интравагинально в дозе до 600 мг/сут. В случаях СГЯ перенос эмбрионов в полость матки не производили. Полученные эмбрионы подвергали витрификации с последующим их переносом в рамках криопротокола. При задержке развития эндометрия со дня пункции фолликула назначали эстрадиола валерат в дозе 2–4 мг/сут до момента диагностики беременности и далее в зависимости от ее течения до 5–6-й недели гестации. С целью диагностики беременности определяли β -субъединицу ХГЧ в сыворотке крови (количественный анализ). Для подтверждения факта наступившей маточной беременности и установления локализации имплантировавшегося эмбриона проводили УЗИ органов малого таза трансвагинальным доступом.

После подтверждения наступления беременности пациенток вели в соответствии с общепринятыми нормативными документами (Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [6].

Статистическую обработку массива полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 компании Stat Soft Inc. (США). Достоверность различий между сравниваемыми показателями оценивали методами вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента (t) и χ^2 или непараметрического критерия Вилкоксона — Манна — Уитни для несвязанных совокупностей. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$ ($t > 2,0$).

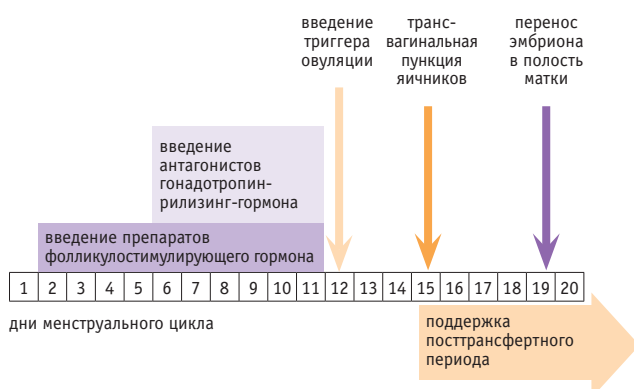
РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ показал, что средний возраст пациенток сравниваемых групп достоверно не различался, в первой группе он составил $31,7 \pm 2,5$ года, во второй — $30,9 \pm 3,1$ года ($p > 0,05$).

Основной жалобой всех пациенток было бесплодие (100%). Первичным бесплодием страдали 75,4% женщин, вторичным — 24,6%, без различия между группами ($p > 0,05$). Длительность бесплодия у участниц варьировала от 1 года до 7 лет и составила в среднем $4,17 \pm 2,0$ года.

Изучение репродуктивного анамнеза у пациенток, страдающих вторичным бесплодием, показало, что в среднем на одну женщину приходилось $1,07 \pm 0,06$ беременности. Из них лишь 35,7% завершились родами. В первой группе у двух пациенток имелись указания на оперативные вмешательства (тубэктомия) по поводу трубной беременности. У каждой второй женщины с вторичным бесплодием был в анамнезе искусственный аборт. Большинству (71,4%) первый аборт сделали до брака ($p < 0,05$).

Рис. «Короткий» протокол стимуляции суперовуляции



Показатели фолликулогенеза и раннего эмбриогенеза, $M \pm m$

Группы	Количество ооцитов	Количество зрелых ооцитов	Количество blastocyst	Перенесено эмбрионов
Первая (n = 32)	17,8 ± 3,1*	6,9 ± 3,4*	5,1 ± 1,4*	1
Вторая (n = 25)	2,8 ± 2,2	2,2 ± 1,7	2,8 ± 1,0	1

* P < 0,05.

Частота наступления беременности на цикл

Группы	Биохимическая беременность		Клиническая беременность	
	абс.	%	абс.	%
Первая (n = 32)	14	43,7	11	34,4
Вторая (n = 25)	10	40,0	7	28,0
Всего (n = 57)	24	42,1	18	31,6

В целом, у пациенток с вторичным трубно-перитонеальным бесплодием исходы ранее наступавших беременностей выглядели следующим образом: искусственный аборт — 53,1%, экстракорпоральная беременность — 38,7%, роды — 32,6%. Значимых межгрупповых различий не выявлено (p > 0,05).

При исследовании основных маркеров состояния фолликулярного аппарата у женщин с хронической ановуляцией средний уровень ФСГ составил 2,8 ± 1,4 МЕд/мл, средний уровень ЛГ — 6,1 ± 2,0 МЕд/мл. Содержание АМГ оказалось на верхней границе или достоверно выше допустимых значений и составило в среднем 8,0 ± 4,9 нг/мл. Уровни АМГ и ФСГ свидетельствуют о мультифолликулярном состоянии яичников в обеих изучаемых группах, что не противоречит существующим представлениям для пациенток с СПКЯ [7, 8].

В первой группе стимуляция гонадотропинами в суммарной дозе 1000–1250 Ед на цикл позволила получить от 11 до 21 ооцитов. Соотношение «зрелые/незрелые» составило 6,5 : 3,5. В ходе культивирования отобранных нормальных зигот было получено в среднем 5–7 blastocyst. Во второй группе, в которой стимуляцию гонадотропинами проводили в суммарной дозе 300–525 Ед на цикл, получили 2–5 ооцитов, соотношение «зрелые/незрелые» составило 9 : 1. Количество полученных blastocyst — от 2 до 5.

В обеих группах оба протокола показали одинаковую скорость роста фолликулов. Аспирацию фолликулов в обеих группах производили при достижении размеров средних или зрелых фолликулов ≥ 16 мм.

Уровни эстрадиола сыворотки не были эквивалентны в двух группах во время введения триггера овуляции. Триггер подбирали индивидуально (841 ± 360 пг/мл против 425 ± 480 пг/мл в низкодозированном гонадотропиновом протоколе).

Анализ показателей фолликулогенеза и раннего эмбриогенеза (табл. 1) показал, что количество аспирированных фолликулов в группах достоверно отличалось.

Как видно из таблицы 1, среднее число ооцитов, полученных при аспирировании фолликулов, в первой группе было в 6,3 раза больше. Абсолютное число зрелых ооцитов

у участниц первой группы также оказалось больше (p < 0,05), однако почти каждый третий (31%) ооцит был незрелым, то есть непригодным к осеменению. В то же время в низкодозированных гонадотропиновых протоколах количество незрелых ооцитов было на 10% меньше по сравнению с таковыми в общепринятых протоколах (p < 0,05).

Как видно из данных, представленных в таблице 1, blastocyst было достоверно больше в первой группе. Однако в низкодозированных гонадотропиновых протоколах перенос эмбриона был осуществлен в 100% наблюдений в рамках текущего лечебного цикла, в то время как в обычных гонадотропиновых протоколах перенос эмбриона у 68,75% женщин пришлось отменить в пользу криопотокола в связи с высоким риском развития СГЯ.

Частота зафиксированных биохимических беременностей в исследуемой группе в целом составила 42,1%, частота клинически подтвержденных — 31,6% (табл. 2).

При по частоте как биохимических, так и клинических беременностей значимых различий между группами выявлено не было (p > 0,05). В то же время в первой группе у 9,4% пациенток имел место СГЯ легкой степени, в то время как во второй группе данное осложнение не диагностировалось вовсе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что использование рассчитанной стратегии стимуляции гонадотропинами в низких дозах у пациенток с хронической ановуляцией (ВОЗ — Группа II) не только не снижает частоту наступления клинических беременностей, но и не имеет достоверных отличий от общепринятых протоколов по результативности. Низкодозированные протоколы, снижая суммарное количество применяемых гонадотропинов в цикле при контролируемой стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО и способствуя повышению частоты получения зрелых ооцитов (90% против 65%, p < 0,05), закономерно уменьшают затратность программ ЭКО. Ввиду отсутствия необходимости использования криопотоколов на фоне низкого риска синдрома гиперстимуляции яичников их применение снижает общее время достижения результата.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO-classification of anovulation: background, evidence and problems. https://www.researchgate.net/publication/222204936_WHO-classification_of_anovulation_background_evidence_and_problems (дата обращения — 29.08.2017).
2. Ahemmed B., Sundarapandian V., Gutgutia R., Balasubramanyam S., Jagtap R., Biliangady R. et al. Outcomes and recommendations of an Indian expert panel for improved practice in controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Int. J. Reprod. Med.* 2017; 2017: 9451235.
3. Fischer D., Reisenbüchler C., Rösner S., Haussmann J., Wimberger P., Goeckenjan M. Avoiding OHSS: controlled ovarian low-dose stimulation in women with PCOS. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016; 76(6): 718–26.
4. Корнеева И. Е., Калинина Е. А., Сароян Т. Т., Смольникова В. Ю., Серебренникова К. Г., Пырегов А. В. и др. Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2013. 27 с. [Korneeva I. E., Kalinina E. A., Saroyan T. T., Smol'nikova V. Yu., Serebrennikova K. G., Pyregov A. V. i dr. Diagnostika i lechenie sindroma giperstimulyatsii yaichnikov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. M.; 2013. 27 s. (in Russian)]
5. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva; 2010. 287 p.
6. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (дата обращения — 29.08.2017). [Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (дата обращения — 29.08.2017). (in Russian)]
7. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Гаспарян С. А., Геворкян М. А., Григорян О. Р., Гринева Е. Н. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 22 с. [Adamyan L. V., Andreeva E. N., Gasparyan S. A., Gevorkyan M. A., Grigoryan O. R., Grineva E. N. i dr. Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2015. 22 s. (in Russian)]
8. Karakas S. E. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2017; 471: 248–53. **D**

Библиографическая ссылка:

Ермоленко К. С., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Костин И. Н. Контролируемая гиперстимуляция в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с ановуляторным бесплодием: чем меньше, тем лучше? // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 69–73.

Citation format for this article:

Ermolenko K. S., Radzinsky V. E., Khamoshina M. B., Kostin I. N. Controlled Ovarian Hyperstimulation in Patients with Anovulatory Infertility Participating in In Vitro Fertilization Programs: the Less the Better? *Doctor.Ru.* 2017; 9(138): 69–73.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время	МНО	— международное нормализованное отношение
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	ОМС	— обязательное медицинское страхование
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОР	— относительный риск
ВПЧ	— вирус папилломы человека	ОШ	— отношение шансов
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ДИ	— доверительный интервал	ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ИМТ	— индекс массы тела	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы	СРБ	— С-реактивный белок
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	PAPP-A	— pregnancy-associated plasma protein A

ШКОЛА ПО ОЖИРЕНИЮ

22 апреля 2017 г. в Новосибирске и 13 мая 2017 г. в Казани состоялись региональные научно-практические семинары проекта «Школа по ожирению» на тему «Ожирение как междисциплинарная проблема для терапевтов, кардиологов, эндокринологов».

«Школа по ожирению» — это образовательный проект для практикующих терапевтов, кардиологов, эндокринологов, диетологов и диетологов.

Одной из целей семинаров является создание максимально удобной площадки последипломного образования врачей, где специалисты могут обменяться опытом в профессиональном кругу.

Организаторами мероприятий выступили:

- Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»;
- ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- Общероссийская общественная организация «Антигипертензивная лига»;
- Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Информационную поддержку оказали Управление здравоохранения г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан и Министерство здравоохранения Новосибирской области. Семинары проходят при поддержке научно-практического медицинского рецензируемого журнала «Доктор.Ру».

Более 100 делегатов посетили мероприятие в Казани и более 130 делегатов — в Новосибирске.

В рамках семинаров были организованы выставки фармацевтических компаний, представители которых могли ознакомить врачей с новейшими разработками. Среди них: генеральный партнер мероприятия в Казани — фирма AstraZeneca и официальные партнеры двух вышеупомянутых семинаров — компании Abbott

и Gedeon Richter. На мероприятиях делегаты проявляли интерес к представленному на выставке журналу «Доктор.Ру».



На семинаре в Новосибирске



Выставка фармацевтических компаний в Новосибирске

По окончании семинаров все участники получили Свидетельства Координационного совета НМО с отметкой о начислении шести кредитных единиц.

В научную программу были включены следующие темы:

- эпидемиология, клиническое значение, патогенез и диагностика ожирения;
- медикаментозное и немедикаментозное лечение ожирения;
- артериальная гипертензия и гиперлипидемии при ожирении;
- нарушения углеводного и пуринового обмена при ожирении;
- болевой синдром при ожирении;
- патология гепатобилиарной системы при ожирении.

Благодарим всех за участие и проявленный интерес к мероприятиям!

Надеемся увидеть вас снова. Следите за планом мероприятий проекта «Школа по ожирению» на сайте www.adipositas.ru

Оргкомитет проекта «Школа по ожирению»

conf@rusmg.ru



Руководитель проекта С. В. Недозвов



Лектор проекта С. Л. Бабак



Делегаты мероприятия в Казани

Приглашаем!



мастер-классы
мозговые штурмы



V ОБЩЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ИНФЕКЦИИ
И ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ
В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ
МОСКВА, «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ»
16-18 НОЯБРЯ 2017 ГОДА

StatusPraesens
Profmedia

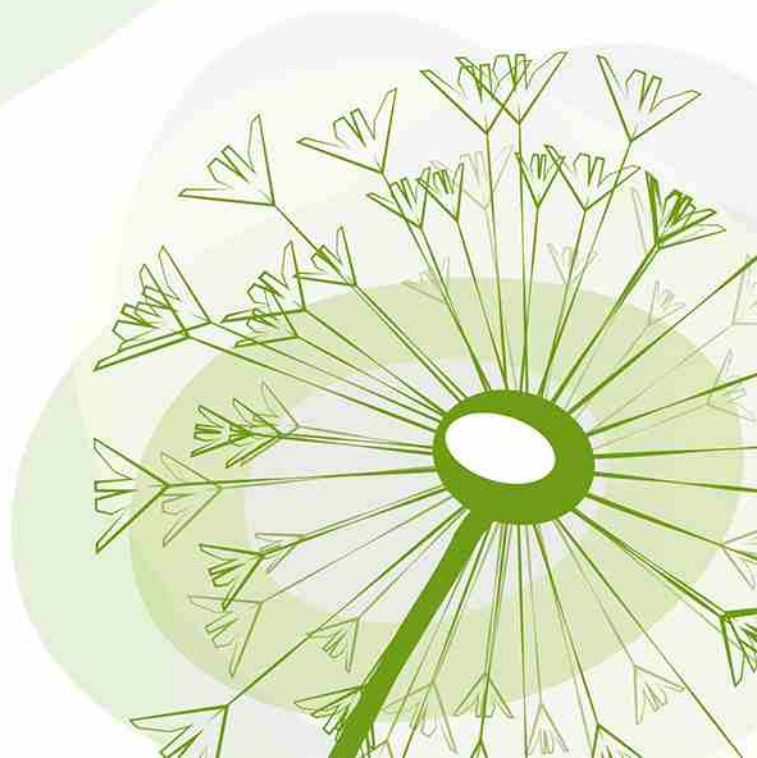


МАРС



интерактивы
дискуссии
школы

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



22-24 НОЯБРЯ, 2017

Москва, Площадь Европы, 2
«Рэдиссон Славянская»
Гостиница и Деловой Центр

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Ассоциация анестезиологов-реаниматологов
- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



Реклама



М+Э МЕДИ Экспо

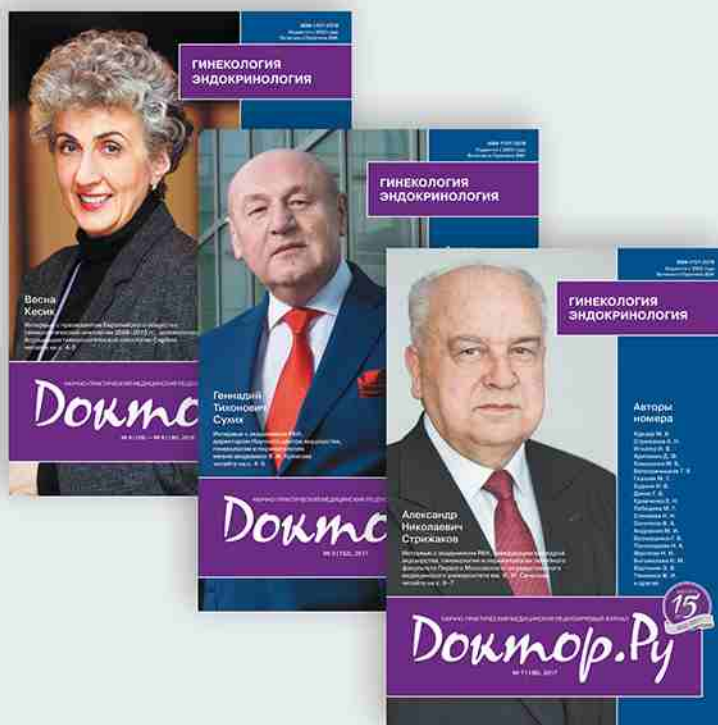
X ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ



Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо» | www.mediexpo.ru | +7 (495) 721-88-66

М+Э МЕДИ Экспо

Читайте Доктор.Ру



Реклама

Подписка: pb@rusmg.ru
В научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU
и на сайте www.rusmg.ru доступны полные
тексты статей

Издатель — Некоммерческое партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

РУСМЕДИКАЛ ГРУПП
www.rusmg.ru

Альфа Д₃ Тева®

Реклама



ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ*¹ КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ



Для индивидуального
подбора дозы¹



**Минимальная
терапевтическая доза
при остеопорозе¹**



Для лечения
остеопороза
и снижения риска
его осложнений¹⁻³

Альфа Д₃-Тева® 0,25 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения:

Торговое название: Альфа Д₃-Тева®^{АА}. **Международное непатентованное название:** альфакальцидол^{АА}. **Лекарственная форма:** капсулы^{АА}. **Фармакотерапевтическая группа:** витамины – кальциево-фосфорного обмена регулятор^{АА}. **Показания к применению:** заболевания, вызванные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидрокси витамина Д₃. Остеопороз (в т. ч. постменопаузальный, семейный, стероидный)^{АА}; остеодистрофия при хронической почечной недостаточности^{АА}; гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз^{АА}; рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью питания или всасывания^{АА}; гипофосфатемический витамин-Д-резистентный рахит и остеомаляция^{АА}; псевдодефицитный (витамин-Д-зависимый) рахит и остеомаляция; синдром Фанкони (наследственный почечный видост с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адилозогенитальной дистрофией)^{АА}; почечный ацидоз^{АА}. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата^{АА}, в том числе к арахису^{АА}; гиперкальциемия^{АА}; гиперфосфатемия^{АА} (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе^{АА}); гипермагниемия^{АА}; гиперавитаминоз Д^{АА}; детский возраст до 3 лет^{АА}; детский возраст до 12 лет^{АА}; беременность и период грудного вскармливания^{АА}; длительная иммобилизация^{АА}; туберкулез легких (активная форма)^{АА}. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по применению):** Внутрь, рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема, терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более, продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально^{АА}. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки; длительность курса лечения определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от характера заболевания и эффективности терапии^{АА}. **Побочное действие:** анорексия^{АА}; рвота^{АА}; изжога^{АА}; боль в животе^{АА}; тошнота^{АА}; сухость во рту^{АА}; ощущение дискомфорта в области эпигастрия^{АА}; запор^{АА}; диарея^{АА}; общая слабость^{АА}; утомляемость^{АА}; головная боль^{АА}; головокружение^{АА}; сонливость^{АА}; тахикардия^{АА}; кожная сыпь^{АА}; кожный зуд^{АА}; умеренные боли в мышцах^{АА}, костях^{АА}, суставах^{АА}; гиперкальциемия^{АА}; гиперкальциурия^{АА}; повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови^{АА}; витамин-Д-зависимая токсичность^{АА}; незначительное повышение липопротеинов высокой плотности^{АА}; у пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии^{АА}. **Срок годности:** 3 года^{АА}. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту^{АА}. **Регистрационный номер:** ЛСР-007813/10*, П № 012070/01*. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

А – Альфа Д₃-Тева® 0,5 мкг. Б – Альфа Д₃-Тева® 0,25, 1 мкг. ALPD-RU-00121-DOX-PHARM

ОПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ.

*Под омоложением костей и мышц понимается увеличение минерализации костной ткани и повышение ее упругости, а также стимуляция регенерации мышечных волокон, что восстанавливает утраченный мышечный тонус¹. Schacht E., Ringe J. D. Alfacalcidol Improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Rheumatol Int., 2012; 32: 207–215.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Альфа Д₃-Тева®. 2. Под осложнениями остеопороза понимаются падения и связанные с ними переломы. E. Schacht, F. Richey, et al. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. J. Musculoskelet Neuronal Interact. 2005; 5(3): 273–284.

3. Ringe D., Dorst A., Faber H., Schlacht E. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol Int., 2004. Mar.; N 24(2). P. 63–70.

Претензии направлять: ООО «Тева»,
115054, Москва, ул. Валовая, д. 35,
тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35/36
ALPD-RU-00121-DOX-PHARM



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 ДЕТЯХ²

Джес® Плюс. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микроинкапсулированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол бетадекс клатрат (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:** контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris); контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания:** тромбоз (венозный и артериальный) и тромбозомболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбозомболия 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, гиперомоцистемия, 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, острая или тяжелая хроническая заболевания печени (до нормализации печеночных проб); тяжелая и/или острая печеночная недостаточность; надпочечниковая недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечения из алагалица желудка; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона или этинилэстрадиола, или любого из вспомогательных веществ препарата. Препарат содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. С осторожностью: Факторы риска развития тромбоза и тромбозомболии: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, несложившие пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте 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 ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени, не относящиеся к

противопоказаниям, заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холестатизм, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия; герпес во время беременности, хорея Сиденхема); послеродовый период, не ранее 21–28 дня после родов, при отсутствии грудного вскармливания. **Способ применения:** Таблетки следует принимать вутру 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 (дисфункциональные) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неучтенного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ПП-001189, актуальная версия инструкции от 14.11.2016. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Фарма АГ, Германия. **Производитель:** Байер Ваймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

¹Фолаты 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 14.11.2016 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): 826–31.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 12 00, факс: +7 (495) 231 12 02. www.pharma.bayer.ru



L_RU.MKT.03.2017.0064

Реклама