



OL

Opinion Leader

лидер мнений

”

**Акушерство и
гинекология — очень
сложная, но самая
замечательная
специальность**

*Доктор медицинских
наук, профессор*

**ДОБРОХОТОВА
Юлия Эдуардовна**

~ С. **14** ~

2 (31) 2020

ГИНЕКОЛОГИЯ



Состав: HDVA органик комплекс (гомогенат трутневый) – 100 мг, витамин D₃ – 300 МЕ, витамин В₆ – 0,8 мг.

«Остео-Вит® D₃» – витамины нового поколения при недостатке солнца

- Восполняет недостаток витаминов D₃ и В₆ для лучшего усвоения и удержания кальция в костной ткани.
- Способствует укреплению костной ткани без риска гиперкальциемии (не содержит кальция).
- Обеспечивает поддержание иммунитета в периоды инфекционных эпидемий и при недостатке солнечного света.
- Ускоряет регенерацию костных тканей после переломов и других механических повреждений.

Состав: HDVA органик комплекс (гомогенат трутневый) – 100 мг, цитрат кальция – 200 мг, витамин В₆ – 0,3 мг.

«Остеомед®» – инновационный препарат для сохранения красоты и молодости женщины

- Ускоряет рост волос и ногтей, делает их сильными и крепкими.
- Способствует сохранению здоровья зубов.
- Поддерживает гормональный баланс в организме.
- Минимизирован риск возникновения кальцинозов, инфаркта, инсульта и др. побочных заболеваний, характерных при применении высокодозированных препаратов кальция.

Состав: HDVA органик комплекс (гомогенат трутневый) – 50 мг, цитрат кальция – 250 мг, витамин D₃ – 150 МЕ, витамин В₆ – 0,5 мг.

«Остеомед® Форте» – инновационный витаминно-минеральный комплекс, способствующий восстановлению и укреплению костной ткани

- Способствует регуляции кальциево-фосфорного обмена.
- Обладает анаболическим действием на соединительные ткани человека без риска гиперкальциемии.
- Подавляет разрушение костной ткани.
- Способствует безопасной нормализации гормонального фона, что необходимо для восстановления структуры костной ткани, повышения ее плотности.

Реклама

OL Opinion Leader

лидер мнений

Издатель
АННА ГУРЧИАНИ
Главный редактор
СВЕТЛАНА ЕПИСЕЕВА
Руководитель направления
ОЛЬГА ЗЮЗЮКИНА
Арт-директор
ЕЛЕНА МАППЫРОВА
Фотограф
НАТАЛИЯ ВРЕМЯЧКИНА

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-66303 от 01 июля 2016 года.
Издательство «Лидер Мнений»
125183, г. Москва, ул. Лихоборские бугры, д. 6, оф. 30 / +7 (926) 317-4445
opinionleaderjournal@gmail.com

Электронную версию выпущенных номеров журнала можно бесплатно скачать на сайте:
www.opinionleaderjournal.com
Журнал распространяется бесплатно, только среди врачей. 18+
Подписано в печать 10.03.2020
Тираж 2500 экз.

Типография «ТРЕК ПРИНТ»
+7 (495) 785-5733 / www.trackprint.ru

Фото на 1-й странице обложки:
Доктор медицинских наук, профессор Доброхотова Юлия Эдуардовна
Перепечатка материалов, опубликованных в журнале Opinion Leader, допускается только по согласованию с редакцией.

2 (31) 2020

ТЕМА НОМЕРА:
Гинекология

Содержание

03

ХРОНИКА

Люди. События. Комментарии /
Репродуктивная медицина в фокусе международного конгресса



20–22

ВЗГЛЯД ИЗ-ЗА РУБЕЖА

Ж. К. Ди Ренцо /
Международное сотрудничество во благо женского здоровья

04–13

ИСТОРИЯ

А. З. Хашукоева /
110 лет кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова: вехи научного пути

24–32

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

Ю. Э. Доброхотова,
А. З. Хашукоева, С. А. Хлынова,
Э. А. Маркова /

Патогенетическое обоснование назначения препарата селективных модуляторов рецепторов прогестерона в терапии миомы матки у пациенток разных возрастных групп



14–19

КРУПНЫМ ПЛАНОМ

Ю. Э. Доброхотова /
Я чувствую свою причастность к чуду

2 (31) 2020

ТЕМА НОМЕРА:

Гинекология

Содержание

34–37

НОЗОЛОГИЯ

Л. В. Гутикова, Ю. В. Кухарчик,
М. А. Павловская /**Рецепторный статус
женщин с миомой матки
и аденомиозом**

38–46

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Ю. Э. Доброхотова, И. И. Гришин,
А. И. Гришин, В. И. Комагоров /**Антигестагены и
гиалуроносодержащий
гель — эффективное
сочетание профилактики
внутриматочных сращений**

48–54

ВЫБОР ТЕРАПИИ

Ю. Э. Доброхотова,
Л. В. Сапрыкина, М. Р. Нариманова,
Ж. А. Мандрыкина /**Сердечно-сосудистые
заболевания и
менопаузальная
гормональная терапия.
Безопасная эффективность**

56–60

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И. И. Тошева, Г. А. Ихтиярова /

**Патоморфология
последов, осложнения
беременности, родов и
исходы новорожденных
с дородовым излитием
околоплодных вод**

62–68

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Ю. Э. Доброхотова,
С. А. Хлынова, А. Т. Таалайбекова /**Использование комплекса
витаминов
и минералов в сочетании
с незаменимыми
омега-3 кислотами в
прегравидарной подготовке
и во время беременности**

70–75

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Ю. Э. Доброхотова,
М. Г. Венедиктова,
К. В. Морозова, А. А. Зыков /**Роль системной
иммунотерапии
в комплексном лечении
впч-ассоциированной
дисплазии шейки матки**

76–79

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

И. И. Ильина, Ю. Э. Доброхотова,
А. А. Чикишева,
Е. А. Черногорова /**Дисплазия
соединительной ткани
и ее влияние на женское
здоровье**

80–88

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Ю. Э. Доброхотова,
В. В. Романовская /**Комбинация
фитоэстрогенов
и β-аланина в
альтернативной
негормональной терапии
климактерического
синдрома**

92

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

2020/ май–ноябрь

Важные отраслевые событияOpinion
LeaderЛюди. События.
Комментарии**РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ФОКУСЕ
МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА**

В течение четырех дней, в конце января 2020 года, в ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова в Москве прошла работа уже ставшего традиционным XIV Международного конгресса по репродуктивной медицине. Идеями вдохновителями этого значимого профессионального мероприятия вновь выступили Г. Т. Сухих — президент конгресса академик РАН, профессор директор Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии и Л. В. Адамян — председатель организационного комитета конгресса академик РАН, профессор заместитель директора Центра им. В. И. Кулакова.

По данным Минздрава РФ, в первом полугодии 2019 года в разных регионах страны частота бесплодных браков составила от 17,2% до 24%. Учитывая, что демографическая проблема с годами становится все острее не только в России, но и во многих странах мира, вопросы востребованности и эффективности вспомогательных репродуктивных технологий не теряют своей актуальности. В связи с этим конгресс по репродуктивной медицине преследует цель улучшения качества оказания помощи в планировании семьи и рождении детей, а именно: внедрение современных технологий в диагностику и лечение заболеваний, увеличение результативности применения вспомогательных репродуктивных технологий, оказание высококвалифицированной помощи беременным женщинам и новорожденным, развитие репродуктивного здоровья у женщин, мужчин и детей.

В этом году интерес к конгрессу проявили более 1500 участников из 24 стран (Австрия, Азербайджан, Беларусь, Бельгия, Великобритания, Германия, Израиль, Индия, Италия, Казахстан, Канада, Киргизия, Молдова, Нидерланды, ОАЭ, Португалия, Россия, Румыния, США, Узбекистан, Украина, Франция, Швейцария, Япония), 70 субъектов РФ и 186 городов России. Работа конгресса проходила в формате пленарных и секционных заседаний, которые охватили такие основные темы научной программы, как профилактика репродуктивных потерь, ведение беременности

высокого риска, сохранение репродуктивного здоровья и качества жизни при различных заболеваниях. Ведущие специалисты международного уровня поделились новейшими достижениями в репродуктивной медицине. Большой интерес вызвали интерактивные прямые трансляции из операционных Центра акушерства и гинекологии им. Кулакова. Участники конгресса стали свидетелями сложных операций в области репродуктивной хирургии. В формате школ были раскрыты темы перинатальной медицины, лапароскопии в гинекологии, эндоскопической хирургии, междисциплинарного подхода к лечению. В рамках конгресса проведено совещание главных специалистов акушеров-гинекологов Минздрава России из всех федеральных округов и регионов.

Организаторы конгресса, среди которых, помимо ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова, Минздрав РФ, Российское общество акушеров-гинекологов, Общество по репродуктивной медицине и хирургии (ОРМХ) и Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ) уверены, что в начале следующего года очередной Международный конгресс по репродуктивной медицине представит обновленную научную программу.

110 ЛЕТ КАФЕДРЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА РНИМУ ИМ. Н. И. ПИРОГОВА: ВЕХИ НАУЧНОГО ПУТИ

А. З. Хашукоева

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва

В 2019 году свой 110-летний юбилей отметила кафедра, создание которой было серьезным прорывом в системе высшего образования в России, поскольку женщины с дипломом лекаря наравне с мужчинами могли заниматься медицинской практикой. Сегодня кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова продолжает славные традиции, заложенные более века назад, и покоряет новые вершины в научной, практической и образовательной деятельности

Кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета Высших женских курсов в Москве была организована в 1909 году профессором Николаем Ивановичем Побединским. Тогда, 17 сентября 1909 года, он прочитал первую лекцию по акушерству слушательницам Высших женских курсов. Приобретая специальность акушерки, слушательницы курсов доказывали, что предназначение женщины рожать детей не противоречит ее умению принимать роды. В 1894 году Н. И. Побединский защитил докторскую диссертацию «Материалы к учению о предлежании детского места в клиническом отношении» в Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге, а в 1895 году в клинике Московского университета впервые в России провел операцию кесарева сечения с успешным исходом. В дальнейшем Николай Иванович выполнил множество таких операций, особое внимание он уделял асептике,

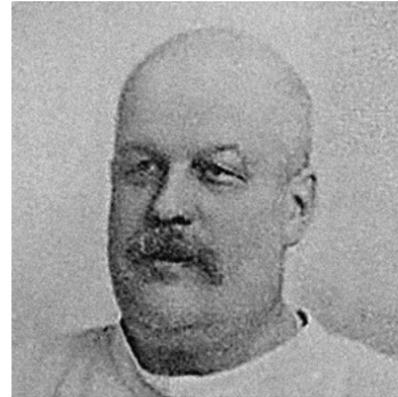
что сразу отразилось на снижении смертности. Внедрение асептики в акушерство стало большой заслугой профессора и его учеников. При Н. И. Побединском для студентов на кафедре был впервые введен акушерский семинар. С 1909 по 1920 год сотрудники кафедры занимались разработкой основ оперативного акушерства и патологии беременности. Научные труды Н. И. Побединского посвящены способам ведения родов при узком тазе, токсикозам у беременных, хирургическому лечению беременных с опухолями матки. Он написал «Краткий учебник акушерства» (1905), выдержавший 7 изданий, «Успехи кесарского сечения в России за последние 25 лет» (1913). В разные годы руководителями и сотрудниками кафедры были известные профессора и ученики Н. И. Побединского: Федор Александрович Александров, Павел Кирикович Унтилов, Евгений Митрофанович Курдиновский, Сергей Апполинарьевич Селицкий, Леонид Николаевич Варнек, Исаак Леон-

тьевич Брауде, Иосиф Исаакович Фейгель — опытные клиницисты и блестящие лекторы. С первых дней создания на кафедре велись разносторонние актуальные и перспективные исследования, закладывались основы многих будущих научных направлений в акушерстве и гинекологии. Впервые в России были начаты исследования по выявлению причин, лечению и профилактике атонических маточных кровотечений, тактике ведения родов при узком тазе, профилактике послеродовых заболеваний, по влиянию искусственных абортов на заболеваемость женщин. Так, Евгений Митрофанович Курдиновский опубликовал около 100 научных работ, посвященных охране материнства и младенчества, физиологии и патологии женского организма, профессиональной патологии и профилактике женских болезней, обезболиванию родов, научным основам диспансеризации. Он внес вклад в становление социально-гигиенического направления в акушерстве и гинекологии.



С 1921 по 1930 год кафедру женских болезней возглавлял профессор Исаак Леонтьевич Брауде

В 1903 году Е. М. Курдиновский защитил докторскую диссертацию о физиологических и фармакологических опытах на изолированной матке. Его клинко-экспериментальные исследования, обобщенные в монографии «Об обезболивании нормальных родов» (1906), способствовали решению проблемы обезболивания родов в России. Он — автор руководства по гистологии женской половой сферы (1910). Разработанная Е. М. Курдиновским схема возбуждения родовой деятельности носит его имя. Он предложил ряд методик для изучения влияния труда и быта на организм женщины, а также комплекс мероприятий по профилактике онкологических заболеваний в гинекологии, подготовил к изданию «Краткий курс патологической гистологии женской половой сферы» (1910), «Женские болезни, как патологические жизнепроявления всего организма» (1924). Е. М. Курдиновский состоял членом правления Всесоюзного научного общества акушеров-гинекологов, ученого медицинского совета Наркомздрава РСФСР, избирался почетным председателем заседаний VII и VIII Всесоюзных съездов акушеров и гинекологов.



Леонид Николаевич Варнек

Большой вклад в научную деятельность кафедры акушерства и гинекологии внес профессор Федор Александрович Александров, руководивший кафедрой с 1912 по 1921 год. Он проявил себя как сторонник более тесной связи достижений теоретической и практической медицины, пропагандировал расширение экспериментальной работы в клинике. Под его руководством проводились работы по изучению свертывания крови, микрофлоры влагалища при инфицированных абортках, внедрена техника операции Вертгейма. С 1921 по 1930 год кафедру женских болезней возглавлял профессор Исаак Леонтьевич Брауде. На протяжении этих лет научная деятельность кафедры была направлена на разработку диагностики и методов оперативного лечения рака шейки матки. Коллектив кафедры вел большую работу по воспитанию молодых кадров. Помимо чтения лекций по акушерству и гинекологии на 4 курсе, для студентов 5-го курса ввели обязательные групповые практические занятия, включавшие работу в отделении и поликлинические приемы. И. Л. Брауде — автор около 100 научных работ, в том числе 5 руководств по аку-

шерству и гинекологии для врачей и студентов. Основные его труды посвящены вопросам оперативной гинекологии, неотложной помощи при акушерско-гинекологических заболеваниях, ранней диагностике рака матки, а также вопросам организации акушерско-гинекологической помощи. Он предложил новые методики операции при раке матки, трансперитонеального шеечного (перешеечного) кесарева сечения, а также усовершенствовал методики кольпотомии, хирургического лечения выпадения матки и влагалища и другие.

И. Л. Брауде проводил большую работу как председатель Центральной научной комиссии по борьбе с абортками и член президиума комиссии по родовспоможению МЗ СССР и МЗ РСФСР. И. Л. Брауде состоял членом президиума Всероссийского и Московского обществ акушеров-гинекологов. В течение 18 лет был главным редактором журнала «Акушерство и гинекология».

Свои соображения по вопросам преподавания профессор И. Л. Брауде изложил в работах «К реформе медицинского образования» и «О поликлиническом методе преподавания». Совместно с коллегами им были изданы крупные руководства и монографии, которые неоднократно переиздавались: «Прободение матки» (1918, 1921), «Раннее распознавание рака матки» (1928, соавт. Е. Ф. Беляева), «Неотложная оперативная помощь при гинекологических кровотечениях» (1932), «Женская консультация» (1939, соавт. М. С. Найдич), «Консервативное лечение женских болезней» (1939), «Неотложная хирургия в акушерстве и гинекологии» (1947), «Оперативная гинекология» (1959), «Неоперативная гинекология» (1957, соавт. М. С. Малиновский, А. И. Серебров.); «Неотложная помощь при акушерско-гинекологической патологии» (1962, соавт. Л. С. Персианинов).



Е. М. Курдиновский состоял членом правления Всесоюзного научного общества акушеров-гинекологов, ученого медицинского совета Наркомздрава РСФСР, избирался почетным председателем заседаний VII и VIII Всесоюзных съездов акушеров и гинекологов

Большой вклад в научные изыскания кафедры внес профессор Сергей Апполинарьевич Селицкий — автор более 100 научных работ, в том числе ряда монографий. В 1921 году он защитил докторскую диссертацию на тему «К вопросу об эклампсии в клиническом отношении». С. А. Селицкий выступал против лечения эклампсии как заболевания, обусловленного интоксикацией, и одним из первых

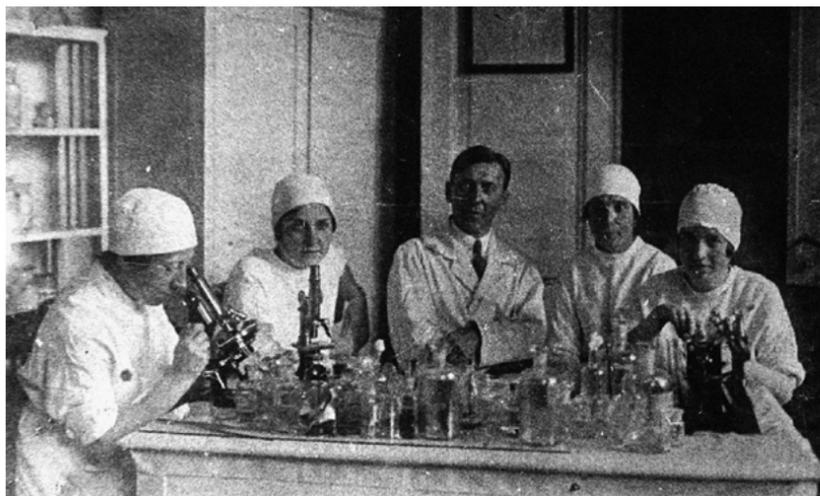
начал проводить лечение без применения наркотических средств. Ряд его исследований посвящен токсикозам беременных, в частности он предложил классификацию дерматозов беременных. Большой практический интерес представляли его работы по лактотерапии в акушерстве и гинекологии, раннему вставанию после родов, а также по применению противозачаточных средств. Профессор Селицкий

совместно с директором гинекологической клиники Московского университета профессором А. П. Губаревым в 1927 году опубликовал одну из первых в нашей стране монографий «Противозачаточные средства в современном научном освещении», которая переиздавалась 4 раза.

С. А. Селицкий был популяризатором науки, редактором раздела «Акушерство. Гинекология» первого издания Большой медицинской энциклопедии. Его перу принадлежат 15 научно-популярных книг по охране здоровья женщины.

Несмотря на то что Сергей Апполинарьевич Селицкий был крупным специалистом в области гинекологии, в 1935 году он вместе с женой и двумя дочерьми был выслан из Москвы в Поволжье. Селицкие возвратились в столицу только перед началом Великой Отечественной войны. Дочь Сергея Апполинарьевича София Сергеевна (1922—1998) пошла по стопам отца: она была одной из выдающихся в России женщин-профессоров, с 1963 по 1998 год руководила гинекологическим отделением НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. В 1931—1941 и в 1945—1951 годах кафедрой акушерства и гинекологии 2-го ММИ руководил профессор подполковник медицинской службы Иосиф Исаакович Фейгель. Во время войны он был главным гинекологом Западного и 3-го Белорусского фронтов. Позднее был арестован по «делу врачей».

Под непосредственным руководством И. И. Фейгеля на кафедре изучались нарушения менструального цикла в различные периоды жизни женщины и роль в этом яичников, диагностика и лечение воспалительных заболеваний женских половых органов и злокачественных новообразований органов малого таза, внематочной беременности, широко внедрялось обезболивание в акушерстве



и гинекологии, разрабатывалась техника парафинолечения как в стационаре, так и амбулаторно. Научные труды Иосифа Исааковича Фейгеля и сотрудников кафедры (Г. Е. Гофман, Б. А. Левитин, Н. Д. Силина, Р. С. Орлова, Н. Я. Сосенкова, З. М. Захарова, К. Г. Комарова и др.) были посвящены вопросам мертворождаемости, обеспечения нормального течения беременности, родов и послеродового периода; диагностике гонорей у женщин; вопросам гигиенического режима во время беременности и после родов; геморрагическим метростазам; хирургическим вмешательствам при различных гинекологических и урологических заболеваниях; исто-

Евгений Митрофанович Курдиновский с сотрудниками кафедры и в лаборатории

рии медицины. Так, А. Б. Прейсман за работу «Материалы к истории русского акушерства первой половины XIX века» был удостоен ученой степени доктора медицинских наук. С 1930 по 1950 год сотрудники кафедры акушерства и гинекологии защитили 6 докторских и 30 кандидатских диссертаций, опубликовали более 300 статей, выступали с докладами на Всесоюзных и Всероссийских съездах. Пятеро сотрудников кафедры стали профессорами вузов и научно-исследовательских институтов. За

этот период на кафедре в дополнение к существующей патогистологической лаборатории и музею были организованы биохимическая и серологическая лаборатории, физиотерапевтическое и радиорентгенологическое отделения. Основные труды, опубликованные И. И. Фейгелем: «Мертворождаемость» (1929), «К вопросу о возникновении типических разрывов промежности и продольных спонтанных разрывов шейки матки во время родов» (1930), «Кариологические исследования овогенеза у человека» (1935), «Анатомо-физиологические особенности нормального послеродового периода. Его гигиена и диететика» (1937), «Диагностика женской гонорей реакцией на гонококковый антиген» (1941), «Здоровье женщины и материнство» (1960).

С 1951 по 1955 год Иосиф Исаакович Фейгель заведовал гинекологическим отделением Института акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения СССР. Был арестован по «делу врачей», после освобождения, с 1955 по 1959 год, руководил кафедрой акушерства и гинекологии Калининского медицинского института.

С 1950 по 1958 год кафедрой руководил профессор Иосиф Федорович Жордания, который в 1937 году защитил докторскую диссертацию «Влияние гипофизарно-овариальных гормонов на сократительную деятельность матки животных в различные фазы полового цикла и беременности».

Во время Великой Отечественной войны профессор И. Ф. Жордания стал главным акушером-гинекологом Красной Армии, основателем военной гинекологии. Это был первый случай в истории, до него ни в одной армии мира не существовало подобной должности. Впоследствии этот опыт стали использовать армии США, Израиля и других стран. Профессор И. Ф. Жордания

разработал систему оказания медицинской помощи женщинам на различных этапах медицинской эвакуации.

Как заведующий кафедрой Иосиф Федорович вместе со своими сотрудниками продолжал исследования биомеханизма родов, аномалий родовой деятельности, лечения миомы матки, бесплодия (З. М. Захарова, И. М. Грязнова, Л. П. Бакулева, К. Я. Иванова, С. Я. Малиновская, К. К. Лапко, В. И. Ельцов-Стрелков, И. В. Ильин, Г. М. Савельева, А. С. Слепых, В. И. Верулашвили). Блестящий педагог, талантливый методист и организатор, И. Ф. Жордания уделял большое внимание практическим занятиям со студентами в больничных палатах, нацеливал сотрудников кафедры на изучение клиники родов. Серия работ, посвященных этому вопросу, легла в основу сборника «Биомеханизм родов», а формулу определения предполагаемой массы плода «по Жордания» знает каждый студент-медик.

Многосторонняя научная и практическая деятельность И. Ф. Жордания, его богатый педагогический и клинический опыт нашел отражение в трех больших трудах: «Практическая гинекология (избранные главы)», учебники «Акушерство» и «Гинекология», — по которым выучилось не одно поколение врачей акушеров-гинекологов. Он был членом президиума Всемирной федерации акушеров-гинекологов, председателем правления Всесоюзного общества акушеров-гинекологов, заслуженным деятелем науки. Вторым профессором на кафедре в это время работал профессор А. В. Ланковиц, который был большим знатоком оперативного акушерства. Совместно с доцентом кафедры А. А. Ивановым он обобщил свой многолетний опыт в руководстве «Акушерский фантом». В связи с переходом И. Ф. Жордания на должность директора НИИ



Заведующая кафедрой заслуженный деятель науки, д. м. н. профессор Ирина Михайловна Грязнова проводит обход в гинекологическом отделении 1-й Градской больницы им. Н. И. Пирогова



Коллектив сотрудников кафедры акушерства и гинекологии 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова и врачи гинекологического отделения 1-й Градской больницы

физиологии и патологии женщины в Тбилиси в 1958 году, заведующим кафедрой был избран Леонид Семенович Персианинов, при котором коллектив кафедры большое внимание уделял проблеме антенатальной охраны плода и профилактике перинатальной смертности. Научные изыскания коллектива кафедры проводились в постоянном содружестве с физиологами, биохимиками, патоморфологами НИИ Москвы.

В работах, выполненных коллективом кафедры, широко освещались применение фоно- и электрокардиографии у плода, опыт использования нового комплексного метода определения дыхательной функции и кислотно-щелочного состояния крови плода, схемы профилактики и лечения внутриутробной гипоксии плода, а также методы лечения новорожденных, родившихся в асфиксии (Л. С. Персианинов, И. В. Ильин, Г. М. Савельева, Т. В. Червакова, В. Г. Второва). Все эти исследования нашли отражение в докторских диссертациях. В клинике внедряется метод лечения патологического ацидоза у беременных, плода и новорожденных введением щелочных растворов и глюкозы (Г. М. Савельева). Особую ценность представляет монография Л. С. Персианинова «Асфиксия плода и новорожденного» (1961), удостоенная премии им. В. Ф. Снегирева АМН СССР. Коллективом кафедры издается монография «Основы клинической кардиологии плода» (авторы Л. С. Персианинов, И. В. Ильин, Г. М. Савельева, Т. В. Червакова, Р. А. Мейтина, В. Г. Карпман, Н. А. Юрина). Была разработана методика обезболивания при акушерских и гинекологических операциях с применением блокады рефлексогенных зон (Л. С. Персианинов, Л. С. Скрипчук, Г. П. Умеренков). Физиопсихопрофилактической подготовке беременных к родам посвящена кандидатская диссертация В. М. Мазуровой. В кандидатской диссертации Е. А. Чернухи нашел отражение метод прерывания беременности с помощью вакуум-аппарата, свертывающей системе крови при акушерских и гинекологических кровотечениях посвящена диссертация К. В. Порай-Кошица. Профессор И. М. Грязнова — одна из первых в нашей стране освоила и внедрила в практику новые методы исследования в гинекологии

для ранней диагностики опухолей гениталий, в 1965 году была издана монография «Рентгеноконтрастная пельвиография и эндоскопия в гинекологии», которая стала первым отечественным трудом по этим вопросам.

В работах, выполненных коллективом кафедры, особое внимание уделялось новейшим методам диагностики и терапии внутриутробного состояния плода. Изучению дыхательной функции плода посвящена докторская диссертация Г. М. Савельевой (1968), патогенезу, клинике и диагностике внутриутробной асфиксии плода — докторская диссертация Т. В. Черваковой. Доцент Л. П. Бакулева много лет работала над проблемой женского бесплодия и в 1969 году успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Диагностика и консервативные методы лечения женщин, страдающих бесплодием».

Многие аспиранты и сотрудники кафедры, защитив кандидатские и докторские диссертации, стали профессорами вузов и НИИ (В. М. Сидельникова, Е. А. Чернуха, В. Н. Демидов, М. В. Федорова, Л. П. Бакулева).

В 1967 году академик Л. С. Персианинов стал директором НИИ акушерства и гинекологии МЗ СССР и совмещал эту должность с руководством кафедры акушерства и гинекологии 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. С 1967 по 1991 год, после ухода профессора Л. С. Персианинова, директором НИИ акушерства и гинекологии МЗ СССР и одновременно заведующей кафедрой акушерства и гинекологии 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова стала доктор медицинских наук профессор Ирина Михайловна Грязнова. Особое внимание коллектив кафедры акушерства и гинекологии под ее руководством уделял проблеме антенатальной охраны плода и профилактике перинаталь-

ной смертности. В 1985 году была издана монография «Сахарный диабет и беременность» (И. М. Грязнова и В. Г. Второва), по этой теме проводилась большая научная работа (В. Г. Второва, Т. В. Себко, В. Ф. Ордынский). Изучались возможности реабилитационных мероприятий после родов (З. В. Васильева, Т. А. Краснова, Л. В. Фандеева), роль иммунной системы при нормально протекающей беременности и гестозе (Т. В. Златовратская), исследовались гиперпластические процессы эндометрия (Е. Г. Исаева), разрабатывались оптимальные методы реабилитации больных после операции по поводу внематочной беременности (Е. К. Гранатова), а также возможности гипотермии при лечении острых воспалительных заболеваний гениталий, при гинекологических операциях, кесаревом сечении (В. А. Загребина, А. М. Торчинов, А. А. Чарчоглян, А. А. Неверов), пересадке ткани яичника в полупроницаемых мембранах для лечения посткастрационного и гипоменструального синдрома (Л. В. Балиос). Под руководством профессора О. В. Макарова завершена комплексная работа по раннему выявлению опухолей яичников (С. А. Борисенко, А. З. Хашукоева, Н. Н. Николаев, М. Ф. Фомина, В. Н. Косецкий, Н. Н. Яковлева, Ю. Э. Доброхотова, Н. Б. Моисеева и др.). Результатом проведенных исследований явилась докторская диссертация О. В. Макарова «Патогенетические основы диагностики и лечения опухолей яичников» (1990), которая имела большое научное значение и практическую необходимость.

На кафедре определилось новое важное направление научных исследований по диагностике и лечению бесплодия, которое возглавил доцент В. М. Здановский.

С 1991 по 2014 год заведующим кафедрой был профессор Олег Васильевич Макаров, под руководством

С 1991 по 2014 год заведующим кафедрой был профессор Олег Васильевич Макаров, под руководством которого успешно проводилась научная работа по разным направлениям



которого успешно проводилась научная работа по разным направлениям: сахарный диабет и беременность (Т. В. Себко, Л. Х. Хейдар, М. В. Бурденко, Е. А. Бояр, Н. А. Митрофанова); особенности течения беременности и родов у женщин, страдающих заболеваниями почек (З. В. Васильева, А. В. Тягунова); беременность, роды и послеродовый период у больных туберкулезом легких (С. И. Каюкова); изучается роль антител к фосфолипидам в развитии артериальной гипертензии у беременных, при миоме матки и раке эндометрия (Л. А. Озолина, С. Б. Керчелаева, А. М. Алимурзаева, Л. А. Филатова). В 1998 году издана

монография «Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии» (О. В. Макаров, Л. А. Озолина). В 1999 году Л. А. Озолина защитила докторскую диссертацию на тему «Прогнозирование и профилактика тромбозов и тромбоэмболии в акушерстве и гинекологии». В 2005 году С. Б. Керчелаева защитила докторскую диссертацию на тему «Роль приобретенных и наследственных факторов тромбофилии в развитии осложнений беременности», по материалам которой издана монография «Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложнений беременности».

Проводится анализ цитокинов у беременных и новорожденных группы риска по внутриутробному инфицированию, определено прогностическое значение неинвазивных методов исследования для оценки состояния плода, разработан метод озонотерапии в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности (Н. Н. Николаев, Л. В. Попова, П. В. Козлов, О. Б. Яценко).

Большое внимание уделяется эндокринологическим аспектам беременности и родов (Н. Н. Николаев, И. В. Бахарева, А. Д. Подтетнев), реабилитации репродуктивной функции, лечению бесплодия и невынашивания беременности (Т. Н. Савченко, В. М. Здановский). В 1998 году доцент В. М. Здановский получил премию Правительства РФ за достижения в диагностике и лечении бесплодного брака, а в 2000 году он защитил докторскую диссертацию «Современные подходы к лечению бесплодного брака».

Одним из приоритетных направлений на кафедре остается профилактика, диагностика и терапия рака женских половых органов (С. А. Борисенко, Ю. Э. Доброхотова, А. А. Кротенко, О. Ю. Игнатченко, К. К. Мгдесян).

На кафедре разрабатывается новое направление — обоснование заместительной гормонотерапии при эстрогендефицитных состояниях у женщин после естественной и хирургической менопаузы (Ю. Э. Доброхотова, Т. А. Чернышенко, Г. Ю. Терешкович).

Ю. Э. Доброхотова, возглавлявшая научную группу по данной проблеме, в 2000 году защитила докторскую диссертацию на тему «Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции)». В 2001 году выпущена монография «Синдром гистерэктомии» (О. В. Макаров, В. П. Сметник,

Ю. Э. Доброхотова), которая признана лучшей на конкурсе научных исследований 2001 года в РГМУ.

На кафедре проводятся исследования по оптимизации хирургической коррекции пролапса матки (О. В. Макаров, С. В. Камоева), изучаются возможности эндоскопических доступов (лапароскопия, гистероскопия) в диагностике и лечении гинекологических заболеваний (О. В. Макаров, В. М. Здановский, Ю. Э. Доброхотова, Л. В. Фандеева, Г. Ю. Терешкович), ведение беременности с преждевременным разрывом плодных оболочек (П. В. Козлов, Н. Н. Луценко, Е. В. Дубинина, А. В. Руденко).

Сотрудники кафедры выпустили ряд монографий: «Артериальная гипертензия, только ли гестоз?» — авторы О. В. Макаров, Н. Н. Николаев, Е. В. Волкова; «Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет» — О. В. Макаров, Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, И. В. Бахарева, О. В. Ганковская; «Акушерство. Клинические лекции» и «Гинекология. Клинические лекции» — под редакцией О. В. Макарова; «Инфекции в акушерстве и гинекологии» — под редакцией О. В. Макарова, В. А. Алешкина, Т. Н. Савченко. Соавторами национальных руководств по акушерству, гинекологии, кардиологии, скорой медицинской помощи стали О. В. Макаров, Ю. Э. Доброхотова, А. З. Хашукоева, Л. А. Озолина. Эффективно используются разработанные на кафедре программы «Обучение и лечение беременных с СД 1 типа» и «Обучение больных с СД, ожирением».

В 2011 году доцент П. В. Козлов защитил докторскую диссертацию на тему «Преждевременный разрыв околоплодных оболочек при недоношенной беременности (Прогнозирование. Тактика ведения. Перинатальные исходы)», имевшую несомненную научную новизну и практическую значимость.



Прошло 110 лет со дня образования кафедры, а деятельность ее продолжается, ведется активная научная, лечебная и образовательная работа, и много свершений еще впереди!

Итогом проводившихся на кафедре исследований по изучению беременных с артериальной гипертензией в 2013 году стала докторская диссертация доцента Е. В. Волковой на тему «Гипертензивные расстройства у беременных: дифференцированный подход к диагностике, тактике ведения и лечению».

В 2002 году была организована кафедра акушерства и гинекологии московского факультета РГМУ, заведующей которой стала первая аспирантка профессора О. В. Макарова доктор медицинских наук,

профессор Ю. Э. Доброхотова. Под ее руководством активно ведется учебно-методическая работа: последипломная подготовка, повышение квалификации сотрудников, сертификация специалистов и подготовка научно-педагогических кадров. На кафедре проводится большая научная работа по актуальным проблемам акушерства и гинекологии: молекулярные и генетические факторы тромбофилии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша, система гемостаза при беременности высокого риска развития аку-

шерской патологии, возможности эмболизации маточных артерий при миоме матки, новые подходы к реконструктивно-пластическим операциям при пролапсах гениталий, особенности заместительной гормональной терапии с учетом возраста и экстрагенитальной патологии, диагностика и лечение предменструального синдрома — все они нашли отражение в 25 кандидатских и докторских диссертациях, патентах на изобретения.

Под руководством профессора Ю. Э. Доброхотовой опубликованы «Клинические лекции и по акушерству и гинекологии. Руководство. Библиотека врача-специалиста», «Тромботические состояния в акушерской практике», «Неразвивающаяся беременность», «Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога», «Микробиоценоз генитального тракта женщины».

В 2013 году профессор Ю. Э. Доброхотова получила звание лауреата премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

В 2014 году кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета и московского факультета вновь стали единым целым, и под руководством Ю. Э. Доброхотовой продолжают научно-исследовательские работы по различным направлениям.

За последние годы научные сотрудники кафедры защитили 4 докторские диссертации: «Особенности диагностики, лечения, ведения гинекологических заболеваний у больных с дисплазией соединительной ткани» (2014) — доцент И. Ю. Ильина; «Эмболизация маточных артерий. Новые технологии в оперативной гинекологии и акушерстве» (2015) — доцент И. И. Гришин; «Патогенетические аспекты прогнозирования, диагностики и лечения пролапса тазовых органов» (2015) — доцент

С. В. Камоева; «Поздние акушерские осложнения, ассоциированные с грамотрицательными бактериальными инфекциями. Патогенез, клиника, диагностика и профилактика» (2018) — доцент К. Р. Бондаренко. Сотрудники кафедры по результатам исследований публикуют свои научные труды: «Клинические лекции по акушерству» — под редакцией Ю. Э. Доброхотовой и О. В. Макарова; «Опухоли шейки матки» — М. Г. Венедиктова, Ю. Э. Доброхотова; «Гиперплазия эндометрия» — Ю. Э. Доброхотова, Л. В. Сапрыкина; «Рак тела матки» — М. Г. Венедиктова, Ю. Э. Доброхотова, К. В. Морозова, М. Д. Тер-Ованесян; «Венозные тромбозы и эмболии в акушерстве» — Ю. Э. Доброхотова, А. А. Щеголев, С. А. Папоян, Е. И. Боровкова.

За последние 5 лет увидели свет 323 печатные работы, сделаны 52 доклада на конгрессах, симпозиумах, съездах, научных конференциях, ежегодно организуются и проводятся Международный междисциплинарный саммит «Женское здоровье», Всероссийская конференция РОАГ в Ялте «Здоровье женщины и ребенка: от прошлого к будущему» с международным участием.

Научная деятельность кафедры в настоящее время ведется совместно с 5 кафедрами и 3 лабораториями РНИМУ им. Н. И. Пирогова и 5 НИИ Москвы.

Под руководством Ю. Э. Доброхотовой ведется огромная работа по таким направлениям, как: невынашивание беременности различного генеза (патология системы гемостаза — тромбофилия генетического и приобретенного характера, антифосфолипидный синдром, персистенция вирусно-бактериальной инфекции); гормональные аспекты невынашивания (гиперандрогения, патология щитовидной железы, различные фор-

мы недостаточности лютеиновой фазы); подготовка к беременности при различной экстрагенитальной патологии, при невынашивании беременности; лечение патологии беременности разных сроков; современные подходы к лечению истмико-цервикальной недостаточности, гормональных нарушений, угрозы преждевременных родов; современные подходы к лечению плацентарной недостаточности, гипоксии плода, преэклампсии; ведение и консультирование беременных с хроническими заболеваниями эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой системы, эпилепсией, сахарным диабетом, патологией печени, щитовидной железы, заболеваниями вен (в т. ч. варикозной болезнью вен нижних конечностей) и патологией системы гемостаза; ведение и родоразрешение беременных после эмболизации маточных артерий; ведение беременности и родов у беременных групп риска, с тромбофилией, гипергомоцистеинемией; современные технологии в ведении беременных с преэклампсией, артериальной гипертензией, гипоксией, холестаазом; современная клиническая фармакология у беременных и в родах; эмболизация маточных артерий; гиперпластические процессы эндометрия; миома матки; малоинвазивные методы лечения в гинекологии, в том числе фотодинамическая терапия. Прошло 110 лет со дня образования кафедры, а деятельность ее продолжается, ведется активная научная, лечебная и образовательная работа, и много свершений еще впереди!

Я ЧУВСТВУЮ СВОЮ ПРИЧАСТНОСТЬ К ЧУДУ

Акушерство и гинекология — очень сложная, но самая замечательная специальность

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ЛФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Юлия Эдуардовна Доброхотова о деятельности кафедры и современных тенденциях в акушерстве и гинекологии

На кафедру Ю. Э. Доброхотова пришла еще ординатором и до сих пор не изменила родным стенам. Впитав все лучшее, что накоплено ее предшественниками более чем за вековую историю, она уже более 15 лет вносит свою лепту в развитие кафедры в качестве руководителя.

— Юлия Эдуардовна, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова создана 110 лет назад. Какие традиции заложены в этот период? Какие достижения вам хотелось бы отметить?

— Первая лекция на кафедре была прочитана в сентябре 1909 года, и первым ее заведующим был один из ведущих русских акушеров Николай Александрович Побединский. Работали такие видные отечественные акушеры-гинекологи, как профессора Б. А. Архангельский, И. Ф. Жордания, А. В. Ланковиц, Л. С. Персианинов. Эти люди писали учебники, по которым мы преподаем до сих пор.

Кафедра всегда занимала передовые позиции в научных изысканиях. Наши врачи одними из первых начали проводить эндоскопические и лапароскопические операции. Ирина Михайловна Грязнова, которая руководила кафедрой с 1967 по 1991 год, ввела рентгеновский метод обследования онкогинекологических больных. Профессор Валерий Мстиславович Здановский, на протяжении долгих лет работавший на кафедре, считается одним из основоположников метода экстракорпорального оплодотворения. Сейчас



кажется: без всего этого уже невозможно, а когда-то в стенах Первой градской все только начиналось. Здесь наблюдались пациентки с различными экстрагени- тальными заболеваниями во время беременности. Это очень сложная проблема, потому что сама по себе бе- ременность подразумевает особое отношение, а когда она протекает на фоне заболеваний, это требует еще большего профессионализма от специалистов и более широкого кругозора, чем у рядового акушера-гинеко- лога. Родильный дом при Первой градской, который, к сожалению, из-за ветхости здания и несоответствия санитарно-эпидемиологическому режиму уже закрыт, специализировался на приеме пациенток с сахарным диабетом. Здесь также занимались беременными с тромботическими осложнениями, с неврологическими заболеваниями, с проблемами почек. Кафедра славит- ся своими новаторами — сотрудниками, которые, стал- киваясь со сложными проблемами, всегда решали их. Конечно, педагогическая работа, воспитание нового поколения врачей — важнейшая задача кафедры. Но если раньше обучение проходило, что называется, у постели больного, то сейчас для наших ординаторов и аспирантов мы также активно практикуем симуля- ционные циклы. Проводим курсы повышения квали- фикации и переподготовки врачей.

— *Какие задачи вы ставили перед собой, возглавив кафедру 6 лет назад? Что из задуманного уже удалось осуществить?*

— Фактически я руковожу с 2003 года, тогда я возглави- ла кафедру московского факультета, где мы готовили врачей по заказу Департамента здравоохранения Москвы. Когда эта задача была выполнена, москов- ский и лечебный факультеты объединились, и к ним примкнул еще вечерний факультет. Кафедрой в таком формате я руковожу с 2014 года. Предыдущий заведу- ющий, профессор Олег Васильевич Макаров, — мой учитель, которого я очень люблю и уважаю. Я была его первой аспиранткой. Очень горда этим, но и чувствую огромную ответственность, что Олег Васильевич до- верил мне кафедру.

Конечно, нужно было сохранить традиции и не поте- рять одно из ведущих положений, которое занимала кафедра. На сегодняшний день у нас работает около 70 человек, и это самый большой коллектив среди кафедр акушерства и гинекологии. Сейчас у нас 11 клинических баз, поэтому фактически во всех разделах акушерства и гинекологии на кафедре есть высоко- профессиональные специалисты, и мы можем решить практически любые задачи.

Новое для нас в последнее время — это то, что раньше мы преподавали только студентам и ординаторам, а те- перь в рамках программы непрерывного медицинского образования занимаемся еще и с врачами. А это уже



Доброхотова Юлия Эдуардовна

заслуженный врач РФ, д. м. н.,
профессор

Заведующая кафедрой акушерства и гине- кологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Окончила с красным дипломом 2-й МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова (ныне РНИМУ им. Н. И. Пи- рогова). Обучалась в клинической ординатуре и аспирантуре по специальности «акушер- ство и гинекология» на кафедре лечебного факультета.

несколько другой уровень: мы должны не только учить новичков в профессии, но и быть готовыми ответить на вопросы практикующих специалистов, должны быть в курсе всего нового и уметь это объяснить. Например, сейчас в образовательном процессе очень широко применяются симуляции, и для того, чтобы быть ком- петентными и преподавать такой материал, сотрудники кафедры оканчивали специальные курсы в Стэнфорд- ском университете. Очень важно заранее отработать действия каждого в командной работе бригады, осо- бенно в таких экстренных ситуациях, как кровотечение, тяжелые эклампсии. И тогда на практике каждый будет на своем месте и не потеряются драгоценные минуты. Также на симуляторах мы учим выполнять эндоскопи- ческие операции. Раньше мы постепенно передавали свой опыт: сначала молодые врачи ассистировали на операциях, мы им доверяли какие-то этапы. Теперь все оттачиваем на симуляторах и потом уже допускаем их непосредственно к больным. Это то новое, что нам пришлось освоить, и мы с этим справились.

В 1990 году защитила кандидатскую диссер- тацию по теме «Активное выявление рака яичников».

В 2000 году защитила докторскую диссер- тацию по теме «Гистерэктомия в репродук- тивном возрасте — системные изменения в организме женщины».

Работая на кафедре, прошла все ступени от ассистента до профессора. С 2003 по 2014 год заведовала кафедрой акушерства и гинеколо- гии московского факультета с курсом ФУВ РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

С 2014 года по настоящее время заведует ка- федрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пи- рогова.

Ю. Э. Доброхотова — автор изобретений и многочисленных трудов в области гинеко- логии. Владеет всеми видами традиционных гинекологических операций. Ежегодно при- нимает участие в работе международных и российских конгрессов по акушерству и гине- кологии, выступает с докладами.

Под ее руководством защищено более 30 кан- дидатских и докторских диссертаций.

В 2013 году Ю. Э. Доброхотовой присвоено зва- ние лауреата премии Правительства Россий- ской Федерации в области науки и техники.

В 2014 году присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

— *Какие еще современные тенденции в акушерстве и гинекологии или в медицине в целом нашли отражение в образовательном процессе?*

— Очень важно, что сейчас мы должны работать строго в соответствии с протоколами, которые Минздрав вы- пускает в большом количестве по различным заболе- ваниям, и, конечно, нам нужно их знать и доносить до врачей. Просто прочитать протокол — это одно, и со- всем другое, когда мы все проговариваем и обсуждаем. Мы должны быть в курсе всех мировых новостей по нашему профилю: какие применяются новые методи- ки, технологии, лекарственные препараты, о которых мы тоже рассказываем с позиции их использования на основе протокола. С одной стороны, мы должны персонализированно подходить к каждому пациенту, с другой — придерживаться протокола. Нужно найти золотую середину, подобрать тот пункт протокола, который наилучшим образом подходит данному па- циенту. Прогресс идет очень быстро, и мы должны успевать ориентироваться.

— *Вы сказали, что готовили врачей по распоряжению столичного Департамента здравоохранения. На сегодняшний день есть недостаток в акушерах-ги- некологах?*

— В Москве сегодня акушеру-гинекологу очень сложно найти работу, наверное, потому, что эта специаль- ность нравится многим, так что недостатка во врачах нет. Есть проблема в необходимости постоянно под- тягивать их профессиональный уровень, чтобы он соответствовал современным требованиям. С появле- нием Интернета открылся доступ к такому количеству специальной литературы, что очень сложно сделать оптимальный выбор, да и это требует времени. Наша задача — проанализировать все, что представляет интерес на сегодняшний день, и дать на своих лекциях только максимально полезную выжимку.

— *В марте РНИМУ им. Н. И. Пирогова проведет уже IV Всероссийскую студенческую олимпиаду по акушерству и гинекологии. Когда и с какой целью она организована? Все ли профильные вузы страны принимают в ней участие?*

— Инициировал олимпиаду университет им. Н. И. Пирогова, наша кафедра совместно с кафедрой педи- атрического факультета. Сначала это была олимпиада для московских студентов, потом о ней услышали и присоединились студенты из близлежащих городов, позже — уже со всех краев нашей страны, и вот в прошлом году приехали студенты из ближнего за- рубежья — Белоруссии и Казахстана. В этом году при- соединятся Узбекистан и Сербия, то есть олимпиада интересна и стала уже поистине международной. Мы назвали ее именем Леонида Семеновича Персианино- ва — человека, который заведовал нашей кафедрой лечебного факультета, а в дальнейшем возглавил НИИ акушерства и гинекологии, который сейчас носит имя академика В. И. Кулакова.

— *Олимпиада помогает выявить пробелы в образова- тельном процессе? На ваш взгляд, как-то изменяется с годами качество подготовки студентов?*

— Качество подготовки очень изменилось, причем в лучшую сторону. Раньше были очень простенькие доклады, на уровне среднего студента, а сейчас участники соревнуются друг с другом и стараются подготовить более квалифицированные и более узкие в плане методик доклады, прослеживается очень хорошая статистическая обработка материала. Ребята уже знают, что им и шить нужно будет, и роды принять, и вакуум наложить, то есть работают имен- но над теми задачами, которые действительно встре- чаются в жизни, которые им придется применять во врачебной практике. Сейчас будущие специалисты со студенческих времен приучаются к настоящей науке, и это отладно.

— Как вы считаете, в современном образовательном процессе достаточно практики? Насколько подготовленными выходят врачи?

— Раньше была субординатура, а потом ординатура — то есть 3 года. Сейчас только 2 года ординатуры. На такие сложные специальности, как наша, конечно, нужно давать больше времени. Она хоть и называется «акушерство и гинекология», но это разные специальности. Хотелось бы акушерству уделять дополнительное внимание и добавить практики.

— На кафедре всегда придавалось большое значение науке. Какие научные разработки ведутся в настоящее время, каким направлениям уделяется особое внимание?

— Сейчас на повестке малоинвазивные вмешательства и эндоскопия. Они очень важны, поскольку эндоскопия буквально перевернула мир. Это менее травматичные операции, за счет чего быстрее проходит процесс реабилитации. Актуальна внутриматочная хирургия, когда, например, миомы мы можем удалить через влагалище, оставляя орган на месте. Сегодня есть технологии, которые позволяют уменьшить большие узлы, и потом мы их можем убрать трансвагинально. Раньше приходилось делать экстирпацию, то есть удалять матку.

Наша кафедра одна из первых стала заниматься проблемой эмболизации маточных артерий при миоме матки, что дает достаточно большой процент сохранения репродуктивных функций. Мы открыли эту тему в 2004–2005 годах, когда я еще заведовала московским факультетом, и успешно ее продолжаем. На сегодняшний день у нас уже значительная когорта больных, которым эмболизация помогла забеременеть: мы провели более 2,5 тысячи эмболизаций и наблюдали по меньшей мере 200 беременностей — это немалый опыт. Родившие женщины присылают нам фотографии своих детишек, и мы очень рады, что дали им возможность испытать счастье материнства.

Также мы очень серьезно занимаемся проблемами преждевременных родов и невынашивания беременности. Клиническая база кафедры в перинатальном центре ГКБ № 24 специализируется на этом, здесь есть не только детская реанимация, но и обеспечены все дальнейшие этапы выхаживания недоношенных детишек. Самое новое наше направление — онкология у беременных. К сожалению, сейчас встала такая проблема. В последнее время заметно «помолодел» рак молочной железы, рак шейки матки. Раньше это были диагнозы, несовместимые с материнством, а теперь в определенных ситуациях мы проводим химиотерапию при беременности и тем самым ее пролонгируем. Научные разработки по ведению беременности и родоразрешению у онкологических больных мы ведем на базе ГКБ № 40. В этом году должен войти в строй новый перинаталь-

ный центр в ГКБ № 67. Филиал больницы также является базой кафедры. Перинатальный центр станет самым большим не только в Москве, но и в Европе. Сейчас максимальное количество родов в крупных перинатальных центрах — 7–8 тысяч, а здесь планируется принимать до 20 тысяч родов в год. Это колоссальная нагрузка! В нем также будут наблюдаться пациентки с сердечно-сосудистой патологией при беременности, будет очень широко проводиться перинатальная диагностика.

Вообще, в Москве появляется все больше клиник, которые трудно назвать просто больницами: благодаря присутствию кафедр, они превращаются в настоящие научно-исследовательские центры. Главные врачи стараются внедрять всевозможные новшества, чтобы работать на самом высоком уровне.

ГКБ № 52 — тоже наша база, там работают главный специалист-нефролог и главный специалист-трансфузиолог Департамента здравоохранения Москвы, и это профильные направления для клиники. Специалисты нашей кафедры и врачи этих клиник превосходно знают, как оказывать медицинскую помощь и вести научные изыскания в своей сфере.

Первая градская — одна из старейших больниц Москвы, в ней мы начинали работать. Сейчас занимаемся пациентками с различными гинекологическими заболеваниями, здесь широко внедрены эндоскопические методы лечения, влагалищная хирургия. По таким же направлениям работаем в многопрофильной больнице № 36, там с хорошим эффектом проводят и эмболизацию.

Вообще, я считаю, что у нашей кафедры уникальные клинические базы, и я этим очень горжусь! Огромное спасибо нашему университету, Департаменту здравоохранения Москвы за доверие и главным врачам больниц за поддержку и понимание. Очень многогранна деятельность кафедральных сотрудников, каждый из которых — большой профессионал, увлеченный своей работой,двигающий российскую науку. Наши достижения признаются на международном уровне.

— Расскажите, пожалуйста, о предстоящем IV Международном саммите «Женское здоровье», одним из основных организаторов которого является ваша кафедра.

— Международный междисциплинарный саммит «Женское здоровье» мы проводим с 2017 года, и в последних числах мая он состоится уже в четвертый раз. Раньше его называли «евразийским», поскольку в нем принимали участие страны бывшего Советского Союза и бывшие социалистические страны. Сейчас саммит охватывает более широкую географию. Он пользуется популярностью и с каждым годом привлекает все больше специалистов — более чем из 30 стран мира. В этом году в числе его организаторов также выступит Между-

Всегда нужно помнить о том, что в наших руках две жизни — матери и ребенка. В нашей специальности очень много ситуаций, когда ты действительно берешь ответственность на себя. И, чтобы выполнять работу наилучшим образом, ее нужно любить, отдавать ей все свои силы и знания, быть преданным профессии по-настоящему

народная федерация акушеров-гинекологов (FIGO). Мы развиваемся в соответствии с требованиями времени: если раньше в программе были только доклады, то теперь идет обсуждение по наиболее острым проблемам, как к их решению подходят в разных странах, на что обратить особое внимание, ищем возможные пути улучшения ситуации. И еще очень важно, что в рамках саммита мы стали проводить мастер-классы и симуляции — это сегодня очень востребовано.

— Что-то новое по сравнению с прошлым годом планируется в программе саммита?

— Будут организованы прямые трансляции из операционных. Мы такое уже делали, но на предстоящем саммите проведем их в расширенном масштабе. К нам придут ведущие эндоскописты из Грузии, Франции, Австрии... Мы следим за теми, кто сейчас наиболее популярен из иностранных специалистов, чьи методики

заслуживают внимания, и приглашаем их поделиться своим опытом. Во время онлайн-трансляций можно будет задать вопросы из зала. Это очень интересно!

— С высоты вашего профессионального опыта, какое напутствие, вы считаете, наиболее важно дать молодому специалисту? Что необходимо, чтобы состояться в профессии врача, и акушера-гинеколога в частности?

— Много разных аспектов, которые необходимо доносить до молодых специалистов. Ординаторам на первой лекции я прежде всего рассказываю о традициях нашего института, о том, что это большая честь — здесь учиться, чтобы всегда помнить, что они выпускники Второго меда. Сейчас новое название, но, когда ты скажешь «Второй мед», — это сразу объединяет несколько поколений.

На студенческих конференциях, олимпиадах я, в первую очередь, желаю всем здоровья, потому что врач должен быть здоровым и всегда следить за этим. Желаю будущим врачам, чтобы им нравилась их работа. Она, конечно, очень тяжелая, особенно акушерство, потому что большая нагрузка приходится на ночные часы. Чаше рожают ночью или рано утром, когда уже нет сил, а нужно собраться. В последнее время стало еще сложнее, потому что сейчас беременеют и, соответственно, рожают позже. А с возрастом у женщин начинают проявляться какие-то болезни, что сказывается на течении беременности, нормальных физиологических родов становится все меньше. Всегда нужно помнить о том, что в наших руках две жизни — матери и ребенка. В нашей специальности очень много ситуаций, когда ты действительно берешь ответственность на себя. И, чтобы выполнять работу наилучшим образом, ее нужно любить, отдавать ей все свои силы и знания, быть преданным профессии по-настоящему. У нас очень сложная, но самая замечательная специальность! Ты слышишь первый крик ребенка, видишь, как рождается новая жизнь... Особенно волнителен этот момент при сложных родах. Когда я об этом говорю, всегда появляются слезы на глазах. К этому невозможно привыкнуть, каждый раз это какое-то чудо, и ты чувствуешь к нему свою причастность.

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО ВО БЛАГО ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Акушерство и гинекология — специальность, в которой многое зависит от умения и действий врачей

Один из авторитетных лидеров в акушерстве и гинекологии, почетный секретарь FIGO профессор Жан Карло ди Ренцо тесно сотрудничает с российскими коллегами. На предстоящем IV Международном междисциплинарном саммите «Женское здоровье», который пройдет в Москве в конце мая, он выступит в роли сопредседателя

— Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) принимает активное участие в саммите. Какой интерес этот форум представляет для международного сообщества врачей?

— Новая концепция саммита расширила не только географию стран-участников, но и привлекла представителей различных специальностей, смежных с акушерством и гинекологией. Врачам, занимающимся общим делом, важно делиться результатами своей работы, обмениваться опытом, чтобы сообща находить лучшие решения. Например, в России одна частота операций кесарева сечения, в других странах она иная. На то много разных причин, которые зависят от применяемых технологий, от законодательных актов, действующих в конкретной стране. Мы должны все это сравнивать. Ключевые темы предстоящего саммита — вспомогательные репродуктивные технологии, основные заболевания, инфекция, кесарево сечение. По этим направлениям будут выступать



**Жан Карло ди Ренцо /
Gian Carlo di Renzo**

Почетный секретарь FIGO, профессор Университета г. Перуджа (Италия), директор Центра репродуктивной и перинатальной медицины, директор Школы акушерства Университета г. Перуджа, директор Международной и европейской школы по перинатальной и репродуктивной медицине (PREIS)

докладчики из разных стран, и это очень интересно! Основная идея этого саммита в том и заключается, чтобы сравнить опыт врачей государств бывшего социалистического лагеря и других стран.

— FIGO приняла участие в формировании программы саммита. Какие темы, на ваш взгляд, особенно острые?

— Например, существует много возможностей предотвратить преждевременные роды. Наши специалисты будут разбирать ситуации, которые происходят при родах и во время гинекологических операций. В ходе саммита мы выслушаем несколько докладов на эту тему, ведущий международный спикер прочтет основную лекцию, затем мы проанализируем все услышанное и выработаем соответствующие рекомендации. Собственно, по такой схеме будет построена работа всех направлений программы.

Раньше учились на пациентах, а сейчас популярны симуляционные технологии. Появилась прекрасная возможность отрабатывать какие-то новые схемы, взаимодействие врачей в момент определенных ситуаций на специальных манекенах и тренажерах. О дальнейшем внедрении в практику симуляционных методов мы тоже будем говорить.

— Существуют ли сейчас в мире какие-то прогрессивные технологии или методики в акушерстве-гинекологии, которые пока не дошли до России?

— Россия занимает одну из ведущих позиций по внедрению новых технологий, и в крупных центрах это происходит на высоком международном уровне. Но Россия — очень большая страна, поэтому в регионах ситуация существенно отличается, и до некоторых мест прогресс доходит значительно позже.

— Как вы считаете, помимо участия в российских профильных мероприятиях, какое содействие

Считаю, что очень важна правильная организация образовательного процесса. Нужно создавать различные обучающие материалы, в том числе видеофильмы, с хорошим переводом на русский язык, из которых российские врачи смогут узнать много интересного и полезного. Это наша основная задача на текущий год

Международная федерация акушеров-гинекологов может оказать российским врачам?

— Сначала я был секретарем FIGO, а теперь я — директор программ по обучению. Считаю, что очень важна правильная организация образовательного процесса. Нужно создавать различные обучающие материалы, в том числе видеофильмы, с хорошим переводом на русский язык, из которых российские врачи смогут узнать много интересного и полезного. Это наша основная задача на текущий год.

— Какие направления в акушерстве и гинекологии, относящиеся к технологиям будущего, сейчас находятся в стадии изучения и разработки? Что вам хотелось бы особенно отметить?

— Это искусственная матка. Уже проведены испытания на ягнятах, они прошли очень успешно. Создатели этого аппарата (Филадельфия, США), вдохновленные успехом, объявили о подготовке анало-

гичного эксперимента на людях. Конечно, речь не идет о том, что больше никаких родов не будет, но вполне вероятно, что уже через 4-5 лет эта технология станет реальностью, и появится возможность спасти жизни недоношенных младенцев. Когда-нибудь в дальнейшем, может быть, дело дойдет и до того, что ребенка будут полностью «вынашивать» таким образом.

— В связи с изменением экологии не в лучшую сторону и другими факторами, которые неблагоприятно сказываются на деторождении, как медицина «борется» с бесплодием?

— Да, окружающая среда, питание, стиль жизни и многое другое влияют на этот процесс. И вопрос здесь не только в фертильности женщин. Например, доказан факт, что за последние 50 лет у мужчин стало вырабатываться вдвое меньше сперматозоидов.

Пока врачи ведут исследования, давно существуют такие простые истины, следуя которым можно ре-

шить многие проблемы: здоровый образ жизни, соблюдение диеты, отказ от курения и другие. Изменить окружающую среду сложно, но, в принципе, при всеобщем желании возможно и это. Мой доклад на саммите будет посвящен как раз влиянию окружающей среды на деторождение, и у FIGO есть специальная программа по этой теме.

— Вы сотрудничаете с кафедрой акушерства и гинекологии университета имени Пирогова, история которой насчитывает более 110 лет. Могли бы вы дать свою оценку ее успехам?

— Есть договор о взаимодействии между университетом города Перуджа (Италия) и кафедрой акушерства и гинекологии университета имени Пирогова, на основе которого мы ведем совместную работу. Я лично посещал кафедру, роддом и очень высоко оцениваю подготовку специалистов и качество оказания помощи. Акушерство и гинекология — специальность, в которой многое зависит непосредственно от умения и действий врачей. Работа данной кафедры основана на многолетних традициях, на преемственности поколений. Именно в этом я вижу залог успеха в подготовке новых высококвалифицированных специалистов, в развитии науки, это является гарантией продолжения славной истории кафедры.

□



25-26 МАЯ, МОСКВА

**IV Евразийский Саммит
«Женское здоровье»**

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.7

IV Международный Саммит «Женское здоровье» продолжает свою работу и мы рады пригласить всех акушеров, гинекологов и перинатологов в г. Москва на площадку крупнейшего Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова.

В этом году на Саммите будут широко освещены вопросы по акушерско-гинекологической и перинатальной тематикам, а также рассмотрены решения ключевых проблем в повседневной практике специалистов.

В ходе Саммита практикующие врачи со всего континента смогут существенно повысить уровень профессиональных знаний и принять участие в дискуссиях с самыми известными представителями своей специальности.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА В ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ



Ю. Э. Доброхотова



А. З. Хашукоева



С. А. Хлынова



Э. А. Маркова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва

Ключевые слова: миома, улипристала ацетат, селективный модулятор прогестероновых рецепторов, эсмия, перименопауза

В гинекологической практике миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью у женщин. Многие клиницисты обеспокоены вопросом назначения гормональной терапии в период перименопаузы. Они чаще склоняются к оперативному лечению, хотя в половине случаев его можно было бы избежать.

Проведение консервативной медикаментозной терапии дает возможность отсрочить или вовсе избежать хирургического лечения.

Исследования с применением УПА (Эсмия) произвели смену парадигмы в лечении миомы матки, продемонстрировав эффективность и безопасность, хорошую переносимость пациентками не только предоперационной терапии, но и долгосрочного лечения с симптомной миомой.

Миому матки определяют как доброкачественную опухоль, возникающую из генетически измененной мезенхимальной стволовой клетки под влиянием гонадотропных гормонов [1]. В гинекологической практике миома матки — наиболее распространенная доброкачественная опухоль у женщин [1, 2]. По статистике, почти у 70-80% женщин данный вид опухоли возникает в различные возрастные периоды [1-3]. По данным современных публикаций, патология миомы матки затрагивает от 20 до 40% женщин репродуктивного возраста [4, 5] и достигает 70% после 50 лет [6].

Лейомиома часто протекает бессимптомно, особенно при ее малых размерах. В таких случаях диагноз миомы матки — случайная находка, и ставится он при плановом обследовании. Когда появляется клиническая симптоматика, она обусловлена размерами и расположением миоматозных узлов. Поводом обращения к специалисту является продолжительное менструальное кровотечение, возникающее при субмукозной или интерстициальной локализации узла. Обильные и длительные менструации выражаются большой кровопотерей, приводящей к снижению гемоглобина с развитием железодефицитной анемии [7]. При субсерозной локализации узлов и больших размерах миомы матки пациентки начинают ощущать наличие опухоли в малом тазу, появляются жалобы на нарушение функции соседних органов, что может отрицательно влиять на фертильность [2], если в будущем

пациентка планирует беременность. К сожалению, естественная регрессия миомы матки начинается только в период менопаузы [1, 7]. При наличии данных симптомов остро встает вопрос о лечении миомы матки, и чаще гинекологи выбирают метод оперативного лечения, что не всегда правильно и обоснованно [8].

Вопрос терапии миомы матки в различные возрастные периоды не теряет своей актуальности. Гинекологам отводится важная задача: определить оптимальную тактику и обеспечить индивидуальный подход к каждой пациентке, поэтому стратегия лечения миомы матки становится персонализированной. В настоящее время большую нишу в терапии миомы матки занимают оперативные методы: гистерорезектоскопия миоматозных узлов, лапароскопическая миомэктомия или консервативная миомэктомия лапаротомическим доступом [9-11]. Хирургия в терапии миомы не всегда оправдана. Часть консервативных методик, таких как эмболизация маточных артерий и фокусированная ультразвуковая абляция [1, 12-14], доступна не всем пациенткам по ряду причин: нехватка компетентных специалистов для выполнения манипуляций, высокая цена и наличие специализированного оборудования только в крупных клинических больницах и столичных клиниках.

В связи с этим методы медикаментозной терапии миомы матки выходят на первый план. В соответствии с клиническими рекомендациями 2015 года методами медикаментозной терапии миомы матки являются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прогестагены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР) [9]. В клинической практике также активно применяются внутриматочная спираль с левоноргестрелом, оральные контрацептивы и

даназол. Принимая во внимание принципы доказательной медицины, назначение агонистов ГнРГ и СМПР оправдано и отмечено высоким уровнем доказательности по эффективности в терапии миомы матки больших размеров с наличием клинической симптоматики аномального маточного кровотечения (АМК) и железодефицитной анемии [15, 16].

Известно, что агонисты ГнРГ широко применяются в терапии миомы матки больших размеров (более 3 см) как с целью снижения меноррагий, так и с целью предоперационной подготовки [17]. Эта группа препаратов одобрена Агентством Министерства здравоохранения и социальных служб США (FDA) [18]. Однако назначение агонистов ГнРГ проводится короткими курсами (до 6 месяцев) в связи с развитием выраженной гипострогении и риском вторичного остеопороза, предупреждением которого является обязательное комплексное назначение препаратов кальция для профилактики потери минеральной плотности костной ткани [19,

20]. Такой подход всегда вызывает тревогу и беспокойство: со стороны пациентки — по причине развития выраженных побочных эффектов на фоне лечения, со стороны врача — по причине необходимости регулярного строгого контроля за терапией миомы матки.

В связи с этим остается актуальным вопрос о разработке новых эффективных и патогенетически обоснованных препаратов, лишенных многочисленных побочных действий.

В настоящее время огромное количество публикаций посвящено патогенетическим аспектам миомы матки [21-23]. Единого мнения не существует, что тормозит процессы разработки обоснованных методов фармакологической терапии миомы матки.

Результаты биохимических, гистологических и клинических исследований свидетельствуют о том, что эстрогены и прогестерон играют важную роль в регуляции роста миомы [3, 9, 25-27]. И эстроген, и прогестерон являются патогенетическими факторами роста миоматозных

Вопрос терапии миомы матки в различные возрастные периоды не теряет своей актуальности. Гинекологам отводится важная задача: определить оптимальную тактику и обеспечить индивидуальный подход к каждой пациентке

Интересен факт, что фармакотерапия миомы матки СМПР связана не только с ингибирующим влиянием на размеры узла и его рост, но и с воздействием на эндометрий механизмами возникновения аменореи и ановуляции без снижения уровня эндогенной секреции эстрогенов

узлов, используя разнонаправленные пути. Содержание эстрогеновых рецепторов в миоматозном узле и в нормальной миометрии не имеет значимых различий, но содержание прогестероновых рецепторов в миоматозном узле выше по сравнению с нормальным миометрием. В равных количествах в нормальном миометрии происходит экспрессия рецепторов прогестерона типа А и В. Прогестерон связывается преимущественно с рецептором типа В. Тип А, в свою очередь, ингибирует экспрессию типа В. Количественный анализ рецепторов к прогестерону в миоматозных узлах показал, что уровень обоих рецепторов в них выше, чем в нормальном миометрии [28]. Было показано, что в 40% случаев на поверхности миоматозных узлов избыточно экспрессируется рецептор типа В [29]. Высокое содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоматозном узле выражается в локальном повышении эстрадиола и прогестерона, что стимулирует рост миомы, запуская процессы неангиогенеза, который всегда активизируется при опухолевом росте [30].

За последние 5-7 лет в литературе появилось огромное количество публикаций, посвященных эффективному применению СМПР в терапии миомы матки [31-33]. Они были разработаны в качестве терапевтического варианта для лечения умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у женщин разных возрастных групп. Показано, что СМПР улипристала ацетат (Эсмия) в дозе 5 мг значительно уменьшает маточное кровотечение и объем миоматозного узла. Клинические исследования продемонстрировали эффективность и безопасность перорального применения СМПР у женщин с клиническими проявлениями миомы матки [3, 16, 34-36]. Интересен факт, что фармакотерапия миомы матки СМПР связана не только с ингибирующим влиянием на размеры узла и его рост, но и с воздействием на эндометрий механизмами возникновения аменореи и ановуляции без снижения уровня эндогенной секреции эстрогенов. Недавно было показано, что СМПР индуцируют аменорею, сохраняя при этом эндогенную секрецию эстрогена [37]. В ряде исследова-

ний было констатировано уменьшение размера миомы у женщин, получавших СМПР [2, 6, 16, 24]. Наблюдается положительный эффект в снижении объема менструального кровотечения через прямое воздействие на кровеносные сосуды эндометрия. Подавление кровотечения у женщин с миомой матки, получающих СМПР, связано с умеренным снижением кровотока в маточных артериях, изменением ангиогенных факторов VEGF и состава внеклеточного матрикса. Полученные данные свидетельствуют о серьезном прогрессе в лечении АМК.

На основе данных, полученных в результате анализа биопсийных материалов, улипристала ацетат (УПА) показал свое положительное влияние на эндометрий. Были обнаружены обратимые гистологические изменения, ассоциированные с наличием модуляторов рецепторов прогестерона [32, 38]. Другая группа исследований [33-35, 39] касалась оценки эффективности и безопасности УПА (Эсмия) в терапии миомы матки. Liu J.H. и соавт. (США) опубликовали данные по эффективности и переносимости УПА для лечения симптомной лейомиомы матки [33]. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование включало женщин в пременопаузе (18-50 лет) с лейомиомой матки и аномальным маточным кровотечением. Пациентки разных групп (всего 400 женщин) принимали УПА (Эсмия) ежедневно в дозе 5 мг, 10 мг и плацебо в двух 12-недельных курсах лечения с перерывом на 2 менструальных цикла. Оценка эффективности проводилась с использованием шкалы активности симптомов миомы и опросника качества жизни. Уменьшение симптомов миомы матки и повышение качества жизни с достоверной вероятностью были отмечены после применения 5 мг УПА и 10 мг УПА

по сравнению с плацебо. Обе дозы УПА были хорошо переносимы. Таким образом, лечение УПА в дозах 5 мг и 10 мг превосходило плацебо в достижении аменореи, и в целом препарат хорошо переносился женщинами при лечении симптомной лейомиомы матки.

Очевидно, что назначение УПА пациенткам с симптомной миомой матки больших размеров в репродуктивном периоде, имеющих желание дальнейшей реализации своей репродуктивной функции, показано с целью предоперационной подготовки [2, 22]. По данным зарубежных и отечественных публикаций последних лет, подтверждена эффективность УПА: объем узлов уменьшается в среднем на 50% за 3 месяца приема препарата [24]. Вопрос, как правильно выбрать методы терапии для женщин в перименопаузальном периоде, сложен, и четкие рекомендации здесь не определены.

Вопросами эффективности назначения СМПП (УПА, Эсмия) пациенткам с миомой матки в перименопаузальном периоде занимались Murji A. и соавт [3]. Ими опубликован обзор исследований по данным группы гинекологов и репродуктологов Кокрейновского сотрудничества, Кокрейновского центрального регистра контролируемых исследований (CENTRAL), MEDLINE, Embase, PsycINFO, а также по данным реестра клинических испытаний УПА с момента создания базы данных до мая 2016 года. Включенные исследования были рандомизированными контролируемые испытаниями женщин в менопаузе с миомой, которые получали терапию УПА в течение трех месяцев. Женщины, получавшие СМПП (УПА, Эсмия), отмечали снижение менструальной кровопотери по сравнению с теми, кто получал плацебо. Применение УПА давало улучшение качества жизни, уменьшение менструальной кровопотери и более высокие пока-

затели аменореи, чем при плацебо. Высокая эффективность СМПП (УПА, Эсмия) в терапии симптомной миомы матки привела к мысли о возможности длительного применения УПА (Эсмия) в лечении пациенток репродуктивного возраста с целью избежать в дальнейшем оперативного вмешательства. Donnez J. и соавт. [16, 21] опубликовали свои данные по применению УПА (Эсмия), тем самым обеспечили смену парадигмы в лечении миомы матки, продемонстрировав эффективность и хорошую переносимость препарата не только для предоперационного лечения миомы матки, но и, что очень важно, для долгосрочного медикаментозного лечения.

В настоящее время также достаточно актуальны исследования фармакоэкономической эффективности назначения УПА (Эсмия) пациенткам с миомой матки [4, 40]. Fernandez H. и соавт. (Франция) [4] провели такого рода исследование. Была смоделирована тенденция в количестве хирургических вмеша-

тельств для лечения симптомной миомы матки с использованием УПА (Эсмия) и без него — для предоперационной терапии и курсового лечения. В результате проводилась оценка влияния на бюджет Французской национальной системы медицинского страхования. В исследовании принимали участие женщины с показаниями к хирургическому лечению по поводу миомы матки. Оценивали экономический эффект терапии УПА. Ретроспективные данные показали, что использование УПА с целью предоперационной подготовки привело к отмене 5645 операций по поводу миомы матки в период с 2013 по 2015 год. Экстраполяция данных на период с 2016 по 2019 год предполагает снижение количества операций на 17885 в связи с применением УПА для лечения пациенток с симптомной миомой матки. В целом предоперационное использование УПА гарантирует существенную экономию средств Французской национальной системы медицинского страхования, при этом совокупный

Очевидно, что назначение УПА пациенткам с симптомной миомой матки больших размеров в репродуктивном периоде, имеющих желание дальнейшей реализации своей репродуктивной функции, показано с целью предоперационной подготовки

бюджетный эффект оценивается в 5 млн евро с 2013 по 2015 год и в 13,5 млн евро — с 2016 по 2019 год. Более того, курсовая терапия женщин в менопаузе (≥ 48 лет) с 2017 по 2019 год может обеспечить дополнительную экономию средств в размере 19 млн евро. Это исследование показывает, что использование УПА вместо хирургического лечения миомы матки дает значительную экономию средств национальной системы медицинского страхования, сводит к минимуму необходимость оперативного вмешательства и сокращает общие затраты на лечение.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Пациентка А., 28 лет, обратилась в феврале 2019 года в ГКБ им. Ф. И. Иноземцева с жалобами на обильные кровяные выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота, длительные менструации по типу обильных менструальных кровотечений (ОМК). Пациентка заметила незначительное увеличение размеров живота, что визуально было заметно, учитывая астеническое телосложение и дефицит массы тела. Впервые миома матки диагностирована при профилактическом осмотре 2,5 года назад, когда на УЗИ органов малого таза обнаружены 2 миоматозных узла интерстициальной локализации и 1 узел с центрипетальным ростом, расположенные: 1 — по передней стенке на границе нижней трети тела матки и перешейка размером 16 мм, 2 — в дне матки с незначительным субсерозным компонентом размером 24 мм и 3 — в дне матки с деформацией и центрипетальным ростом размером 14 мм. На фоне динамического ультразвукового наблюдения через 7 месяцев отмечалась отрицательная динамика: увеличение размеров узлов до: 1 — 48 x 54 мм, 2 — 42 x 45 мм и 3 — 22 мм, соответственно. А также снижение уровня гемоглобина до 78 г/л.

Исследование показывает, что использование УПА вместо хирургического лечения миомы матки дает значительную экономию средств национальной системы медицинского страхования, сводит к минимуму необходимость оперативного вмешательства и сокращает общие затраты на лечение

Пациентке предложено провести антианемическую терапию для стабилизации состояния с последующим выполнением эмболизации маточных артерий. Беременность пациентка не планировала. Контрацепция осуществлялась барьерным методом.

Во время экстренной госпитализации в гинекологическое отделение стационара в феврале 2019 года, учитывая вышеперечисленные жалобы, пациентке выполнены гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание, по данным которого патология эндометрия не диагностирована. Анализ крови выявил анемию тяжелой степени: снижение уровня гемоглобина до 64 г/л. Была начата антианемическая терапия: перелито 2 дозы свежзамороженной плазмы и 2 дозы эритроцитарной массы с последующей инфузионной терапией препаратами железа. Учитывая тяжелое состояние пациентки, проведение эмболизации маточных

артерий было решено отсрочить, и на первом этапе был назначен препарат Эсмия по стандартной схеме: 1 таблетка 1 раз в день в течение 3 месяцев. На 7-е сутки стационарного лечения пациентка выписана с дальнейшими рекомендациями контроля клинического анализа крови, приема препарата Эсмия по назначенной схеме, рекомендованы гистерорезектоскопия, резекция миоматозного узла в плановом порядке с дальнейшим решением вопроса о проведении эмболизации маточных артерий.

В июне 2019 года после 3-месячного курса приема Эсмии пациентка А. обратилась в консультативно-диагностическое отделение ГКБ им. Ф. И. Иноземцева для прохождения контрольного осмотра. Применение улипристала вызвало аменорею и нормализацию показателей красной крови — гемоглобин 118 г/л. В общем анализе мочи и биохимическом анализе крови патологических отклонений не было

выявлено. Размеры миоматозных узлов, по данным ультразвуковой диагностики, с положительной динамикой: 1 — 39 x 45 мм, 2 — 37 x 40 мм и 3 — 18 мм, соответственно. В плановом порядке выполнена резекция миоматозного узла с центрипетальным ростом. При динамическом наблюдении в сентябре 2019 года отмечены отсутствие роста миоматозных узлов, а также нормализация менструального цикла, пациентке рекомендован второй курс улипристала ацетата. От эмболизации маточных артерий решено воздержаться в связи с хорошим клиническим результатом предыдущего комплексного лечения и продолжить динамическое наблюдение за размерами узлов.

Данный клинический случай показывает целесообразность применения улипристала с целью достижения аменореи, нормализации показателей крови в качестве подготовительного этапа перед выполнением хирургического лечения, а также эмболизацией маточных артерий. Эсмия позволяет отсрочить оперативное лечение и в некоторых случаях даже избежать операции.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Пациентка В., 37 лет, ежегодно наблюдается в филиале № 2 (женская консультация) ГКБ им. Ф. И. Иноземцева. Женщина обратилась с целью прегравидарной подготовки в мае 2018 года. Отмечала периодические тянущие боли в нижней части живота. В анамнезе 2 беременности: 1 срочные роды (2015 год), без особенностей, 1 самопроизвольный выкидыш на раннем сроке (2017 год). Пациентке назначен стандартный комплекс прегравидарной подготовки, включающий лабораторные тесты и ультразвуковое исследование органов малого таза. По данным УЗИ органов малого таза, трансвагинальным доступом

выявлено 8 интрамуральных миоматозных узлов размерами от 20 до 74 мм. Полость матки была незначительно деформирована за счет миоматозного узла с центрипетальным ростом. Пациентке рекомендовано плановое оперативное лечение. В июле 2018 года выполнена лапароскопическая миомэктомия со вскрытием полости матки, в ходе операции удалено 6 самых больших по размеру миоматозных узлов. Интраоперационно придатки были не изменены. Послеоперационный период протекал гладко. На 5-е сутки после операции пациентка выписана из стационара. Рекомендовано динамическое наблюдение за размерами оставшихся интрамуральных узлов.

Через восемь месяцев после операции пациентка явилась на контрольное УЗИ органов малого таза: по задней стенке матки лоцировалось 2 миоматозных узла интерстициальной локализации диаметром 21 и 25 мм, незначительно деформирующих полость матки в средней трети. Женщине был назначен препарат Эсмия в суточной дозе 5 мг курсом на 3 месяца с проведением ежемесячного динамического ультразвукового контроля и контролем биохимических показателей крови.

С начала лечения у пациентки возникла аменорея, которая сохранялась весь период лечения. Побочных эффектов на фоне терапии улипристалом отмечено не было. Через месяц после окончания лечения у нее возобновились менструации. Проведение трансвагинального УЗИ выявило уменьшение размеров миоматозных узлов до 15 и 21 мм, соответственно, полость матки была не деформирована. На 22-й день менструального цикла проведена аспирационная биопсия эндометрия во 2-ю фазу менструального цикла, по результатам которой выявлен секреторный эндометрий.

Через три месяца после прекращения приема улипристала ацетата пациентка пришла на прием к гинекологу с жалобами на задержку менструации в течение 14 дней. По данным УЗИ органов малого таза была выявлена маточная беременность. Беременность протекала без осложнений. При контрольном УЗИ на сроке 28-29 недель было отмечено незначительное увеличение миоматозных узлов. На 37 неделе беременности пациентка госпитализирована в стационар с жалобами на регулярные схваткообразные боли в нижних отделах живота, которые не купировались на фоне магнезиального токолиза. Женщине было выполнено кесарево сечение в экстренном порядке, учитывая негативные изменения по данным КТ, а также наличие рубцов на матке после лапароскопической миомэктомии со вскрытием полости матки, проведенной годом ранее. Родилась здоровая девочка весом 2960 г. Послеродовый период протекал без осложнений. Мать и ребенок были выписаны на 4-е сутки после операции.

Таким образом, данное клиническое наблюдение показывает, что терапия улипристала ацетатом оптимальна для пациенток с наличием клинических проявлений миомы матки, планирующих беременность в будущем. Терапия препаратом Эсмия в дозе 5 мг в течение 3 месяцев эффективна в отношении лечения обильных менструальных кровотечений, способствует уменьшению размеров миоматозных узлов и обеспечивает стойкий клинический эффект после прекращения курса лечения. Консервативная терапия препаратом Эсмия с целью уменьшения объема, размеров миоматозных узлов, восстановления структуры полости матки позволила избежать повторной операции на матке и связанных с оперативным

лечением рисков, а также дала возможность подготовить пациентку к беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симптомы, связанные с миомой матки, могут значительно ухудшать качество жизни женщин. Современные стратегии лечения в основном включают хирургическое вмешательство, но выбор лечения определяется с учетом возраста пациентки и ее желанием сохранить фертильность или избежать «радикальной» операции, такой как гистерэктомия. Лечение миомы матки также зависит от количества узлов, их размеров и расположения. Другие хирургические и нехирургические подходы включают миомэктомию с помощью гистероскопии, миомэктомию с помощью лапаротомии или лапароскопии, эмболизацию маточных артерий и вмешательства, выполняемые под рентгенологическим или ультразвуковым контролем для инду-

цирования термической абляции миомы матки (фокусирующая ультразвуковая абляция). Вариант консервативной терапии миомы матки включает фармакологическую терапию. Исследования с применением УПА (Эсмия) произвели смену парадигмы в лечении миомы матки, продемонстрировав эффективность и безопасность, хорошую переносимость пациентками не только предоперационной терапии, но и долгосрочного лечения с симптомной миомой. Важно отметить, что УПА вполне может обеспечить альтернативу хирургическому вмешательству при миоме матки во всех возрастных группах. Потребность в альтернативе хирургическому вмешательству высока, особенно для женщин, стремящихся сохранить свою фертильность. Такой вариант теперь существует: УПА (Эсмия) — инновационный лекарственный препарат, открывающий новые стратегии для лечения миомы матки.

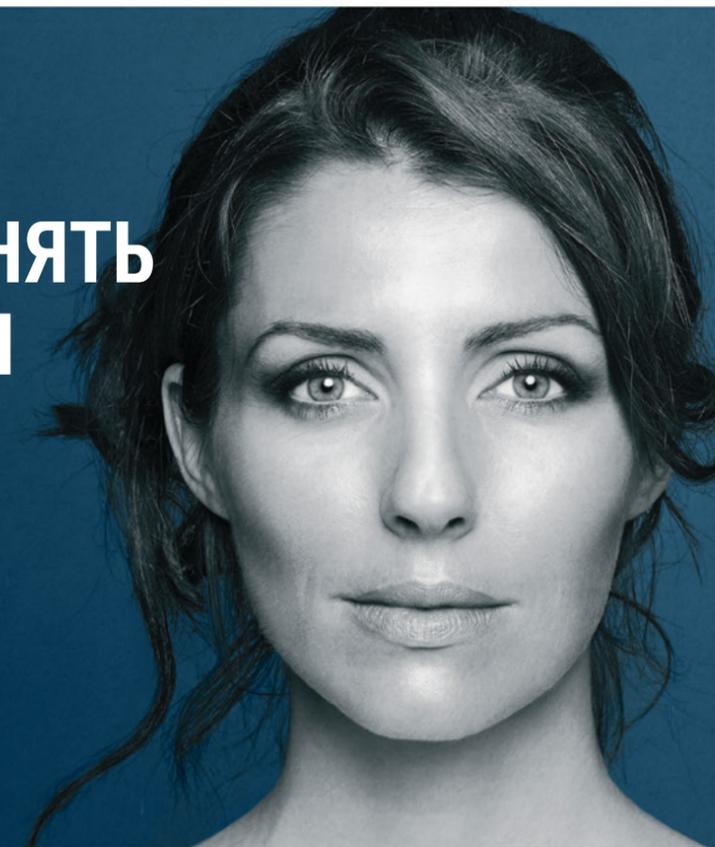
Потребность в альтернативе хирургическому вмешательству высока, особенно для женщин, стремящихся сохранить свою фертильность. Такой вариант теперь существует: УПА (Эсмия) — инновационный лекарственный препарат, открывающий новые стратегии для лечения миомы матки

Литература

1. Ulin M., Ali M., Chaudhry Z.T., Al-Hendy A., Yang Q. Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause*. 2019.
2. Vilos G.A., Allaire C., Laberge P.Y., Leyland N.J. The management of uterine leiomyomas // *Obstet Gynaecol Can*. 2015. No. 37 (2). P. 157-178.
3. Murji A., Whitaker L., Chow T.L., Sobel M.L. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. 4:CD010770.
4. Fernandez H., Jourdain O., Villefranche V., Lehmann M., Lafuma A., Trancart M. Economic impact of ulipristal acetate on surgical procedures for uterine fibroids in France // *BMJ Open*. 2017. No. 7 (9). e015571.
5. Faustino F., Martinho M., Reis J., Águas F. Update on medical treatment of uterine fibroids // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. No. 216. P. 61-68.
6. Islam M.S., Protic O., Giannubilo S.R., et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options // *J Clin Endocrinol Metab*. 2013. Vol. 98. P. 921-934.
7. Bouchard P. Current and future medical treatments for menometrorrhagia during the premenopause // *Gynecol Endocrinol*. 2011. Suppl. 1:1120-5.
8. New therapies for leiomyomas: when surgery may not be the best option // *The North American menopause society (NAMS). 2018 Utian Translational Science Symposium*. October 2018. San Diego. California.
9. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация // *Клинические рекомендации под редакцией Адамьян Л.В.* 2015.
10. Nishijima Y., Suzuki T., Sato K., Kashiwagi H., Shinoda M., et al. Retrospective study of collection methods in laparoscopic myomectomy // *Tokai J Exp Clin Med*. 2019 Sep 20. No. 44 (3). P. 54-58.
11. Han E.S., Advincula A.P. Safety in minimally invasive surgery // *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019 Jun. No. 46 (2). P. 389-398.
12. Choe Y.S., Lee W.M., Choi J.S., Bae J., Eom J.M., Choi E. Clinical characteristics of patients with leiomyoma who undergo surgery after high intensity focused ultrasound (HIFU) // *Obstet Gynecol Sci*. 2019 Jul. No. 62 (4). P. 258-263.
13. Chen J., Li Y., Wang Z., McCulloch P., Hu L., et al. Committee of the clinical trial of HIFU versus surgical treatment for fibroids. Evaluation of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: an IDEAL prospective exploration study // *VJOG*. 2018 Feb. No. 125 (3). P. 354-364.
14. Ukybassova T., Terzic M., Dotlic J., Imankulova B., Terzic S., et al. Evaluation of uterine artery embolization on myoma shrinkage: results from a large cohort analysis // *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019 Oct 24. No. 8 (4). P. 165-171.
15. Vilos G.A., Vilos A.G., Abu-Rafea B.,

- Leyland N., Allaire C., et al. Interventional uterine-sparing therapies for leiomyomas: a commentary on myolysis // J Obstet Gynaecol Can. 2019 Nov 22.
16. Donnez J., Vázquez F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., et al. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate // Fertil Steril. 2014 Jun. No. 101 (6). P. 1565-73.
 17. Hartmann K.E., Fannesbeck C., Surawicz T., Krishnaswami S., Andrews J.C., et al. Management of uterine fibroids. Rockville (MD) // Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2017 Dec. Report No. 17 (18). EHC028-EF.
 18. Ferrero S., Racca A., Tafi E., Alessandri F., Venturini P.L., et al. Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: a retrospective comparative study // J Minim Invasive Gynecol. 2016 Mar-Apr. No. 23 (3). P. 390-5.
 19. Moradan S. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus aromatase inhibitor in the treatment of uterine leiomyoma in near menopause patient: a case series study // J Menopausal Med. 2018 Apr. No. 24 (1). P. 62-66.
 20. Sohn G.S., Cho S., Kim Y.M., Cho C.H., Kim M.R., et al. Working group of society of uterine leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids // Obstet Gynecol Sci. 2018 Mar. No. 61 (2). P. 192-201.
 21. Donnez J., Dolmans M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future // Hum Reprod Update. 2016 Nov. No. 22 (6). P. 665-686.
 22. Zepiridis L.I., Grimbizis G.F., Tarlatzis B.C. Infertility and uterine fibroids // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul. No. 34. P. 66-73.
 23. Stewart E.A., Laughlin-Tommaso S.K., Catherino W.H., Lalitkumar S., et al. Uterine fibroids // Nat Rev Dis Primers. 2016 Jun 23. P. 2.
 24. Ito T., Mattingly P.J., Jan A.G., Biscette S.M., Kim J.H.J. Alternatives to excisional therapy: a clinical review of our current options to conservatively manage symptomatic leiomyomas // Curr Opin Obstet Gynecol. 2018 Aug. No. 30 (4). P. 279-286.
 25. Talaulikar V.S., Manyonda I. Ulipristal acetate for use in moderate to severe symptoms of uterine fibroids // Womens Health (Lond). 2014 Nov. No. 10 (6). P. 565-70.
 26. Garnock-Jones K.P., Duggan S.T. Ulipristal acetate: a review in symptomatic uterine fibroids // Drugs. 2017 Oct. No. 77 (15). P. 1665-1675.
 27. Grzechocinska B., Gadomska H., Zygula A., Wielgos M. Application of ulipristal acetate in female patients with uterine fibroids // Neuro Endocrinol Lett. 2014. No. 35 (3). P. 175-8.
 28. Бабаджанова Г.С., Тухтамишева Н.О. Современный взгляд на диагностику и лечение миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Биология и интегративная медицина. 2017. № 21. С. 16.
 29. Юзько А.М., Онищук О.Д., Юзько Т.А. Этиология, патогенез и новые возможности неоперативного лечения миомы матки // Акушерство и гинекология. 2008. № 1. С. 10.
 30. Donnez J., Donnez O., Dolmans M.M. The current place of medical therapy in uterine fibroid management // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Jan. No. 46. P. 57-65.
 31. Ferrero S., Vellone V.G., Barra F. Pharmacokinetic drug evaluation of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids // Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Jan. No. 14 (1). P. 107-116.
 32. Pohl O., Zobrist R.H., Gotteland J.P. The clinical pharmacology and pharmacokinetics of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids // Reprod Sci. 2015 Apr. No. 22 (4). P. 476-83.
 33. Liu J.H., Soper D., Lukes A., Gee P., Kimble T., et al. Ulipristal acetate for treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. 2018 Nov. No. 132 (5). P. 1241-1251.
 34. Melis G.B., Piras B., Marotto M.F., Orru' M.M., Maricosu G., et al. Pharmacokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment // Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 Jul. No. 8 (7). P. 901-8.
 35. Simon J.A., Catherino W., Segars J.H., Blakesley R.E., Chan A., et al. Ulipristal acetate for treatment of symptomatic uterine leiomyomas: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. 2018 Mar. No. 131 (3). P. 431-439.
 36. Odejinmi F., Oliver R., Mallick R. Is ulipristal acetate the new drug of choice for the medical management of uterine fibroids? Res ipsa loquitur? // Womens Health (Lond). 2017 Dec. No. 13 (3). P. 98-105.
 37. Bateman J., Bougie O., Singh S., Islam S. Histomorphological changes in endometriosis in a patient treated with ulipristal: a case report // Pathol Res Pract. 2017 Jan. No. 213 (1). P. 79-81.
 38. Nogales F.F., Crespo-Lora V., Cruz-Viruel N., Chamorro-Santos C., Bergeron C. Endometrial changes in surgical specimens of perimenopausal patients treated with ulipristal acetate for uterine leiomyomas // Int J Gynecol Pathol. 2018 Nov. No. 37 (6). P. 575-580.
 39. Donnez J., Donnez O., Dolmans M.M. Safety of treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate // Expert Opin Drug Saf. 2016 Dec. No. 15 (12). P. 1679-1686.
 40. Nagy B., Timár G., Józwiak-Hagymásy J., Kovács G., Merész G., et al. The cost-effectiveness of ulipristal acetate tablets in treating patients with moderate to severe symptoms of uterine fibroids // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Apr. No. 175. P. 75-81.

ЭСМИЯ® ПРОДОЛЖАЕТ МЕНЯТЬ ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ



Эсмия® – первый селективный модулятор рецепторов прогестерона для терапии умеренных и тяжелых симптомов миомы матки:^{1,2,5}

- Для курсовой терапии у женщин, у которых не планируется проведение хирургического лечения
- Для одного курса предоперационной терапии
- Прямое действие на миому, подавляет клеточную пролиферацию и индуцирует апоптоз¹
- Значительное уменьшение размеров миомы^{1,3,4}
- Контроль кровотечений, коррекция анемии^{1,3,4}
- Хорошая переносимость³

 **ГЕДЕОН РИХТЕР**
Здоровье — наша миссия

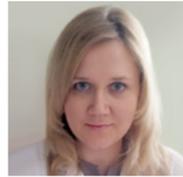
ЭСМИЯ® **Более 765 000 женщин получили лечение⁴**
улипристала ацетат

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эсмия®. 26.03.2019. // 2. Фармакотерапевтическая группа: рецепторов прогестерона модулятор. Первый селективный модулятор рецепторов прогестерона, зарегистрированный в России. // 3. Jacques Donnez et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. Долгосрочная медикаментозная терапия миомы матки улипристала ацетатом. Fertil Steril 2016; 105: 165–73. // 4. Миома матки: глобализация медикаментозного подхода. Принципы патогенетической фармакотерапии миомы матки. Обзор международного опыта. А.Л. Тихомиров; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: StatusPraesens, 2019. // 5. Показания к применению: Один курс предоперационной терапии симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет. Курсовая терапия симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет, у которых не планируется проведение хирургического лечения миомы матки. Длительность терапии не более 4 курсов.

Реклама



Л. В. Гутикова



Ю. В. Кухарчик



М. А. Павловская

УО Гродненский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, Гродно, Беларусь

РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ И АДЕНОМИОЗОМ

Ключевые слова: миома матки, аденомиоз, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы

Миома матки — наиболее распространенная доброкачественная опухоль, она возникает практически у каждой второй женщины после 30 лет, а среди пациенток репродуктивного возраста ее частота достигает 40% [1, 4, 5]. При этом высок процент сочетания миомы матки с аденомиозом — около 55% [2, 5]. Современные тенденции роста частоты нарушений репродуктивного здоровья женщин, негативные демографические процессы обуславливают перспективность изучения рецепторного статуса при сочетанной патологии матки для улучшения диагностики и повышения эффективности разрабатываемых алгоритмов диагностики и лечения бесплодия у пациенток данной категории.

Цель данной работы: определение рецепторного статуса эндометрия у женщин с миомой матки, ассоциированной с аденомиозом, для выработки тактики ведения пациенток.

Результаты многих исследований свидетельствуют о негативном влиянии миомы матки на частоту наступления беременности. Полагают, что у пациенток с бесплодием и миомой матки, не имеющих признаков трубно-перитонеального бесплодия и овulatoryной дисфункции, причиной infertility может быть относительная прогестероновая недостаточность, которая влияет на рецептивность эндометрия [3, 5, 6]. В то же время данные о рецептивности эндометрия при миоме матки немногочисленны и противоречивы, что, возможно, обусловлено мультифакторальным характером бесплодия у этих пациенток. При сочетании миомы матки и аденомиоза рецептивность эндометрия практически не изучена, вместе с тем аденомиоз, в свою очередь, снижает репродуктивный потенциал эндометрия, приводя к бесплодию, невынашиванию беременности, неудачам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3, 4, 6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ морфофункционального состояния эндометрия у 92 женщин, проконсультированных и находящихся на лечении в Гродненском областном клиническом перинатальном центре и ГКБ № 4 Гродно. В контрольную группу вошли 25 гинекологически здоровых женщин, которые обратились по вопросу планирования беременности. Первую группу составили 17 пациенток с миомой матки и аденомиозом, вторую груп-

пу — 26 женщин с миомой матки, третью группу — 24 пациентки с аденомиозом.

Основные критерии включения в исследование: бесплодие, репродуктивный возраст, регулярный овulatoryный менструальный цикл, нормальный уровень стероидных гормонов в сыворотке крови; подписанное письменное информированное согласие женщины на участие в исследовании.

Критерии исключения: наружный генитальный эндометриоз; прием иммуномодулирующих, гормональных препаратов (участие в программах ВРТ, комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, агонисты/антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона) в течение последних 6 месяцев; субмукозная миома, деформирующая полость матки.

Все участвующие в исследовании женщины обследованы согласно клиническим протоколам, схема включала: анализ жалоб, анамнеза, общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования (УЗИ органов малого таза, гистологические и иммуногистохимические методы исследования слизистой оболочки матки).

Забор эндометрия осуществляли на 7 день после овуляции путем пайпель-биопсии и подвергали комплексному морфологическому исследованию. Тканевые образцы для иммуногистохимического исследования готовили по общепринятой методике. Иммуногистохимическое исследование фрагментов удаленных узлов проводили в полуавтоматическом аппарате ThermoLabvision 480S по стандартной методике с использованием системы визуализации. Исследовалась экспрессия рецепторов эстрогена (ER), рецепторов прогестерона (PR).

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием пакета прикладных

программ Statistica for Windows 10.0. Равенство выборочных средних проверяли по непараметрическим критериям U-критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали критерии при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных пациенток составил: в I группе — 31,24±3,61 года, во II — 32,3±2,93 года, в III группе — 30±5,74 года ($p > 0,05$).

Анализ экстрагенитальной патологии показал, что наиболее часто у обследованных женщин встречались такие заболевания, как патология щитовидной железы — у 17,6% пациенток I группы, у 7,7% — II группы, у 29,2% — III группы ($p_{1-3}, p_{2-3} < 0,05$). Заболевания почек выявлены у 11,8% обследованных I группы, у 3,8% — II группы, у 8,3% — III группы ($p > 0,05$). У ряда пациенток выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта, которые зарегистрированы у 5,9% женщин I группы, у 26,9% — II группы, у 8,3% пациенток III группы ($p > 0,05$). Следует отметить, что при анализе коморбидности в рамках соматической патологии в обследованных группах достоверных различий не обнаружено, за исключением заболеваний щитовидной железы, которые достоверно чаще встречались у пациенток, имеющих аденомиоз. При анализе менструальной функции не установлено достоверных различий в изучаемых группах: так, средний возраст менархе составил 12,15±0,32 года в I группе, 12,51±0,32 года — во II группе, 13,01±0,25 года — в III группе.

Женщины с аденомиозом чаще указывали на болезненные менструации (29,4%; 26,9%; 41,6%, соответственно, в I, II и III группах; $p > 0,05$). У них также чаще регистрировались обильные и длительные менструации (35,3%; 26,9%; 45,8%, соответственно, в I, II и III группах; $p > 0,05$).

Возраст начала половой жизни не имел достоверных различий и составлял 18,51±0,67 года в I группе, 19,26±0,76 года — во II группе, 18,34±0,54 года — в III группе.

Длительность бесплодия не имела достоверных различий и составила 3,9±2,67 года; 3,24±2,65 года; 4,1±2,17 года, соответственно, в I, II и III группах, однако при наличии аденомиоза период бесплодия был длительнее.

Роды в анамнезе чаще имели женщины I группы (29,4%), в то время как во II группе они были у каждой четвертой пациентки (26,9%), а в III — только у 12,5% ($p > 0,05$).

В анамнезе особое внимание обращает высокая частота искусственных прерываний беременности. Так, медицинские аборт зарегистрированы у 23,5%; 15,4%; 20,8% женщин, соответственно, в I, II и III группах, а самопроизвольные выкидыши, соответственно, — у 29,4%; 30,8%; 25% ($p > 0,05$). Доля неразвивающейся беременности выявлялась в структуре самопроизвольных абортов более чем у 50% женщин в каждой группе.

У всех женщин I и III групп выявлены хронические воспалительные заболевания придатков, при этом достоверно чаще, чем во II группе ($p < 0,001$) были обнаружены гидросальпинксы (35,3%, 7,7%, 29,2%, соответственно, по группам), что потребовало у ряда из них проведения тубэктомии.

При сочетании миомы матки с аденомиозом чаще регистрировались полипы эндометрия в анамнезе (35,3%; 15,4%; 4,2%, соответственно, в обследованных группах; $p > 0,05$); статистически значимых различий по частоте гиперплазии эндометрия в группах не выявлено (в I группе — 5,9%; во II — 3,8%; в III — 12,5%).

В основном внутриматочные вмешательства в анамнезе проводились в I группе в 47,1% случаев, во II — в 19,2%, в III — в 50% наблюде-

ний. Таким образом, при наличии миомы матки, ассоциированной с аденомиозом (I группа), и при аденомиозе (III группа) отмечается достоверно более высокий процент внутриматочных вмешательств, чем во II группе ($p < 0,05$).

Анализ результатов гистологического исследования показал, что структурные изменения эндометрия обследованных группы контроля соответствовали средней стадии фазы секреции менструального цикла, при этом морфологических признаков воспалительного процесса не установлено. Вместе с тем морфологическая картина слизистой оболочки матки пациенток I группы наиболее часто (64,7%) соответствовала поздней стадии фазы пролиферации, реже (29,4%) — ранней стадии фазы секреции. При этом картина строения эндометрия пациенток III группы в большинстве наблюдений (87,5%) соответствовала ранней стадии фазы секреции менструального цикла. При исследовании слизистой оболочки матки женщин II группы отмечены морфологические признаки ранней (61,5%) либо средней (38,5%) стадии фазы секреции менструального цикла, при этом структурных изменений, характерных для воспалительного процесса, в эндометрии не установлено.

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия пациенток I и III групп выявило значительные дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и glanduloцитов желез с различной выраженной полиморфноклеточной инфильтрацией, фибробластическую перестройку стромы и сосудов. Часто обнаруживалась умеренно выраженная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация с преобладанием лимфоплазматических элементов. Лимфоциты были диффузно рассеяны в интерстиции эндометрия,

Женщины с миомой матки и аденомиозом требуют специально разработанных лечебно-реабилитационных мероприятий, которые эффективны в отношении клинических проявлений и одновременно позволяют сохранить репродуктивную функцию

реже встречались их очаговые скопления (по 6–7 клеток в поле зрения) без формирования фолликулов, которые иногда располагались вокруг сосудов и маточных желез. Также нередко были видны диффузно рассеянные одиночные плазмциты по 4–6 в поле зрения. Среди элементов воспалительноклеточного инфильтрата присутствовали нейтрофильные гранулоциты, по численности которых судили о степени активности воспалительного процесса. При этом в эндометрии пациентов I группы наиболее часто регистрировались структурные изменения, характерные для эндометрита умеренной и минимальной степени активности воспалительного процесса. В биоптатах эндометрия обследованных III группы воспалительные изменения умеренной активности зарегистрированы в 33,3% наблюдений, а минимальной степени — в 25% ($p > 0,05$).

В биоптатах эндометрия женщин I группы уровень фибротизации стромы слизистой оболочки матки выражен в большей степени, чем в тканях от женщин III группы

($p < 0,05$). В интерстиции слизистой оболочки матки у женщин с миомой матки и аденомиозом повсеместно определялись крупные поля из фибробластов среди обширных фуксинофильных разрастаний коллагеновых волокон, что свидетельствовало о выраженном фиброзе эндометрия.

Иммуногистохимическое исследование показало, что экспрессия рецепторов к факторам ангиогенеза существенно увеличена в биоптатах эндометрия женщин III группы по сравнению с группой контроля и превышала показатели у женщин с аденомиозом (+ — в группе контроля, +++ — в I группе и ++ — в III группе; $p < 0,05$).

Для анализа состояния рецептивности эндометрия на материале образцов эндометрия пациенток всех обследованных групп нами изучено количество пиноподий различной степени зрелости в поверхностном эпителии, уровень экспрессии рецепторов к ER и PR.

В группе контроля в биоптатах эндометрия число поверхностных эпителиоцитов, содержащих пиноподии, колебалось от 63 до 75% —

пиноподии изобилующие; до 65% пиноподий имели характеристики зрелых, около 25% — созревающих и лишь 10% — увядающих. Уровень экспрессии ER умеренный, PR — выраженный. Соотношение PR/ER больше трех: для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез — $3,2 \pm 0,4$, для клеток стромы — $3,1 \pm 0,3$.

При исследовании биоптатов эндометрия пациенток I группы уровень экспрессии ER был значительно выше, чем у женщин группы контроля, причем как в ядрах поверхностных эпителиоцитов, glanduloцитов желез, так и в ядрах стромальных клеток. Степень выраженности экспрессии PR была достоверно ниже аналогичных параметров у здоровых женщин в клетках желез и особенно в клетках стромы. PR/ER-индекс составил $1,7 \pm 0,05$ в поверхностных эпителиоцитах и $1,4 \pm 0,07$ в клетках стромы. У женщин III группы общее число эпителиоцитов, содержащих пиноподии, было выражено менее, чем в группе контроля, но достоверно превышало значение этого показателя у женщин I группы, составляя в среднем 27–35%. Необходимо отметить, что показатели экспрессии ER в поверхностном эпителии и glanduloцитах желез, а также в клетках стромального компонента эндометрия несколько превышали нормальные параметры, но были достоверно ниже аналогичных значений у женщин первой группы. Интенсивность же экспрессии PR была также достоверно ниже экспрессии PR в группе контроля, но несколько выше, чем у пациенток I группы ($p > 0,05$). Соотношение PR/ER для покровных эпителиоцитов и клеток желез составило $1,7 \pm 0,04$, для клеток стромы — $1,4 \pm 0,03$.

На основании анализа данных установлено, что в группе пациенток с миомой матки эпители-

альных клеток с пиноподиями регистрировалось примерно столько же, сколько в группе контроля, в среднем от 50 до 75%, однако они не были изобилующими. Основная доля приходилась на созревающие пиноподии (до 80%), уровень зрелых был значительно меньше, иногда встречались увядающие формы (5,5%). В биоптатах эндометрия пациенток этой группы наблюдалось недостоверное увеличение уровня экспрессии ER в поверхностном эпителии и эпителиоцитах желез, тенденция к увеличению уровня экспрессии ER в строме, однако эти показатели были существенно ниже, чем у пациенток I и III групп. Что касается PR, то средний уровень его экспрессии был несколько ниже уровня контрольного показателя, причем в основном за счет снижения интенсивности экспрессии PR-метки клетками стромы эндометрия. Соотношение PR/ER для поверхностных эпителиоцитов и glanduloцитов желез составило $1,7 \pm 0,04$, для клеток стромы — $1,3 \pm 0,01$.

ВЫВОДЫ

Таким образом, нами установлено, что у женщин с миомой матки, сочетающейся с аденомиозом, наблюдается выраженная дисфункция эндометрия, которая проявляется нарушением секреторных преобразований, нарастанием фибробластических изменений клеток стромы и ее прогрессирующем фиброзе, повреждением поверхностного эпителия эндометрия, снижением уровня экспрессии прогестероновых рецепторов и повышением интенсивности экспрессии эстрогеновых рецепторов как в ядрах поверхностных эпителиоцитов и glanduloцитов желез, так и в клетках стромы. В связи с этим полагаем, что эндометриальная дисфункция может быть одной из основных причин

нарушений репродуктивного здоровья у женщин с миомой матки и аденомиозом. Следовательно, эта группа женщин требует специально разработанных лечебно-реабилитационных мероприятий, которые эффективны в отношении клинических проявлений и одновременно позволяют сохранить репродуктивную функцию.

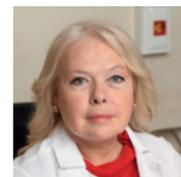
При выборе лечебных мероприятий необходимо оценивать два условия: морфотип узла и наличие аденомиоза. Ввиду имеющегося преобладания экспрессии эстрогеновых рецепторов над прогестероновыми рецепторами, которое, возможно, сопряжено с пролиферацией и гиперплазией эндометрия и его эктопией в толщу миометрия, лечебные мероприятия должны предусматривать назначение прогестинов либо антиэстрогенных лекарственных средств [7].

Литература

1. Андреева Е.Н., Рябинкина Т.С., Рыжова Т.Е. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки: Минздрав настоятельно рекомендует // StatusPraesens. 2016. № 1. С. 41–50.
2. Баранов В.С. Эндометриоз и миома матки с позиции системной генетики // Журнал акушерства и женских болезней. Спец. вып. 2016. Т. LXV. С. 5–7.
3. Kim J.J., Sefton E.C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. Vol. 358 (2). P. 223–231.
4. Nezhat C., et al. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas // JSLS. 2016. № 3. P. 20–23. DOI: 10.4293/JSLS.2016.00053
5. Carranza-Mamane B., Havelock J., Hemmings R. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015. Vol. 37 (3). P. 277–285.
6. Corona L.E., et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 212 (3). P. 304–307. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.11.031
7. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Ибрагимова Д.М., Нуруллин Р.Ф. Опыт применения Визанны у пациенток с диагностированным эндометриозом // Проблемы репродукции. 2014. № 3. Т. 20. С. 33–38.

АНТИГЕСТАГЕНЫ И ГИАЛУРОНОСОДЕРЖАЩИЙ ГЕЛЬ — ЭФФЕКТИВНОЕ СОЧЕТАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СРАЩЕНИЙ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ



Ю. Э. Доброхотова



И. И. Гришин



А. И. Гришин



В. И. Комагоров

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва

Ключевые слова: синдром Ашермана, гинекологические операции, бесплодие, гиалуроновая кислота, спаечный процесс, антиадгезин, мифепристон, расширение цервикального канала

Оперативные вмешательства на органах малого таза ведут к интраоперационным и послеоперационным осложнениям. Чтобы избежать таких рисков, необходимо провести подготовку шейки матки с последующим применением противоспаечных барьеров. В настоящее время особенно эффективными противоспаечными средствами в акушерстве и гинекологии отмечаются гели на основе гиалуроновой кислоты. Обзор международного опыта и наши наблюдения показали, что применение противоспаечного геля в сочетании с антигестагенным препаратом имеет ряд положительных клинических результатов.

Развитие спаечного процесса — одно из наиболее распространенных осложнений, возникающих после хирургического вмешательства как в брюшной полости, так и в полости матки, которое приводит к образованию так называемых внутриматочных сращений (синехий). Синехии — это тонкие фиброзные тяжи, возникающие между смежными тканями и органами. Появляющиеся спайки захватывают не какой-то один тип ткани, в процесс могут вовлекаться любые ткани или даже инородные материалы, такие как внутриматочные контрацептивы (ВМК) [1, 2, 3].

Внутриматочные синехии (ВС) появляются между противоположными стенками матки в ряде случаев после травмирования эндометрия вследствие хирургического прерывания беременности, использования внутриматочных контрацептивов, отдельных диагностических выскабливаний стенок полости матки и цервикального канала, а также при маточных кровотечениях, полипах или гиперплазии эндометрия, гистерорезектоскопии (миомэктомии, метропластики). Повреждение эндометрия может усугубляться присоединением инфекции во время раневой фазы с развитием эндометрита [1, 2, 3].

В результате образования спаек развивается синдром Ашермана, при котором наблюдается нарушение функционирования эндометрия (аменорея или болезненные менструации вследствие гематометры, бесплодие) [1, 2, 3].

Наиболее частой причиной синдрома Ашермана является дилатация цервикального канала и кюретаж полости матки, особен-

но во время беременности. Исследованиями ряда авторов установлено, что синехии наблюдаются у 40% женщин с выскабливанием полости матки по поводу задержки плацентарной ткани или после повторных внутриматочных манипуляций при самопроизвольном выкидыше [4, 5]. При этом показатель заболеваемости увеличивается с каждым последующим внутриматочным вмешательством. Так, Friedler S. с соавт. в своем исследовании выявили в 14% случаев возникновение синехий при повторном кюретаже, в то время как после трех операций выскабливания полости матки этот показатель достигал 30-32% [6]. По мнению Yu D. с соавт., любое оперативное вмешательство даже на небеременной матке способствует образованию внутриматочных адгезий [7]. Многие авторы сходятся во мнении и приводят свои данные об образовании синехий после таких операций, как гистерорезектоскопия, гистеротомия, миомэктомия и кесарево сечение. Совсем недавно стало известно, что даже офисная гистероскопия оказывает отрицательное воздействие на эндометрий [8]. Рядом авторов выявлено, что различные виды абляции эндометрия приводят к образованию внутриматочных синехий [9, 10, 11]. Целью данной операции является повреждение базального слоя эндометрия с последующей заменой

его фиброзной тканью. По данным Leung P.L. с соавт., частота внутриматочных адгезий составила 36,4% у женщин, перенесших баллонную абляцию эндометрия [12].

КЛАССИФИКАЦИЯ

На сегодняшний день существует несколько классификационных систем внутриматочных синехий. Первыми, кто попытался классифицировать спайки в полости матки, используя данные гистеросальпингографии, были Toaff R., Ballas S. (1978) [13] (таб. 1). March C. впервые ввел гистероскопическую классификацию синдрома Ашермана [14]. Она до сих пор используется благодаря своей простоте, хотя и недостаточно полно отражает всю эндоскопическую картину заболевания [15] (таб. 2). Более поздние системы классификации рассматривают локализацию внутриматочных спаек как наиболее важный прогностический фактор в последующей реализации репродуктивной функции пациенток. Именно в основе этого принципа лежит классификация Donnez J. с соавт., разработанная в 1994 году [16] (таб. 3).

ДИАГНОСТИКА

При единичных спайках полости матки заболевание может протекать бессимптомно и быть операционной «находкой» во время гистероскопии. В случаях стеноза

или окклюзии цервикального канала основными симптомами могут быть вторичная аменорея, боли внизу живота, гематометра и гематосальпинкс.

Метод ультразвукового исследования позволяет выявить синехии как эхоплотные тяжи в полости матки. В ряде случаев внутриматочные адгезии визуализируются как одиночные или множественные эхонегативные ячеистые структуры с участками сохраненного функционального слоя эндометрия [17]. Этот метод неинвазивной диагностики особенно актуален в случае полного синдрома Ашермана, при тотальном поражении цервикального канала и полости матки фиброзной тканью. Синехии могут располагаться также в цервикальном канале, вызывая его заращение и препятствуя доступу в полость матки и оттоку содержимого из нее.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВА

Во всем мире проводят исследования, направленные на уменьшение развития спайкообразования. Так, по данным многочисленных отечественных и зарубежных источников, частота встречаемости внутриматочных синехий различна и зависит от вида перенесенных оперативных вмешательств, применения противоспаечных гелей, определения и методики подсчета клинических случаев.

Таблица 1

Классификация внутриматочных синехий Toaff R., Ballas S.

Классификация	Условие
Тип 1	Атрезия внутреннего зева без сопутствующих спаек в полости матки
Тип 2	Стеноз внутреннего зева без сопутствующих спаек в полости матки
Тип 3	Несколько небольших спаек в области внутреннего зева и перешейка
Тип 4	Спайки в цервикальном канале и в надперешеечной области, полностью отделяющие шейку от полости матки
Тип 5	Атрезия внутреннего зева, сопровождающаяся спайками в полости матки

Таблица 2

Классификация синдрома Ашермана March C.

Классификация	Условие
1 степень	Вовлечено менее 1/4 объема полости матки, тонкие спайки, дно и устья маточных труб свободны
2 степень	Вовлечено от 1/4 до 3/4 объема полости матки, дно и устья маточных труб частично закрыты, отсутствует сращение стенок матки
3 степень	Вовлечено более 3/4 объема полости матки

Таблица 3

Классификация внутриматочных синехий Donnez J.

Степень	Локализация
1	Центральное сращение (в виде «мостиков»)
1a	Тонкие или нежные спайки (эндометриальные)
1б	Мышечно-фиброзные или соединительнотканые спайки
2	Краевое сращение (всегда мышечно-фиброзное или соединительнотканное)
2a	Спайки в виде выступов в полость
2б	Облитерация 1 рога
3	Полость матки «отсутствует» на гистеросальпингографии
3a	Закупорка внутреннего зева (верхняя полость не тронута) (синдром псевдо-Ашермана)
3б	Обширное повреждение маточных стенок (отсутствие полости матки) (истинный Ашерман)

Например, в Турции анализ данных рандомизированного исследования (Taskin O. с соавт., 2000) показал, что при проведении контрольной гистероскопии постоперационный спаечный процесс внутри матки выявлен в 3,6% наблюдений после полипэктомии, в 6,7% — после резекции перегородки матки и в 31,3% случаев — после миомэктомии [18]. Отделением акушерства и гинекологии Национального университета Тайваня (2008) проанализирована распространенность образования внутриматочных синехий у пациенток, подвергающихся гистерорезектоскопии по поводу субмукозной миомы матки. В результате ретроспективного анализа 153 пациенток, разделенных на 4 группы, было выявлено: у 132 — одиночная миома (группа I); у 5 — два, не связанных друг с другом, субмукозных миоматозных

узла 0-I типа, им послеоперационно был установлен внутриматочный контрацептив (группа II); у 9 — два или более подслизистых миоматозных узлов 0-I типа и установка ВМК (группа III); у 7 — два или более субмукозных миоматозных узлов II типа, им был проведен ранний послеоперационный лизис (группа IV). II и III группе ВМК устанавливались на 1 месяц. Наиболее часто встречающимся симптомом у женщин с субмукозными миомами была меноррагия, на которую приходилось 139 (91%) из 153 пациенток. Другие жалобы включали: дисменорею — у 22 женщин (14%) и бесплодие — у 6 женщин (4%). Средний возраст и уровень гемоглобина в сыворотке составляли — 38,3 года и 94 г/л, соответственно. Диаметры миомы варьировались от 1 до 6 см, со средним значением 3,3 см. Диагностическая офисная

гистероскопия, выполнявшаяся через 1-3 месяца после гистероскопической миомэктомии, показала, что 2 пациентки (1,5%) из 132 с одиночной подслизистой миомой (группа I) имели внутриматочные спайки. Ни у одной из 5 пациенток с установкой ВМК (группа II) внутриматочные синехии не обнаружены. Однако 7 (78%) из 9 пациенток III группы имели внутриматочные синехии, что было значительно выше, чем в группах I и II. У всех были, по крайней мере, две субмукозные миомы 1-го типа, а диаметр самой большой миомы составлял от 1,2 до 4 см. Напротив, у 2 других пациенток — без образования внутриматочных синехий — была только одна субмукозная миома 1 типа (диаметр 2 см и 2,3 см), а также две подслизистые миомы 0 типа. После офисной гистероскопической лизиса IV группы, проведенного на

2-3 сутки, ни одна из 7 пациенток не имела внутриматочных синехий. Таким образом, возникновение внутриматочных синехий — распространенное осложнение после гистерорезектоскопии для двух и более миоматозных узлов [19, 20, 21, 22, 23].

Даже после самого грамотного (бережного и тщательного) разрушения внутриматочных синехий риск рецидивов остается высоким. В среднем частота рецидивирования легких и умеренных синехий в совокупности составляет около 30%, тяжелых — в 2 раза больше (62,5%) [24]. Так как рецидив ВС наступает в раннем послеоперационном периоде, наиболее важное значение имеет профилактика этого заболевания именно в течение первых дней после операции.

Ряд авторов утверждает, что критический период, в течение которого появляются спайки, — от 3 до 5 дней после операции [25]. Этот процесс усиливается рядом факторов, которые нарушают физиологический фибринолиз: ишемия, посттравматическое воспаление, наличие крови, инородные тела [26]. Спайки могут вовлекать различные слои как эндометрия, так и миометрия. Во многих случаях передняя и задняя стенки матки адгезируются между собой, в других случаях спайки образуются только локально. Количество спаек определяет степень тяжести процесса: легкая, умеренная или тяжелая. ВС могут быть тонкими или плотными, фиброзированными.

В рекомендациях Королевского колледжа акушерства и гинекологии по применению противоспаечных средств в акушерстве и гинекологии (RCOG, Великобритания, 2013) указано, что все виды хирургических операций на органах брюшной полости и малого таза приводят к спаечному процессу. Это является основанием для использования противоспаечных

средств во время хирургических вмешательств, в т. ч. внутриматочных. При этом наиболее эффективными противоспаечными средствами в акушерстве и гинекологии признаны производные гиалуроновой кислоты (ГК) [27].

В Китайской Народной Республике отделением акушерства и гинекологии Третьей больницы Чанша Центрального южного университета (2015) проводилось проспективное рандомизированное клиническое исследование 120 пациенток после гистероскопии. По окончании операции 60 пациенткам вводили 3 мл противоспаечного геля (на основе гиалуроновой кислоты), а остальным устанавливали катетер Фолея. По результатам исследования было доказано, что после гистероскопии эффективность введения противоспаечных барьеров выше, чем установка катетера Фолея: 38% против 17% [28].

В Центре репродуктивной медицины Чжэцзянского университета КНР при проведении подобных же исследований доказано обратное. В исследовании участвовали 107 пациенток с синдромом Ашермана, которым проводилось гистероскопическое разделение спаек. Так, после гистероскопического адгезиолиза 20 пациенткам был введен внутриматочный баллон, 28 пациенткам введено внутриматочное противозачаточное устройство

(ВМК), 18 пациенткам в полость матки введен монокомпонентный гиалуроносодержащий гель без карбоксиметилцеллюлозы, обладающий эффектом быстрого всасывания, а у 41 пациентки контрольной группы не было ни одного из трех дополнительных методов лечения. Во всех случаях через 3 месяца была выполнена повторная гистероскопия, а эффект гистероскопического адгезиолиза был оценен при помощи классификационной системы Американского общества фертильности (AFS). По результатам: группа с установленными внутриматочными баллонами, как и группа с ВМК ($P < 0,001$), значительно улучшила оценку адгезии по сравнению с группой, где применялся метод лечения гелем с гиалуроновой кислотой, и контрольной группой. Эффективность баллона была выше, чем ВМК ($P < 0,001$). В результатах между группой с применением гиалуроносодержащего геля и контрольной группой не было существенной разницы [29]. В метаанализе, проведенном Департаментом акушерства и гинекологии Бельгии в 2013 году, оценивались результаты пяти рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность барьерных средств при гистероскопии. Хотя не имеется достаточных доказательств положительного влияния гелевых барьеров,

Так как рецидив ВС наступает в раннем послеоперационном периоде, наиболее важное значение имеет профилактика этого заболевания именно в течение первых дней после операции

используемых после оперативной гистероскопии в отношении наступления беременности, использование любого геля снижает частоту образования новых спаек. Это определяется при контрольной гистероскопии через 1-3 месяца (относительный риск (ОР) 3,0; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,45-0,93; погрешность (p) = 0,02). Также в исследованиях было отмечено, что на фоне применения гелевых барьеров уменьшается выраженность спаечного процесса. Так, относительный риск образования спаек I степени (легкой), по классификации Американского общества фертильности (1989), составлял 2,81; ДИ: 1,13-7,01; II степени (средней) намного меньше — 0,26; ДИ: 0,09-0,80; III степени (тяжелой) — 0,46; ДИ: 0,03-7,21. Применение барьерных гелей целесообразно после оперативной гистероскопии по поводу аномалий матки у женщин с бесплодием. Эти средства препятствуют формированию новых спаек. Если же спаечный процесс развивается, его проявления выражены в незначительной степени. В настоящее время гель на основе гиалуроновой кислоты является единственным препаратом, официально рекомендованным для этой категории пациенток [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36].

Отделением акушерства и гинекологии медицинского центра «Заанс» (Заандам, Нидерланды) проведены исследования, в которые были включены 149 пациенток после расширения шейки матки и отдельного диагностического выскабливания. 77 женщинам после проведенной манипуляции вводили в полость матки противоспаечный гиалуроносодержащий гель, контрольной же группе было выполнено только отдельное диагностическое выскабливание. Внутриматочные синехии наблюдались у 10 (13,0%) и 22 женщин (30,6%), соответственно (относи-

тельный риск 0,43; 95% ДИ: 0,22—0,83). Средняя оценка адгезии и количество внутриматочных синехий — от умеренной до тяжелой степени — были значительно ниже в группе с применением гиалуроносодержащего геля в соответствии с классификационной системой Американского общества фертильности и Европейского общества гинекологической эндоскопии [37]. Исследование применения геля на основе гиалуроновой кислоты после внутриматочной хирургии проводили на новозеландских белых кроликах. Каждый кролик служил своим собственным контролем: так как эти животные имеют двурогую матку, одна маточная труба была группой лечения (А), вторая — контрольной группой (В), чтобы избежать других причин бесплодия. Группа А получала внутритрубно введение геля после кюретажа, тогда как контрольная группа В подвергалась кюретажу без введения геля. После периода восстановления кроликов спаривали. Ультразвуковое исследование брюшной полости, проведенное через 21 день после спаривания, позволило диагностировать беременность и количественно оценить число жизнеспособных плодов. Использование немедленного введения антиадгезионного геля после внутритрубной хирургии [38] улучшило фертильность на животной модели.

В клинических рекомендациях Королевского колледжа акушерства и гинекологии Великобритании (2013) описывают, что любое хирургическое вмешательство на органах живота и малого таза ведет к образованию спаек. Во избежание таких рисков необходимо применение противоспаечных барьеров. Наиболее эффективными противоспаечными средствами в акушерстве и гинекологии отмечают гели на основе гиалуроновой кислоты [39].

Американская ассоциация гинекологов рекомендует после проведения любых внутриматочных вмешательств применять барьерные противоспаечные средства (гели), в состав которых входит гиалуроновая кислота, т. к. доказано, что они достоверно снижают риск образования спаечного процесса в полости матки [40].

По данным российских источников, для профилактики рецидива синехий в полость матки после операции вводят гелеобразные наполнители, как правило, на основе гиалуроновой кислоты. Этот противоспаечный барьер препятствует контакту стенок и образованию спаек в течение 4 дней (так как именно в этот период активно идет процесс образования спаек), не влияя при этом на нормально протекающие процессы регенерации. После применения гель полностью рассасывается [41, 42].

Механизм действия гиалуроновой кислоты реализуется на очень ранней стадии спайкообразования (первые 3–4 дня) путем подавления адгезии фибробластов и тромбоцитов, активности макрофагов, а также путем ингибирования образования фибрина и создания защитного барьера на поврежденном участке ткани. Период полураспада ГК в организме — около 1–3 дней, она полностью расщепляется ферментом гиалуронидазой в течение 4 суток.

Современные противоспаечные гелевые барьеры созданы с добавлением другого антиадгезивного компонента — карбоксиметилцеллюлозы, представляющей собой медленно рассасывающийся простой эфир целлюлозы и гликолевой кислоты с высокой молекулярной массой, который хорошо растворяется в воде, образуя гель, способный отделять серозные поверхности в течение периода регенерации тканей, действует как синтетический механический барьер.

Так, в Российской Федерации при проведении внутриматочной хирургии применяется современный противоспаечный барьер на основе гиалуроновой кислоты Антиадгезин® («Геньюэл Ко., Лтд.»). Препарат выпускается в виде геля, содержит комбинацию высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы. Антиадгезин предназначен для профилактики спайкообразования после любых операций на органах и тканях, где есть риск спайкообразования, в т. ч. после внутриматочных вмешательств [43].

Терапевтический эффект геля Антиадгезин® связан с созданием искусственного временного барьера между поврежденными тканями, что обеспечивает эффективное разделение поверхностей на время заживления и предупреждает их слипание. После введения в полость матки гель, не растекаясь, равномерно покрывает эндометрий и образует вязкое смазывающее покрытие. Антиадгезин® — биодеградируемое покрытие, которое разделяет соприкасающиеся поверхности только на период критической фазы раневого заживления и послеоперационного спайкообразования, продолжающийся в течение 7 дней, не влияя при этом на нормально протекающие процессы регенерации. После применения гель полностью рассасывается. Данный противоспаечный гель обладает рядом важных характеристик: он прост в использовании, безопасен и инертен (гель не является очагом инфекции, фиброза, ангиогенеза и пр.), снабжен очень тонким аппликатором [43], удобным для внутриматочного введения.

Следует особо отметить, что перед проведением хирургического вмешательства необходимо провести подготовку шейки матки. Это особенно полезно при аномалиях шейки матки, хирургических

вмешательствах на шейке матки в анамнезе, у подростков, при беременности поздних сроков, высоком риске повреждения шейки матки или перфорации матки, которые могут вызвать кровотечение, а в отдаленном периоде атрезию внутреннего зева [44, 45]. Подготовка шейки матки может также облегчить выполнение хирургического вмешательства медицинскому работнику, не обладающему большим опытом. Таким образом, подготовку шейки матки рекомендуют всем женщинам перед прерыванием беременности [46, 47, 48], хотя она может применяться при любом сроке беременности, особенно при высоком риске повреждения шейки матки и перфорации матки.

Препаратом для подготовки является Миропристон (мифепристон) (АО «Нижфарм»). Мифепристон — синтетическое стероидное антигестагенное средство (блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов), гестагенной активностью не обладает. Отмечен антагонизм с глюкокортикостероидами (за счет конкуренции на уровне связи с рецепторами). Улучшает сократительную способность миометрия, стимулируя высвобождение интерлейкина-8 в хориодецидуальных клетках и повышая чувствительность миометрия к простагландинам. В результате действия препарата происходит десквамация децидуальной оболочки и выведение плодного яйца. Применение Миропристона показано также в гинекологии с целью подготовки шейки матки к вакуумной аспирации, гистероскопии, введению или удалению внутриматочной спирали (ВМС) [48].

Если в цервикальном канале определяются синехии, их необходимо постепенно разрушить при помощи гидравлической препаровки, ножниц или щипцов [49].

После завершения внутриматочной манипуляции важно не только вве-

сти гель Антиадгезин® в полость матки, необходимо также обеспечить профилактику спаек внутри цервикального канала.

Наши наблюдения показали, что применение противоспаечного геля Антиадгезин® в сочетании с Миропристомом имеет ряд положительных клинических результатов у пациенток с прервавшимися беременностями.

Приводим клинические примеры применения геля Антиадгезин® у пациенток с неразвивающимися беременностями.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Пациентка А., 28 лет, поступила в гинекологическое отделение ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова Москвы в экстренном порядке с диагнозом: беременность 15-16 недель, неразвивающаяся беременность. При поступлении — жалобы на тянущие боли в нижних отделах живота, кровяные выделения из половых путей.

Из анамнеза: менструальная функция не нарушена. Беременностей — 2. Неразвивающиеся — 2, причины неразвивающихся беременностей проводилось традиционным методом (выскабливание стенок полости матки). Половая жизнь с 20 лет, в браке, половой партнер один — здоров. Оперативное лечение отрицает.

При поступлении: общее состояние больной удовлетворительное, температура 36,4° С, рост 158, вес 62. Индекс массы тела (ИМТ) — 24,8, телосложение нормостеник. Живот не вздут, безболезненный в нижних отделах, перитонеальных симптомов нет. При влагалищном исследовании: оволосение по женскому типу, наружные половые органы развиты правильно, влагалище узкое, без видимой патологии. Шейка матки конической формы, зев закрыт. Тело матки увеличено до 8-9 недель, подвижное, плотное. При-

датки с обеих сторон не увеличены. Своды свободные глубокие. Выделения кровяные скудные. Ампула прямой кишки свободна.

По данным УЗИ — плодное яйцо соответствует 8-9 неделям беременности, сердцебиение отсутствует. После предоперационного обследования и подготовки, за 36 часов, Миропристон в дозе 200 мг. Применение Миропристона позволило без травматизма провести оперативное лечение (вакуум-аспирация содержимого полости матки под контролем гистероскопии), по окончании операции в полость матки введен противоспаечный гель Антиадгезин®. Через 2 часа проведено контрольное УЗ-исследование (полость матки расширена до 2,2 см). Послеоперационный период протекал без осложнений. На амбулаторном этапе проведено обследование, не выявившее причин неразвивающейся беременности. Наступление спонтанной беременности отмечено через 6 месяцев. Течение беременности без особенностей, роды в 39-40 недель самопроизвольные.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Пациентка О., 32 лет, обратилась в ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова Москвы с диагнозом: беременность 12-13 недель, неразвивающаяся беременность.

При поступлении жалоб не предъявляла.

Из анамнеза: менструальная функция не нарушена. Беременностей — 2. Предыдущие две беременности неразвивающиеся, после второй беременности (2013) диагностирован синдром Ашермана. В том же году проведены оперативная гистероскопия, разделение внутриматочных сращений, противоспаечные барьеры не применялись. Данная беременность спонтанная. Половая жизнь с 17 лет, в браке с 21 года. Оперативное лечение отрицает.

При поступлении: общее состояние пациентки удовлетворительное, температура 36,5° С, рост 170, вес 67. ИМТ — 23,2, телосложение нормостеник. Живот не вздут, безболезненный. При влагалищном исследовании: оволосение по женскому типу, наружные половые органы развиты правильно, влагалище узкое, без видимой патологии. Шейка матки конической формы, зев закрыт. Тело матки увеличено до 8 недель, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки не пальпируются, безболезненны. Своды безболезненные. Выделения слизистые. Ампула прямой кишки свободна.

После предоперационного обследования и подготовки, за 36 часов, Миропристон в дозе 200 мг. Применение Миропристона позволило без травматизма провести оперативное лечение (вакуум-аспирация содержимого полости матки под контролем гистероскопии), по окончании операции в полость матки введен противоспаечный гель Антиадгезин®. Через 2 часа проведено контрольное УЗ-исследование (полость матки расширена до 1,8 см).

Послеоперационный период протекал гладко, менструальный цикл восстановился. На амбулаторном этапе через один месяц — М-эхо 6 мм.

Через девять месяцев наступила спонтанная беременность. Течение беременности гладкое. Роды в 38-39 недель, кесарево сечение (тазовое предлежание).

ВЫВОД

Сочетание применения Миропристона и Антиадгезина позволяет избежать интраоперационных и отдаленных осложнений при проведении хирургических методов лечения, таких как вакуум-аспирация, раздельное диагностическое выскабливание, гистерорезектоскопия и офисная гистероскопия.

Литература

- Liakakos T, Thomakos N., Fine P.M., Dervenis C., Young R.L. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology and clinical significance — recent advances in prevention and management // *Dig Surg*. 2001. No. 18. P. 260-273.
- Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N. et al. Adhesion-related hospital readmission after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study // *Lancet*. 1999. No. 353. P. 1476-1480.
- Lower A.M., Hawthorn R.J., Ellis H., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study // *BJOG*. 2000. No. 107. P. 855-862.
- Westendorp I.C., Ankum W.M., Mol B.W., Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion // *Hum Reprod*. 1998. No. 13 (12). P. 3347-50.
- Thomson A.J., Abbott J.A., Deans R., Kingston A., Vancailie T.G. The management of intrauterine synechiae // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009. No. 21 (4). P. 335-41.
- Friedler S., Margalioth E.J., Kafka I., Yaffe H. Incidence of post-abortion intrauterine adhesions evaluated by hysteroscopy — a prospective study // *Hum Reprod*. 1993. No. 8. P. 442-4.
- Yu D., Wong Y.M., Cheong Y., Xia E., Li T.C. Asherman syndrome-one century later // *Fertil Steril*. 2008. No. 89. P. 759-779.
- Conforti A., Alviggi C., Mollo A., De Placido G. and Magos A. The management of Asherman syndrome: a review of literature. Conforti et al. // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013. No. 11. P. 118.
- Leung P.L., Tam W.H., Yuen P.M. Hysteroscopic appearance of the endometrial cavity following thermal balloon endometrial ablation // *Fertil Steril*. 2003. No. 79. P. 1226-8.42.
- Mukul L.V., Linn J.G. Pregnancy complicated by uterine synechiae after endometrial ablation // *Obstet Gynecol*. 2005. No. 105. P. 1179-82.43.
- Taskin O., Onoglu A., Inal M., Turan E., Sadik S., Vardar E., Postaci H., Wheeler J.M. Long-term histopathologic and morphologic changes after the endometrial ablation // *Jam Assoc Gynecol Laparosc*. 2002. No. 9. P. 186-90.
- Leung P.L., Tam W.H., Yuen P.M. Hysteroscopic appearance of the endometrial cavity following thermal balloon endometrial ablation // *Fertil Steril*. 2003. No. 79. P. 1226-8.
- Toaff R., Ballas S. Traumatic hypomenorrhea-amenorrhea (Asherman's syndrome) // *Fertil Steril*. 1978. No. 30 (4). P. 379-387.
- March C., Israel R., March A. Hysteroscopic management of intrauterine adhesions // *Am J Obstet Gynecol*. 1978. No. 130. P. 653-657.

15. Nasr A.L., Al-Inany H.G., Thabet S.M., Aboulghar M.A. Clinico-hysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions // *Gynecol Obstet Invest.* 2000. No. 50. P. 178-181.
16. Donnez J., Nisolle M. Hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine adhesions (Asherman syndrome) // In: Donnez J, editor. *Atlas of Laser Operative Laparoscopy and Hysteroscopy.* London, England: Parthenon Publishing Group. 1994. P. 305-322.
17. Yu D., Wong Y.M., Cheong Y., Xia E., Li T.C. Asherman syndrome-one century later // *Fertil Steril.* 2008. No. 89. P. 759-779.
18. Taskin O., Sadik S., Onoglu A., Gokdeniz R., Erturan E., Burak F. Wheeler JM Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery // *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000. No. 7 (3). P. 351-354.
19. Yang J.H., Chen M.J., Wu M.Y., Chao K.H., Ho H.N., Yang Y.S. Office hysteroscopic early lysis of intrauterine adhesion after transcervical resection of multiple apposing submucous myomas // *American Society for Reproductive Medicine, fertility and sterility.* 2008. Vol. 89. Issue 5. P. 1254-1259.
20. Neuwirth R.S. A new technique for and additional experience with hysteroscopic resection of submucous fibroids // *Am J Obstet Gynecol.* 1978. No. 13. P. 91-94.
21. Valle R.F. Hysteroscopic removal of submucous leiomyomas // *J Gynecol Surg.* 1990. No. 6. P. 89-96.
22. Neuwirth R.S. and Amin H.K. Excision of submucous fibroids with hysteroscopic control // *Am J Obstet Gynecol.* 1976. No. 126. P. 95-99.
23. Varasteh N.N., Neuwirth R.S., Levin B. and Keltz M.D. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women // *Obstet Gynecol.* 1999. No. 94. P. 168-171.
24. Chinese Society of Obstetrics and Gynecology; Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and management of intrauterine adhesions in China // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2015. No. 50 (12). P. 881-887.
25. Renier D., Bellato P., Bellini D., et al. Pharmacokinetic behavior of ACP gel, an autocrosslinked hyaluronan derivative, after intraperitoneal administration // *Biomaterials.* 2005. No. 26 (26). P. 53-68.
26. Pellicano M., Guida M., Zullo F., et al. Carbon dioxide versus normal saline as a uterine distension medium for diagnostic vaginiscopy hysteroscopy in infertile patients: a prospective, randomized, multicenter study // *Fertil Steril.* 2003. No. 79. P. 418-421.
27. The Use of Adhesion Prevention Agents in Obstetrics and Gynaecology, RCOG // *Scient Impact Paper.* 2013. No. 39. P. 6.
28. Xiao S., Wan Y., Zou F., Ye M., Deng H., Ma J., Wei Y., Tan C., Xue M. Prevention of intrauterine adhesion with auto-crosslinked hyaluronic acid gel: a prospective, randomized, controlled clinical study // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2015. No. 50 (1). P. 32-36.
29. Lin X., Wei M., Li T.C., Huang Q., Huang D., Zhou F., Zhang S. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study // *European journal of Obstetrics and Gynaecology and reproductive biology.* October 2013. Vol. 170. Issue 2. P. 512-516.
30. Kodaman P.H., Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? // *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007. No. 19. P. 207-214.
31. Yu D., Wong Y.M., Cheong Y., Xia E., Li T.C. Asherman syndrome — one century later // *Fertil Steril.* 2008. No. 89. P. 759-779.
32. Lower A.M., Hawthorn R.J., Ellis H., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study // *BJOG.* 2000. No. 107. P. 855-862.
33. Wilson M.S., Menzies D., Knight A.D., Crowe A.M. Demonstrating the clinical and cost effectiveness of adhesion reduction strategies // *Colorectal Dis.* 2002. No. 4. P. 355-60.
34. Metwally M., Watson A., Lilford R., Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006.
35. Acunzo G., Guida M., Pellicano M., Tommaselli G.A., Di Spiezo S.A., Bifulco G., Cirillo D., Taylor A., Nappi C. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study // *Hum Reprod.* 2003. No. 18 (9). P. 1918-1921.
36. De Iaco P.A., Muzzupapa G., Bovicelli A., Marconi S., Bitti S.R., Sansovini M., Bovicelli L. Hyaluronan derivative gel (Hyalobarrier gel) in intrauterine adhesion (IUA) prevention after operative hysteroscopy // *Ellipse.* 2013. No. 19 (1). P. 15-18.
37. Hooker A.B., de Leeuw R., van de Ven P.M., Bakum E.A., Thurkow A.L., Vogel N. E. A., van Vliet H., Bongers M.Y., Emanuel M.H., Verdonk A.E.M., Brölmann H., Huirne J.A.F. Prevalence of intrauterine adhesions after the application of hyaluronic acid gel after dilatation and curettage in women with at least one previous curettage: short-term outcomes of a multicenter, prospective randomized controlled trial // *Fertil Steril.* 2017. No. 107 (5). P. 1223-1231.
38. Huberlant S., Fernandez H., Vieille P., Khrouf M., Ulrich D., de Tayrac R., et al. Application of a hyaluronic acid gel after intrauterine surgery may improve spontaneous fertility: a randomized controlled trial in New Zealand white rabbits. 2015 May 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125610>
39. The use of adhesion prevention agents in obstetrics and gynaecology, RCOG // *Scient Impact Paper.* 2013. Vol. 39. P. 6.
40. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechia. 2013. P. 8.
41. Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е. Современные возможности в лечении синдрома Ашермана // *Русский медицинский журнал.* 2016. № 15. С. 1001-1004.
42. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Гришин А.И. Опыт применения противоспаечного барьера у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия // *Русский медицинский журнал.* 2017. № 15. С. 1141-1143.
43. Справочник лекарств РЛС. Антиадгезин гель противоспаечный рассасывающийся стерильный. http://www.rlsnet.ru/pcr_tn_id_81752.htm
44. Newmann S.J. et al. Cervical preparation for second trimester dilation and evacuation // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010. (8):CD007310.
45. Grimes D.A., Schulz K.F., Cates W.J. Prevention of uterine perforation during curettage abortion // *Journal of the American Medical Association.* 1984. No. 251. P. 2108-2112.
46. Schulz K.F., Grimes D.A., Cates W. Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion // *Lancet.* 1983. No. 1 (8335). P. 1182-1185.
47. Borgatta L., Kapp N. Clinical guidelines. Labor induction abortion in the second trimester // *Contraception.* 2011. No. 84 (1). P. 4-18.
48. Дикке Г.Б. Показания и современные схемы медикаментозного завершения беременности. *Практическая медицина // Акушерство и гинекология.* 2017. № 7 (108). С. 35-40.
49. Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е. Современные возможности в лечении синдрома Ашермана // *PMЖ.* 2016. № 15. С. 1001-1004.

Чтобы роды были бережнее...

Регистрационный номер: 002340/01-2010 Реклама



- ✓ Способствует созреванию шейки матки, в том числе при ПРПО
- ✓ Увеличивает чувствительность миометрия к сокращающим средствам
- ✓ Снижает частоту аномалий родовой деятельности и кесарева сечения

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ. БЕЗОПАСНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Менопаузальная гормональная терапия эффективно купирует вазомоторную симптоматику и симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома, предотвращает развитие остеопороза, но имеет определенные риски. При соблюдении определенных правил преимущества терапии преобладают над ее рисками

Увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин происходит после 50 лет, при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) у женщин развивается примерно на 7-10 лет позже, чем у мужчин [1, 2]. В 80-х годах это позволило предположить, что менопауза (хирургическая, преждевременная или естественная) может быть фактором риска развития ССЗ [3]. И, поскольку женщины репродуктивного возраста имеют более низкую частоту ССЗ, чем мужчины, и теряют это преимущество после менопаузы, логично заключить, что именно эстрогены оказывают кардиопротективное действие [4]. Повышенный риск ССЗ после наступления менопаузы объясняется различными факторами, в том числе «атерогенными» изменениями уровня липопротеидов плазмы, связанными с дефицитом эстрогенов. Нарушение липидного обмена имеет большое значение для развития

атеросклеротических изменений. Известно, что повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП), а также низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП) ассоциированы с повышенным риском ССЗ [5]. При этом высокие уровни холестерина не-ЛПВП и триглицеридов (ТГ), по-видимому, являются более важными факторами риска ССЗ у женщин, чем у мужчин, в то время как высокие уровни Хс-ЛПВП могут быть протективными факторами у обоих полов [6].

Кроме того, повышенные уровни аполипопротеина В (Апо-В), основного в ЛПНП, липопротеина (а) (ЛП[а]) и циркулирующих ТГ ассоциированы с повышенным риском ИБС [7]. С другой стороны, была выдвинута гипотеза о кардиопротективной роли Апо-А1, входящего в состав ЛПВП плазмы [8].

Была доказана связь между менопаузой и некоторыми проатерогенными изменениями в структуре липопротеидов, такими как увели-



**Доброхотова
Юлия
Эдуардовна**

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

чение концентрации ТГ, Хс-ЛПНП (до 10-15%) и Апо-В, мелких плотных частиц ЛПНП и повышенными уровнями ЛП(а) [9].

Следует отметить, что на вероятность развития ССЗ также оказывают влияние повышение артериального давления и увеличение массы тела. Но данные изменения наблюдаются раньше, развиваются линейно и отражают хронологическое старение [10].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ), назначаемая пациенткам в период менопаузального перехода, в постменопаузальном возрасте купирует вазомоторную симптоматику и симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома, предотвращает остеопороз [11]. Вышеперечисленные нарушения являются показаниями для применения МГТ как в Российской



**Сапрыкина
Людмила
Витальевна**

к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Менопаузальная гормональная терапия, назначаемая в период менопаузального перехода, в постменопаузальном возрасте купирует вазомоторную симптоматику и симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома, предотвращает остеопороз



**Нариманова
Метанат
Рафиговна**

к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



**Мандрыкина
Жанна
Анатольевна**

к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Федерации, так и в других странах. Однако существуют противоречивые данные о воздействии МГТ на сердечно-сосудистую систему (ССС) [11, 12].

Первоначально предполагалось, что применение МГТ у пациенток в период менопаузального перехода и в постменопаузе может нивелировать снижение концентрации эндогенных эстрогенов и, наряду с облегчением симптоматики климактерического синдрома, может уменьшить долгосрочный риск ССЗ [13]. Эстрогены действуют путем связывания с различными рецепторами и активации множественных сигнальных путей [14]. Защитное влияние обусловлено изменениями в сыворотке крови концентрации липидов, а также прямым воздействием эстрогенов на ССС — вазодилатация и ингибирование реакции на повреждение сосудов [15]. Однако более поздние данные, появившиеся в исследовании Women's Health Initiative (WHI — «Инициативы по охране здоровья женщин») и указывающие на связь между приемом эстрогенов и риском ССЗ [16, 17], поставили под сомнение это распространенное мнение, и использование МГТ было резко сокращено [18].

Между тем были выявлены некоторые возможные факторы, влияющие на отрицательные результаты WHI.

Во-первых, дозы гормонов в составе МГТ, которые были использованы в исследовании, в настоящее время считаются высокими [19]. Кроме того, в настоящее время в Российской Федерации в состав МГТ входят не конъюгированные эстрогены, а body-идентичные — эстрадиол, эстриол.

Во-вторых, в исследование включали женщин со средним возрастом 63 года и средней длительностью постменопаузы — 12 лет. При этом только ограниченное количество женщин имели вазомоторные

симптомы, у многих женщин на момент включения в исследование уже были факторы риска ССЗ (примерно у 35% — артериальная гипертензия), а у некоторых — задокументированы случаи ССЗ. То есть результаты были связаны с использованием пероральной терапии у более взрослых женщин с уже существующими атеросклеротическими поражениями, у которых пероральное использование МГТ увеличивало тромботический риск и нестабильность атеросклеротических бляшек [20].

Эта гипотеза подтверждена в другом исследовании, которое продемонстрировало, что МГТ снижает коронарный риск на 28% только в том случае, если прием был начат в первые 10 лет постменопаузы [21]. Впоследствии WHI показало, что прием МГТ вскоре после менопаузы не увеличивал риск коронарных событий, но если начинать МГТ после 20 лет от начала менопаузы, то риск возрастает на 52% [22].

Таким образом, было заявлено, что результаты WHI не могут быть применены для более молодых женщин перименопаузального возраста и/или пациенток с более поздним возрастом наступления менопаузы. Появившиеся одновременно с результатами WHI данные свидетельствовали о том, что МГТ наиболее эффективна у женщин,

чья ССС еще не подверглась риску развития заболеваний [23]. Исследователи рандомизировали 222 женщины в постменопаузе без ССЗ, инсульта или рака в анамнезе, у которых был высокий уровень ЛПНП (≥ 130 мг/дл). В дальнейшем пациентки получали либо 1 мг 17 β -эстрадиола (в монорежиме), либо плацебо. Через два года у женщин, получавших эстрогены, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий была меньше, чем в группе, принимавшей плацебо, что свидетельствовало о меньшем прогрессировании субклинического атеросклероза и о более низком риске ССЗ.

В исследовании KEEPS (5-летнее многоцентровое исследование, в котором пациентки получали либо 0,45 мг конъюгированных эстрогенов per os, либо 50 мкг эстрадиола трансдермально в сочетании с применением микронизированного прогестерона per os) было отмечено уменьшение перикардиальной жировой ткани и коронарного кальция — суррогатного маркера ССЗ в группе, получавшей МГТ per os [24].

При выполнении анализа, стратифицирующего пациенток по возрасту и времени с момента наступления менопаузы, была отмечена тенденция к снижению как риска ИБС, так и общей смертности жен-

В настоящее время в Российской Федерации в состав МГТ входят не конъюгированные эстрогены, а body-идентичные — эстрадиол, эстриол

Менопаузальная гормональная терапия, назначенная здоровым женщинам, не увеличивает риски ИБС и обладает самыми высокими «преимуществами» по отношению к ССС, если прием препаратов начинается вскоре после наступления менопаузы

щин более молодого возраста, принимающих МГТ в течение первых 10 лет после менопаузы [16].

В результате этих и ряда других исследований появился термин «временная гипотеза» («окно возможностей»), суть которого заключается в том, что МГТ, назначенная здоровым женщинам, не увеличивает риски ИБС и обладает самыми высокими «преимуществами» по отношению к ССС, если прием препаратов начинается вскоре после наступления менопаузы (в отличие от женщин более старшей возрастной группы с поврежденными артериями и нестабильными атеросклеротическими бляшками) [25, 26].

Таким образом, были представлены доказательства дихотомического влияния эстрогенов на сосудистую систему коронарных артерий. На ранних стадиях атеросклеротического процесса эстрогены оказывают защитное действие на эндотелий и замедляют образование бляшек. В дальнейшем применение эстрогенов вызывает эрозию или разрыв бляшки с по-

следующим тромбозом и острыми коронарными событиями [27]. Защитный эффект эстрогенов был продемонстрирован и в других исследованиях, поэтому на сегодняшний день невозможно исключить кардиопротективный эффект системной МГТ, в случае если прием препаратов начат в возрасте до 60 лет [28, 29].

В соответствии с временной гипотезой в 2015 году обзор Кокрейновского сотрудничества оценивал рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие применение МГТ и плацебо. Было продемонстрировано, что у пациенток, начавших принимать МГТ менее чем через 10 лет после наступления менопаузы, была более низкая смертность: ОШ (отношение шансов): 0,70; 95%; ДИ (доверительный интервал): 0,52-0,95; доказательство умеренного качества) и частота ИБС (сочетание смерти от сердечно-сосудистых причин и нефатального инфаркта миокарда) (ОШ: 0,52; 95%; ДИ: 0,29-0,96; доказательство умеренного качества), хотя они все еще находи-

лись в группе повышенного риска венозной тромбоэмболии ОП (относительный риск): 1,74; 95%; ДИ: 1,11-2,73; доказательство высокого качества) по сравнению с теми, кто принимал плацебо или не получал никакого лечения [30].

Вполне вероятно, что у молодых женщин более здоровое сердце и сосуды и меньше субклинического атеросклероза на этапе включения в исследование и, следовательно, более низкий риск ССЗ при приеме МГТ по сравнению с более взрослыми женщинами.

В отношении кардиопротективного эффекта МГТ следует отметить вазодилатирующие свойства препаратов. По-видимому, это происходит путем потенцирования эстрогенами действия эндотелиального релаксирующего фактора в коронарных артериях. Гормон также может влиять на вазодилатацию через эндотелий — независимый путь в периферической сосудистой сети. Так, было показано, что у женщин в постменопаузе со стенокардией и нормальными коронарными артериями (синдром Х) наблюдалось снижение вазодилатации до начала терапии эстрогенами и нормализация гиперемического ответа после двух месяцев лечения, что проявлялось уменьшением частоты/купированием симптомов стенокардии [4].

Если говорить о влиянии препаратов конкретно на липидный спектр крови, то здесь отмечают различия в зависимости от способа применения и состава МГТ.

При этом авторы исследований констатируют, что кардиопротективное действие МГТ на ССЗ реализуется именно за счет эстрогенов, применение которых приводит к снижению Хс-ЛПНП и повышению Хс-ЛПВП на 10-15% [4]. Если говорить о способе применения терапии, то наибольшее влияние на липидный спектр крови, а соответственно, и на профилактику

ССЗ оказывает именно пероральная терапия, так как при пероральном применении эстрогены всасываются в кишечнике и портальной циркуляцией доставляются в печень (достигается супрафизиологичная концентрация в печени) перед разбавлением внутри системной циркуляции. Супрафизиологичная концентрация эстрогенов в печени и позволяет положительно влиять на метаболизм липидов (повышение синтеза ЛПВП, катаболизм ЛПНП) [31, 32, 33].

Так, на практике при сравнении применения в течение 24 месяцев 2 мг эстрадиола *per os* (n=35%) и 50 мкг эстрадиола трансдермально (n=35) при добавлении дидрогестерона в течение 14 дней (10 мг) с использованием тиболона (n=35) или с отсутствием лечения было выявлено, что прием эстрадиола *per os* увеличивал концентрацию Хс-ЛПВП (7%; 95% ДИ: 1-14) по сравнению с отсутствием изменений в группе с трансдермальным использованием и снижением на 26,8% в группе, использовавшей тиболон (95% ДИ: 22,9-30,5). При этом отмечалось снижение Хс-ЛПНП (11,8%; 95% ДИ: 6,3-19) у пациенток, принимавших эстрадиол *per os*, по сравнению с отсутствием изменений в группе тиболона. Изменения концентрации Апо-А1 и Апо-В показали сходную картину с Хс-ЛПВП и Хс-ЛПНП, соответственно. При приеме эстрадиола *per os* также отмечалось повышение концентрации ТГ (30%; 95% ДИ: 18-42), данные изменения отсутствовали при трансдермальном использовании и при применении тиболона. Кроме того, через 24 месяца при пероральном приеме эстрадиола наблюдалось снижение концентрации ЛП(а) на 29,4% (95% ДИ: 2-51,1), при использовании тиболона — на 36,6% через 24 месяца (95% ДИ: 8,3-56,2), при трансдермальном использовании эстрадиола изменения отсутствовали [34].

В дальнейшем, в ходе многоцентрового исследования KEEPS, было доказано, что именно пероральная МГТ способствовала снижению Хс-ЛПНП и повышению Хс-ЛПВП и ТГ. При этом трансдермальный эстрадиол оказывал нейтральное влияние на липиды [35]. Прогестины могут по-разному воздействовать на липопротеиды в зависимости от их «андрогенного» статуса. Прогестины с остаточной андрогенной активностью имеют тенденцию снижать уровень ЛПВП в большей степени, чем менее андрогенные прогестины [4]. Так, в рандомизированном исследовании, сравнивающем прием пациентками в постменопаузе в течение 12 месяцев 1 мг эстрадиола + 2 мг дроспиренона (n=40) или 0,5 мг норэтистерона ацетата (n=40) с плацебо (n=20), на фоне улучшения качества жизни с тенденцией к нормализации артериального давления и уменьшения задержки жидкости какого-либо значимого влияния на липиды крови не наблюдалось [36].

МГТ следует назначать в минимальной эффективной дозе с учетом риска и преимущества для каждой конкретной пациентки. С целью протективного влияния на ССС следует отдавать приоритет пероральному приему МГТ, содержащей нейтральный гестаген

Возможно, это было связано с индивидуальными характеристиками пациенток, потому что в другом исследовании при сравнении МГТ (2 мг эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата [n=71]) с плацебо (n=69) через 3 месяца достоверно отмечалось снижение не только концентрации ЛП(а), Апо-В, ОХ, Хс-ЛПНП, но и Апо-А1 и Хс-ЛПВП. Однако эти изменения были на фоне снижения ОХ/Хс-ЛПВП и соотношения Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП. При этом не наблюдалось никакого влияния на соотношение Апо-В/Апо-А1 или ТГ. Изменения ЛП(а) были достоверными и обратно коррелировали с концентрацией эстрадиола (r=-0,32; p=0,001) и положительно коррелировали с изменением липидов, С-пептида и фибриногена [2]. Следует отметить, что микронизированный прогестерон и дидрогестерон в меньшей степени оказывают отрицательное влияние на развитие ССЗ в отличие от прогестагенов с остаточной андрогенной активностью, так как являют-

ся метаболически нейтральными гестагенами [27]. Это подтверждается рекомендациями EMAS по менопаузе и сахарному диабету, где гестагенами выбора являются дидрогестерон и прогестерон в составе МГТ [37].

Дидрогестерон по химической формуле и действию схож с натуральным прогестероном, обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь, метаболически стабилен, а также не обладает эстрогенными, андрогенными, анabolicкими и минералокортикоидными свойствами. Кроме того, применение дидрогестерона не оказывает существенного влияния на фармакокинетику эстрадиола и его основных метаболитов [34]. При этом, в отличие от микронизированного прогестерона, дидрогестерон полноценно защищает эндометрий от пролиферативного действия эстрогенов, в то время как микронизированный прогестерон, согласно данным систематического обзора, может повышать риск рака эндометрия вне зависимости от режима [38].

При сравнении влияния на показатели липидного обмена различных дозировок эстрадиола (1 мг и 2 мг 17β-эстрадиола и 5 или 10 мг дидрогестерона) было выявлено снижение Хс-ЛПНП и повышение Хс-ЛПВП через 12 и 24 месяца приема препаратов. Кроме того, при изучении углеводного обмена отмечалось значительное снижение уровня глюкозы натощак, инсулина и С-пептида. Секретция инсулина поджелудочной железой во время глюкозотолерантного теста была увеличена (от 45% до 92% при использовании 1 и 2 мг 17β-эстрадиола, соответственно; p<0,01). Элиминация инсулина была увеличена как на периферическом (от 16% до 43% при использовании 1 и 2 мг 17β-эстрадиола, соответственно; p<0,05), так и на печеночном (от 18% до 31% при использовании 1 и

2 мг 17β-эстрадиола, соответственно; p<0,05) уровнях. На основании чего авторы сделали вывод, что МГТ (17β-эстрадиол + дидрогестерон) может благоприятно влиять на концентрацию липопротеидов и может обратить вспять связанные с менопаузой изменения в секреции и выведении инсулина [39].

В ходе другого (двойного слепого плацебо-контролируемого [n=579]) исследования с применением комбинации 17β-эстрадиола и дидрогестерона в течение 26 циклов были выявлены не только благоприятные изменения концентрации Хс-ЛПНП и Хс-ЛПВП, но и повышение Апо-А1 во всех группах, принимающих МГТ. Результаты этого исследования четко указывают на то, что комбинации 1 или 2 мг 17β-эстрадиола с дидрогестероном связаны с долгосрочными благоприятными изменениями липидного профиля сыворотки крови. Не было никаких доказательств того, что дидрогестерон «скомпрометировал» 17β-эстрадиол-индуцированные улучшения липидного профиля [40].

В настоящее время в Российской Федерации комбинация 17β-эстрадиола и дидрогестерона представлена в широком спектре дозировок: две циклические формы (1 или 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона) и две монофазные формы (1 мг эстрадиола + 5 мг дидрогестерона и 0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона). Это позволяет персонализировано подходить к выбору МГТ в зависимости от возраста пациентки, периода менопаузы и т. д.

Таким образом, влияние МГТ на ССС определяется или факторами, характерными для конкретного препарата / режима использования (способ введения, комбинация, доза и продолжительность применения), или факторами, присущими конкретной пациентке (наличие факторов риска ССЗ, сопутствую-

щие заболевания и возраст начала менопаузы и начала терапии и т. д.). Следовательно, необходима индивидуализация подхода. Чтобы минимизировать риск ССЗ, соматически здоровые женщины должны начинать прием МГТ максимум до 60 лет или в течение 10 лет с момента менопаузы. МГТ следует назначать в минимальной эффективной дозе с учетом риска и преимущества для каждой конкретной пациентки. С целью протективного влияния на ССС следует отдавать приоритет пероральному приему МГТ, содержащей нейтральный гестаген.

Литература

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., et al. Heart disease and stroke statistics / A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019. No.139. P. 56-528.
2. Gregersen I., Høibraaten E., Holven K.B., et al. Effect of hormone replacement therapy on atherogenic lipid profile in postmenopausal women // *Thromb Res*. 2019. No. 184. P. 1-7.
3. Matthews K.A., Crawford S.L., Chae C.U., et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? // *J Am Coll Cardiol*. 2009. No. 54 (25). P. 2366-2373.
4. Warren M.P., Shu A.R., Dominguez J.E. Menopause and hormone replacement // Electronic resource. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279050> access date: 28.05.2019.
5. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel // *Eur Heart J*. 2017. No. 38 (32). P. 2459-2472.
6. Lu W., Resnick H.E., Jablonski K.A., et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study // *Diabetes Care*. 2003. No. 26 (1). P. 16-23.
7. Kurt B., Soufi M., Sattler A., et al. Lipoprotein(a) — clinical aspects and future challenges // *Clin Res Cardiol (Supplement 1)*. 2015. No. 10. P. 26-32.
8. Barter P.J., Rye K.A. The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk // *J Intern Med*. 2006. No. 259 (5). P. 447-454.
9. Wang X., Magkos F., Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. No. 96 (4). P. 885-893.



И. И. Тошева



Г. А. Ихтиярова

ВОУ БухГМИ им. Абу Али ибн Сина, кафедра акушерства и гинекологии № 1, Бухара, Республика Узбекистан

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПОСЛЕДОВ, ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ИСХОДЫ НОВОРОЖДЕННЫХ С ДОРОДОВЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Ключевые слова: индукция родов, амниотическая оболочка, дородовой разрыв плодных оболочек, хориоамнионит

В статье приведены результаты акушерского, гинекологического и соматического анамнеза у беременных, полученные во время ретроспективного исследования истории родов 106 женщин, родоразрешенных в Бухарском областном перинатальном центре за период с 2017 по 2019 год, роды которых осложнились дородовым отхождением околоплодных вод.

Цель данного исследования — изучить причинные факторы акушерских и перинатальных исходов родов у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) и выработать тактику ведения родов.

Дородовое излитие околоплодных вод (ДИОВ) при доношенной беременности считается важнейшим фактором риска для плода и матери, так как определяет высокий уровень перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности [1, 3, 5]. Инициацией перинатальной заболеваемости в большинстве случаев становятся внутриутробные инфекции, дородовой разрыв плодных оболочек (ДРПО), который приходится на 24%–36% всех родов [2, 4]. ДРПО тесно связан с перинатальной инфекцией, в 10 раз повышая риск неонатального сепсиса, а также с высокой перинатальной и младенческой смертностью, с опасностью гнойно-септических осложнений у матери.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования стали истории родов 106 беременных с дородовым разрывом плодных оболочек (ДРПО) на сроках 37–39 недель гестации, родоразрешенных в Бухарском областном перинатальном центре за период с 2017 по 2019 год. Изучены анамнестические данные соматического, акушерско-гинекологического статуса всех родильниц. При сборе анамнеза тщательно изучено течение настоящих и предыдущих беременностей, родов и послеродового периода. Также проанализированы лабораторные параметры, состояние вагинальной флоры, степень готовности родовых путей по шкале Бишоп по показаниям (кровотечение, врожден-

ные пороки развития плода, антенатальная гибель плода, признаки хориоамнионита, неуверительное состояние плода).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин составил 26,5 лет. У всех беременность протекала на фоне отягощенного анамнеза в сочетании с акушерскими, гинекологическими и соматическими заболеваниями. У многих пациенток с ДИОВ низкое социально-экономическое положение, отягощенный соматический анамнез (нарушение функции щитовидной железы, заболевания сердца, анемия с уровнем гемоглобина менее 90 г/л и др.), вредные привычки (наркотическая и никотиновая зависимость), профессиональная вредность, отягощенная наследственность. Часто в анамнезе встречаются перенесенная вирусная инфекция; истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН); пороки развития матки; перерастяжение матки вследствие многоводия, многоплодия, макросомии плода; хирургические операции во время беременности, особенно на органах брюшной полости; травмы. Отмечают также в анамнезе разрыва плодных оболочек во II триместре беременности роль таких факторов, как расовая или этническая принадлежность, до-

ступность медицинской помощи. Факторы, способствующие ДИОВ в различные сроки беременности, остаются не до конца изученными. В большинстве случаев выявлены сочетания нескольких патологий. В таблице 1 приведены данные акушерского анамнеза. Из таблицы видно, что по паритету преобладали повторнородящие — 63 женщины (59,4%). Почти каждая третья из них (28,6%) в анамнезе указывала на искусственный аборт. Репродуктивные потери, такие как неразвивающаяся беременность и самопроизвольные выкидыши, часто встречались в обеих группах. Беременность завершилась преждевременными ро-

дами через естественные родовые пути и методом абдоминального родоразрешения у 81 женщины (76,4%). У 25 (23,6%) женщин беременность прервана до доношенного срока. Изучение гинекологического анамнеза обследованных показало, что больше половины беременных — 76 (71,7%) — имели осложненный анамнез. 27 женщин (25,5%) указывали на перенесенные заболевания шейки матки: преимущественно цервицит — у 26 (24,5%), хронические воспалительные заболевания придатков и влагалища — у 40 (37,7%), инфекции, передающиеся половым путем (хламидийная, герпетическая, уреаплазменная),

Факторы, способствующие дородовому излитию околоплодных вод в различные сроки беременности, остаются не до конца изученными. В большинстве случаев выявлены сочетания нескольких патологий

Таблица 1

Акушерский анамнез обследованных женщин (n=106)

Оценка паритета			Всего в группах	Всего: 106 (100%)
Первородящие	Первобеременные	26 (60,5%)	43 (40,6%)	
	Артифициальные аборты в анамнезе	6 (14%)		
	Самопроизвольный выкидыш	11 (25,6%)		
Повторнородящие	Повторнородящие	20 (31,7%)	63 (59,4%)	
	Роды + артифициальные аборты	18 (28,6%)		
	Роды + самопроизвольный выкидыш	25 (39,7%)		

Таблица 2

Соматический статус обследованных женщин (n=106)

Нозология заболеваний	Обследованные (%)	Всего: 106 (100%)
Анемия	82 (77,4%)	
Заболевания щитовидной железы	44 (41,5%)	
Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, панкреатит)	7 (6,6%)	
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертензия, гипотензия, варикозная болезнь)	13 (12,3%)	
Заболевания мочевыводящей системы (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цистит)	31 (29,2%)	
Заболевания лор-органов (тонзиллит, гайморит) в анамнезе и перенесенные во время беременности	61 (57,5%)	
Инфекционные заболевания, перенесенные во время настоящей беременности (ОРИ, обострение синуситов)	28 (26,4%)	
Бронхолегочные заболевания (бронхит, бронхиальная астма)	3 (2,8%)	
Миопия	27 (25,5%)	
Другие	11 (10,4%)	

были диагностированы у 8 (7,5%). Ретенционные образования яичников (кисты) обнаружены у 3 (2,8%) женщин. Диатермокоагуляция шейки матки по поводу эрозий произведена в 14 (13,2%) случаях. Различные оперативные вмешательства в органах гениталий в анамнезе были у 11 (10,4%) пациенток. В таблице 2 приведены данные соматического статуса обследованных женщин.

У всех беременных с ПРПО отмечен отягощенный соматический анамнез. В структуре экстрагенитальных заболеваний были: миопия, железодефицитная анемия (ЖДА), заболевания мочевыводящей системы, такие как пиелонефрит, мочекаменная болезнь (МКБ), цистит, также заболевания лор-органов (тонзиллит, гайморит), заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, панкреатит), заболевания щитовидной железы (тиреотоксикоз, эутиреоз), бронхолегочные (бронхит, бронхиальная астма) и другие заболевания. С целью оценки состояния микрофлоры влагалища и выявления присутствия патогенных микроорганизмов выполнен анализ мазка на флору. Этот

анализ — один из наиболее важных методов диагностики в акушерстве и гинекологии. Забор мазка производится со слизистой влагалища, шейки матки или мочеиспускательного канала. В соответствии с национальным стандартом ведения больных с ДИОВ, после отхождения околоплодных вод необходимо начать антибактериальную терапию с целью профилактики гнойно-септических осложнений у родильниц, а также осмотреть родовые пути

у беременных с хориоамнионитом при отсутствии родовой деятельности и принять решение о целесообразности индукции родов. Согласно рекомендациям источников зарубежной литературы, в случае с ДИОВ на сроке беременности более 34 недель, при риске развития АИС (амниотический инфекционный синдром), следует проводить родоразрешение путем индукции родов при отсутствии родовой деятельности в течение 4-6 часов активной индукции родов.

В соответствии с национальным стандартом ведения больных с ДИОВ, после отхождения околоплодных вод необходимо начать антибактериальную терапию

Характер родовой деятельности контролировали на основании ведения партограмм. При ведении родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ), необходимы контроль гемодинамических показателей, ведение листа наблюдения, изменение температуры тела каждые 4 часа, анализ крови на лейкоцитоз 1 раз в сутки, общий анализ крови, УЗИ матки и плода, оценка общего состояния роженицы. Учитывая высокую чувствительность бактерий влагалища и шейки матки к ампициллину, показано применение данного антибактериального препарата после того, как отойдут околоплодные воды или с началом активной родовой деятельности после отхождения околоплодных вод.

ВЫВОДЫ

Акушерский анамнез показал: более чем у половины обследуемых выявлено наличие абортов, замерших беременностей, самопроизвольных выкидышей, а также предыдущих беременностей, которые закончились осложненными родами — эти обстоятельства являются факторами риска и способствуют ПРПО. Гинекологический анамнез был отягощен у 71,7% обследуемых: хронические воспалительные заболевания придатков и влагалища — у 37,7%, заболевания шейки матки — у 25,5%, миома матки — у 5,7% и кисты яичников — у 2,8%. Отягощенный соматический анамнез имели 81,1% беременных. Наиболее частыми патологиями в группе обследованных были: ЖДА — у 36,8%, заболевания мочевыделительной системы — у 10,4% (пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь). Клинико-анамнестическими факторами риска беременных с ПРПО являются эндометрит в анамнезе, патологический рост условно патогенной цервика-вагинальной микрофлоры, хламидиоз, неспе-

цифический кольпит и бактериальный вагиноз. После отхождения околоплодных вод с целью профилактики гнойно-септических осложнений следует сразу начать антибактериальную терапию, на доношенном сроке показана выжидательная тактика. Если ПИОВ осложняется хориоамнионитом — необходимо начать индукцию родов.

Литература

1. Баев О.Р., Румянцева В.П. Мифепристон в преиндукции и индукции родов // Фарматека. 2011. № 13. С. 75-79.
2. Доброхотова Ю.Э., Озолина Л.А., Бондаренко К.Р., Дворников А.С. Современные аспекты лечения вагинальных инфекций в период гестации // Гинекология. 2016. № 3. Том 18. С. 9-16.
3. Ikhtiyarova G.A., Tosheva I.I., Narzuloeva N.S. Causes of fetal loss syndrome at different gestation times // Asian Journal of Research. April 2017. № 3 (3). P. 2-12.
4. Миляева Н.М., Ковалев В.В., Лебедева Л.М. Оценка эффективности и безопасности применения Мифепристона для преиндукции и индукции родов // Вопросы акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6. № 2. С. 15-17.
5. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А., Асланова М.Д. Современные методы индукции родов у женщин с отхождением околоплодных вод с внутриутробными инфекциями // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2019. № 5. С. 238-254.

□



Ожидайте новый номер Opinion Leader ~ Эндокринология

Медицинский журнал — носитель профессиональной позиции и научной информации от Лидеров Мнений медицинского сообщества.

Журнал расскажет докторам о Лидерах Мнений, познакомит практикующих российских врачей с новыми технологиями, научными исследованиями, с полезной в их работе продукцией. Наша цель — сделать журнал настолько стильным, интересным и полезным, чтобы он занял достойное место в профессиональной библиотеке доктора.

В каждом номере, посвященном одному разделу медицины: отраслевые новости и важные события / информация о профессиональных сообществах, кафедрах, клиниках / анонсы и отчеты мероприятий /

интервью с авторитетными представителями отрасли / новости от производителей и дистрибьюторов / научные достижения, новейшие исследования, методы лечения / информация о ФУВах, мастер-классах, иных возможностях профильного образования / юридическая консультация.

Электронную версию журнала можно бесплатно скачать на сайте: www.opinionleaderjournal.com

Уважаемые Лидеры Мнений из Москвы и регионов, если Вам есть о чем поведать коллегам, пишите нам, мы с удовольствием с Вами познакомимся.

Целевое бесплатное распространение среди врачей — узких специалистов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ В СОЧЕТАНИИ С НЕЗАМЕНИМЫМИ ОМЕГА-3 КИСЛОТАМИ В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В статье представлены данные о роли в прегравидарной подготовке основных микронутриентов в составе комплекса витаминов и минералов «Бруди МАММА». Приведены результаты клинических исследований по влиянию компонентов комплекса на течение беременности, а также представлены данные о возможности развития по причине дефицита микронутриентов таких осложнений беременности, как преждевременные роды, синдром задержки роста плода, преэклампсия

Микронутриенты (витамины, минералы и микроэлементы) биологически активны и участвуют в процессах обмена веществ, выработки энергии; регулируют функции, осуществляющие процессы роста, адаптации и развития всего организма. Снижение уровня насыщенности организма витаминами и минералами у женщин репродуктивного возраста существенно сказывается на течении и исходе беременности, может привести к нарушению компенсаторно-приспособительных возможностей матери и плода, к развитию патологии беременности, преждевременным

родам, врожденным порокам развития плода (ВПР). Во время беременности на 30-50% возрастает суточная потребность организма в витаминах и минеральных веществах, при этом у 60-70% женщин, становящихся на учет по беременности, выражен недостаток витаминов и микроэлементов [1, 2]. По данным НИИ питания РАМН, ФНЦ гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана, женщины в период беременности и лактации составляют особую группу риска по развитию витаминдефицитных состояний: недостаток витаминов группы В выявляется у 30-40% (дефицит витамина В6 у беременных приближается к 90-100%), витамина С — у 70-80%, недостаток каротиноидов



**Доброхотова
Юлия
Эдуардовна**

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Здоровая, богатая питательными веществами и соответствующая потребностям организма диета во время беременности имеет решающее значение для оптимального развития когнитивных способностей, соматического благополучия будущего ребенка



**Хлынова
Светлана
Анатольевна**

к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва



**Таалайбекова
Айсулуу
Таалайбековна**

клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

и фолатов — более чем у 40%, полигиповитаминозы выявлены у 70-80% обследованных женщин [1, 2]. Наиболее часто также отмечается дефицит магния, железа, йода, кальция, цинка, хрома, биотина и других микроэлементов. Элементы связаны между собой большим количеством ферментов, и единственный дефицит микроэлементов не вызывает конкретных клинических проявлений, но может выражаться в виде сочетания различных симптомов [3, 4].

Здоровая, богатая питательными веществами и соответствующая потребностям организма диета во время беременности имеет решающее значение для оптимального развития когнитивных способностей, соматического благополучия будущего ребенка. Для женщин из регионов с низким уровнем доходов характерен алиментарный дефицит нутриентов во время беременности, тогда как в регионах с высоким уровнем доходов выявляется сочетание избытка макроэлементов и недостаток микроэлементов. Неблагоприятный профиль потребления макронутриентов обычно отражается на низком потреблении сложных углеводов и высоком потреблении насыщенных жиров и простых углеводов во время беременности [5]. Увеличение количества низкокачественных диет в США, Великобритании и других странах Европы сказывалось на недостаточном потреблении фолатов, железа и витамина D во время беременности [6]. К сожалению, исключительно за счет продуктов питания невозможно в полной мере обеспечить потребность организма беременной в необходимых микронутриентах. Как правило, беременность наступает уже на фоне полигиповитаминоза и микроэлементоза, притом что значительно увеличивается потребность в большинстве нутриентов. Важное значение в развитии гиповитаминоза

имеют наличие факторов риска, а также различные осложнения беременности. Нормальное прогрессирование беременности и дальнейшее родоразрешение невозможны в условиях дефицита витаминов и микроэлементов.

РОЛЬ ГЛУТАТИОНА В ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ

Один из наиболее тщательно изученных микронутриентов — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Их противовоспалительный, антиатеросклеротический, нейтропротективный, антикоагулянтный эффекты неоднократно продемонстрированы в различных исследованиях.

Докозагексаеновая кислота (ДГК) и эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) — незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3, они входят в состав липидов большинства тканей. Также ДГК непосредственно регулирует ферменты внутриклеточного синтеза глутатиона. Глутатион относится к большой ферментативной группе водорастворимых антиоксидантов, взаимодействующих с оксидантами в цитоплазме и плазме крови. Значение глутатиона в клетке определяется его антиоксидантными свойствами. Глутатионовая система является ключевой в процессах расщепления перекиси водорода и липидных гидроксидов до нетоксичных спиртов и воды. При ферментативном воздействии восстановленная форма глутатиона превращается в окисленную (GSSG). Соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона в клетке показывает уровень окислительного стресса. Таким образом, глутатион не только защищает клетку от токсичных свободных радикалов, но и в целом определяет окислительно-восстановительные характеристики внутриклеточной

среды. Усугубление оксидативного стресса в клетке оказывает неблагоприятное воздействие на формирование плацентарного комплекса и выступает значимым фактором развития эндотелиальной дисфункции и сопряженных с ней преэклампсии и синдрома задержки роста плода [7].

В последние годы идет активное изучение роли оксидативного стресса в заболеваниях органов репродуктивной системы. Результаты исследований Центра репродуктивных исследований (Кливленд, США) диктуют необходимость учитывать роль окислительного стресса в патогенезе таких заболеваний, как синдром поликистоза яичников, эндометриоз, невынашивание беременности, преэклампсия, задержка внутриутробного роста плода, а также в патогенезе мужского бесплодия [8, 9].

Исследования показали, что ооциты с более высоким уровнем внутриклеточного глутатиона производят более здоровые, сильные эмбрионы. Яичники молодых женщин имеют более высокие внутриклеточные уровни глутатиона, а его дефицит связан с преждевременным старением яичников и более высоким риском развития рака яичников. Таким образом, увеличивая синтез глутатиона посредством дополнительного введения докозагексаеновой кислоты, мы можем потенциально улучшить

генеративную функцию яичников [10]. Также повышение уровня глутатиона способствует улучшению качества яйцеклеток женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), значительно увеличивая шансы на зачатие [11]. При достаточном содержании ДГК в клеточной мембране и наличии окислительного стресса, клетка повышает выработку глутатиона на 200-300%, на этом и основан международный патент компании «Бруди Лаб», производителя продукта «Бруди МАММА», в котором содержится три-докозагексаеновая кислота в высокой концентрации.

ВЛИЯНИЕ ЦИАНОКОБАЛАМИНА, ФОЛАТОВ И МИО-ИНОЗИТОЛА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Витамин В₁₂ и фолиевая кислота — микроэлементы, необходимые для синтеза ДНК, белков и липидов, а также для ряда клеточных реакций. Норма цианокобаламина составляет 2,6 мкг/сут. для беременных женщин и 2,8 мкг/сут. для кормящих женщин [12]. Низкий уровень В₁₂ во время беременности оказывает значительное влияние на здоровье матери и плода, провоцируя материнское ожирение, материнскую и детскую инсулинорезистентность с последующим развитием сахарного диабета. Дефицит В₁₂ достоверно повышает риск раннего и повторного невы-

нашивания беременности, преждевременных родов с рождением маловесных детей. Наблюдение, проведенное в Великобритании, продемонстрировало, что высокий индекс массы тела (ИМТ) в первом триместре беременности являлся независимым предиктором более поздней недостаточности витамина В12. Также это исследование показало прямую связь между низким уровнем содержания витамина В12 в организме матери и макросомией плода [13].

Многочисленные исследования свидетельствуют о глобальной тенденции недостаточности витамина В₁₂ во всех трех триместрах беременности с одинаковой частотой: она составляет 20%-30%. Оптимальное обеспечение беременной и плода данным витамином может осуществляться сравнительно малыми дозами витамина, но в течение длительного времени, предпочтительно в период прегнавидарной подготовки и в продолжении всей беременности. Такой режим дозирования позволяет избежать гипервитаминоза и связанной с ним избыточной пролиферацией лейкоцитов, эпителиоцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [12].

Фолаты, к числу которых относятся все производные фолиевой кислоты (витамин В₉), участвуют в репликации ДНК и дифференцировке клеток, обеспечивая метилирование в биосинтезе аминокислот. Дефицит фолатов отмечается у 90% населения, что связано не только с недостаточным алиментарным поступлением, но и с нарушением биохимических процессов метаболизма фолатного цикла. Дополнительное потребление синтезированной фолиевой кислоты позволяет значительно сократить частоту сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных расстройств, осложнений беременности и пороков развития

у плода, связанных с дефицитом производных фолиевой кислоты. Известно, что недостаток фолатов в организме беременной приводит к значительному увеличению риска врожденных дефектов: пороков сердца, расщелины верхнего неба, дефектов нервной трубки, которые обусловлены нарушениями метилирования ДНК плода. Периконцептивное употребление фолиевой кислоты является первичным профилактическим мероприятием. В процессе обмена фолатов важную роль играет полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). MTHFR катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) при участии фолиевой кислоты как кофактора, при этом метильная группа переносится на витамин В₁₂, а затем отдается гомоцистеину [14]. При недостаточной активности фермента уменьшается образование 5-МТГФ и одновременно повышается уровень гомоцистеина в крови. Дефицит фолатов и повышение уровня гомоцистеина усиливает тромбообразование в зоне плацентации, нарушает ангиогенез, неразрывно связан с патогенезом преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, с задержкой роста и антенатальной гибелью плода [14, 15]. При этом следует учитывать, что назначение высоких доз (более 400 мкг/сут.) может быть сопряжено с неблагоприятными последствиями как для матери, так и для новорожденного. Имеющиеся на сегодняшний день данные о негативных последствиях содержания в сыворотке крови неметаболизированной фолиевой кислоты и влияния ее на эпигенетические процессы позволяют изменить отношение к неконтролируемому приему и назначению синтетических фолатов [16].

В практике репродуктологии производные фолиевой кислоты

используются совместно с миоинозитолом — стереоизомером шестиатомного спирта инозитола, он воздействует на процессы метилирования ДНК посредством инозитол-зависимых белков (аденозилгомоцистеиназа 2, Са2+ /интегрин-связывающий белок 1, метил-СpG-связывающий белок 2) и является природным синергистом фолатов.

Миоинозитол и его производные участвуют в сигнальных каскадах белковых рецепторов гонадотропин-рилизинг гормона (ГНРГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), влияют на функционирование репродуктивной системы и фертильность, обеспечивая более полное вызревание ооцита, а также на качественную инвазию трофобласта при имплантации и последующее созревание плаценты [17]. Передача сигнала от рецептора инсулина через инозитолфосфаты и другие липиды, совместно с ионами кальция и магния, обеспечивает нормализацию толерантности к глюкозе, расщепление жиров, утилизацию углеводов. Исследование, проведенное с использованием фолиевой кислоты совместно с миоинозитолом у пациенток с СПКЯ, привело к значительному снижению уровня тестостерона, уровня триглицеридов, повышению липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также к нормализации артериального давления и уровня толерантности к глюкозе. Проспективное рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) показало, что миоинозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациенток с СПКЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов [17, 18]. Пациенткам с мутацией MTHFR, наряду с метилфолатом и метилкобаламином, необходимо дополнительно датировать глутатион.

Исследования показали, что ооциты с более высоким уровнем внутриклеточного глутатиона производят более здоровые, сильные эмбрионы

В биологически активной добавке к пище «Бруди МАММА» для беременных и кормящих количество незаменимых жирных кислот, цианокобаламина, фолиевой кислоты и мио-инозитола подобрано согласно европейским рекомендациям, что позволяет рекомендовать ее для прегравидарной подготовки с целью восстановления фертильности, а также во время беременности для восполнения суточной потребности в витаминах и микроэлементах.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА

Представляет интерес использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) у беременных в связи с увеличением потребности данного микронутриента на 25% относительно небеременных пациенток. Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК, C20:5) и докозагексаеновая кислота (ДГК, C22:6) — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, которые обладают противовоспалительным действием, подавляют активность NK-клеток и способствуют улучшению маточного кровоснабжения. Известно, что дефицит омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот может ухудшить неврологическое развитие плода, приводить к преждевременным родам, усугублять эндотелиальную дисфункцию при преэклампсии. Выявлена прямая корреляционная зависимость между дефицитом омега-3 ПНЖК и риском развития преэклампсии и артериальной гипертензии у беременных [19]. Профилактический прием омега-3 ПНЖК значительно снижал периферическое маточное кровотока в сравнении с традиционной

Пациентки с изначально низким показателем омега-3 жирных кислот в крови имели в 6-7 раз больше риска развития преэклампсии, чем беременные с высоким содержанием омега-3 жирных кислот

терапией [20]. Гипоксия, сопровождающая преэклампсию, приводит к ускоренному апоптозу нейронов и дает отсроченные отрицательные воздействия на когнитивные способности (вербальное мышление, исполнительную функцию детей раннего возраста, депрессию в более зрелом возрасте) [21]. Преэклампсия оказывает влияние на функцию головного мозга в течение всей жизни [22, 23]. Несколько контролируемых исследований продемонстрировали, что в третьем триместре и послеродовом периоде уровень омега-3 жирных кислот в крови женщин с преэклампсией был снижен по сравнению со здоровыми беременными. Исследования также показали, что пациентки с изначально низким показателем омега-3 жирных кислот в крови имели в 6-7 раз больше риска развития преэклампсии, чем беременные с высоким содержанием омега-3 жирных кислот в крови [24]. Докозагексаеновая кислота — важный структурный и функциональный компонент центральной нервной системы, она участвует в клеточной сигнализации, регуляции экспрессии генов и нейротрансмиссии, постоянно обогащая мембраны клеток головного мозга и сетчатку глаз во время внутри-

утробного и младенческого развития. В течение третьего триместра ДГК избирательно накапливается в головном мозге и в фоторецепторах с большей скоростью, чем другие жирные кислоты [25]. В послеродовом периоде грудное молоко содержит ДГК в различных количествах, в основном зависящих от рациона питания матери. Высокие темпы инкорпорации ДГК продолжаются до 2-летнего возраста. Первые два года жизни — значимый период нервно-психического развития у детей. Имеются исследования, подтверждающие положительное влияние пренатального приема ДГК на когнитивные функции и регуляцию состояния новорожденных [26].

НЕДОСТАТОК ОМЕГА-3 ПНЖК И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

В результатах систематического обзора Кокрейновского сотрудничества за 2018 год с участием 19927 женщин на основе 70 рандомизированных контролируемых испытаний представлены убедительные доказательства того, что применение добавок, содержащих длинноцепочечные жирные кислоты омега-3, во время беременности снижает частоту преждевременных родов (в сроке до 37 недель гестации на 11% [с 134 на 1000 до 119 на

1000 родов]); уменьшает вероятность рождения недоношенного ребенка (в сроке до 34 недель гестации на 42% [с 46 на 1000 до 27 на 1000 родов]) или маловесного ребенка менее 2500 г на 10% (с 156 на 1000 до 140 на 1000 родов) [27]. При одноплодной беременности рекомендовано использование диетических добавок с длинноцепочечными жирными кислотами омега-3 с содержанием ДГК не менее 500 мг, начиная с 12 недель гестации. Превышение суммарной дозы ДГК + ЭПК более 1000 мг не имеет дополнительных преимуществ. Доступные на сегодняшний день витаминные и минеральные добавки для беременных обычно содержат менее 200 мг ДГК + ЭПК, поэтому не могут служить адекватным источником этих жирных кислот. У беременных и кормящих женщин ежедневная потребность в ДГК возрастает до 250-300 мг. Значительно отличается состав омега-3 в сбалансированном комплексе витаминов и минералов «Бруди МАММА» для женщин, готовящихся к беременности, вынашивающих беременность и кормящих грудью, где 87% ДГК имеет форму триглицеридов, в материнском молоке 50% его находится в центральном положении (Sn-2). Центральное положение ДГК обеспечивает облегчение всасывания ДГК и высокую биодоступность, а также быстрое преобразование в фосфолипиды для проникновения через клеточные мембраны [28, 29].

Помимо наличия полиненасыщенных жирных кислот группы омега-3, в состав сбалансированного комплекса «Бруди МАММА» входят витамины А, Е, С, которые совместно с цинком, селеном, марганцем и медью защищают клетки от оксидативного стресса.

Селен необходим для выработки селенопротеинов, способствующих переходу неактивной фор-

мы Т4 (тироксин) в активную Т3 (трийодтиронин) [30]. Селен также является важным кофактором глутатионпероксидазы, мощным антиоксидантом, который защищает клетки щитовидной железы от избытка перекиси водорода, образующейся при синтезе тиреоидных гормонов [31]. При недостаточном количестве селена отмечается риск развития гипотиреоза. Два последних крупных когортных исследования ученых Польши и Испании показали, что недостаток селена в первом триместре беременности перспективно оказывает неблагоприятное воздействие на нейropsychологическое развитие ребенка, оцениваемое в возрасте 1-5 лет [32]. Расчетная средняя потребность (EAR) и рекомендуемое диетическое потребление (RDI) селена для беременных женщин составляют 55 и 65 мкг в сутки, а для кормящих женщин — 65 и 75 мкг в сутки, соответственно [33].

Витамин D способствует всасыванию, утилизации и поддержанию достаточного уровня кальция, необходимого для формирования остеобластов. Железо для лучшей усвояемости следует принимать совместно с витамином С, улучшение кроветворения также наблюдается при совместном использовании железа с витаминами В₆, В₉ и В₁₂. Магний является кофактором многих ферментативных реакций, он оказывает важное антиагрегантное, спазмолитическое, противосудорожное и гипотензивное действие и необходим для пролонгирования беременности.

Таким образом, комплекс витаминов и минералов «Бруди МАММА» значительно восполняет суточную потребность в необходимых элементах, активирует антиоксидантную систему организма, защищает клетки от окислительного стресса и свободных радикалов, способствует правильному развитию зрительной и когнитивной функций

будущего ребенка, способствует снижению риска преждевременных родов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит витаминов и минералов у женщин репродуктивного возраста оказывает существенное влияние на возможность наступления беременности, течение и исход беременности, участвуя в формировании врожденных пороков развития плода, провоцируя развитие преждевременных родов, преэклампсии. Во время беременности суточная потребность организма в микронутриентах значительно увеличивается, в этих условиях витаминно-минеральные комплексы являются оптимальным выбором при дефиците поступления витаминов и минералов алиментарным путем. Сбалансированный комплекс «Бруди МАММА», содержащий незаменимые кислоты омега-3, витамины и микроэлементы, может быть рекомендован в качестве прегравидарной подготовки, во время беременности и в период лактации. Комплекс также рекомендуется к применению в рамках вспомогательных репродуктивных технологий после переноса эмбриона, для снижения оксидативного стресса и уменьшения риска возникновения неразвивающейся беременности. Препарат снижает риск преждевременных родов, развития преэклампсии и артериальной гипертензии у беременных, способствует правильному развитию зрительной и когнитивной функций будущего ребенка.

Литература

1. Мамонова Л.Г. Современные проблемы питания беременных и кормящих женщин // Вопросы современной педиатрии. 2006. № 5 (4.). С. 104-106.
2. Савченко Т.Н., Дергачева И.А., Агаева М.И. Микронутриенты и беременность // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2016. № 15. С. 1005-1008.
3. Hilakivi-Clarke L., De Assis S., Raitanen J., Luoto R. Effects of Dietary and Physical Activity Intervention during Pregnancy on

Circulating Leptin and Adiponectin Levels // Food and Nutrition Sciences. 2012. No. 3. P. 556-567.

4. Lewicka I., Kocyłowski R., Grzesiak M., Gaj Z., Oszukowski P., Suliburska J. Selected trace elements concentrations in pregnancy and their possible role - literature review // Ginekologia Polska. 2017. No. 88 (9). P. 509-514.

5. Popkin B.M. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases // Am J Clin Nutrition. 2006. No. 84 (2). P. 289-98.

6. Saunders C.M., Rehinder E.M., Lødrup Carlsen K.C., et al. Food and nutrient intake and adherence to dietary recommendations during pregnancy // a Nordic mother-child population-based cohort. 2019. P. 630.

7. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Тиселько А.В. Оксидативный стресс у беременных с сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. № 20 (6). С. 461-471.

8. Makker K., Agarwal A., Sharma R. Oxidative stress and male infertility // Indian J. Med. Res. 2009. No. 129 (4). P. 357-367.

9. Agarwal A., Gupta S., Sekhon L., et al. Redox considerations in reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications // Antioxid. Redox Signal. 2008. No. 10. (8). P. 1375-1403.

10. Dr. Jaume Borrás MD, Brudy Lab. Tridocosahexaenoina Fundamentos Científicos. 2000-2016.

11. Arroyo A., Laughlin G.A., Morales A.J., et al. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome-influence of adiposity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. No. 82 (11). P. 3728-3733.

12. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington (DC) // National Academy Press. 1998. P. 390-422.

13. Sukumar N., Venkataraman H., Wilson S., et al. Vitamin B12 Status among Pregnant Women in the UK and Its Association with Obesity and Gestational Diabetes // Nutrients. 2016. No. 8 (12). P. 768.

14. Доброхотова Ю.Э., Ли А.М., Джобава Э.М. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромбоцитическими осложнениями и невынашиванием беременности // Гинекология. 2006. Т. 8. № 3. С.16-23.

15. Ших Е.В., Махова А.А. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин // Трудный пациент. 2013. Т. 11. № 8-9. С. 26-31.

16. Пустотина О.А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности // Медицинский совет. 2015. № 9. С. 92-99.

17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачёва А.Г. и др. Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2018. № 1. С. 88-95.

18. Громова О.А., Гончарова Е.А., Торшин И.Ю. и др. Перспективы использования мио-инозитола в предгравидарной подготовке женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью // Гинекология. 2014. № 16 (1). С. 58-65.

19. Elias S.L. Infans plasma trans, n-6 and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation and birth weight and length // Am J Clin Nutr. 2001. No. 73. P. 807-814.

20. Smuts S.M., Huabg M., Mundy D. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy // Obstet. Gynecol. 2003. No. 101. P. 469-479.

21. Nalivaeva N.N., Turner A.J., Zhuravin I.A. Role of Prenatal Hypoxia in Brain Development, Cognitive Functions, and Neurodegeneration // Frontiers in Neuroscience. 2018. No. 12. P. 825.

22. Devarshi P.P., Grant R.W., Ikonte C.J., et al. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia // Nutrients. 2019. No. 11 (5). 1107.

23. Figueiro-Filho E.A., Mak L.E., Reynolds J.N., et al. Neurological function in children born to preeclamptic and hypertensive mothers — A systematic review // Pregnancy Hypertens. 2017. No. 10. P. 1-6.

24. Williams M., Zingheim R.W., King I.B., et al. Omega-3 fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia // Epidemiology. 1995. No. 6. P. 232-237.

25. Rees A., Sirois S., Wearden A. Prenatal maternal docosahexaenoic acid intake and infant information processing at 4.5 mo and 9 mo: A longitudinal study // PLoS One. 2019. No. 14 (2). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210984.

26. Auestad N., Scott D.T., Janowsky J.S., et al. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age // Pediatrics. 2003. No. 112 (3). P. 177-183.

27. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., Shepherd E., Olsen S.F., Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.

28. Sala-Vila A., et al. The intramolecular position of docosahexaenoic acid in the triacylglycerol sources used for pediatric nutrition has a minimal effect on its metabolic use // Nutr Res. 2008. No. 28. P. 131-136.

29. Ratnayake W.M.N., et al. Fat and Fatty Acid Terminology, Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper Annals // Nutr Metab. 2009. No. 55. P. 8-43.

30. Schomburg L., Köhrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health // Mol. Nutr. Food Res. 2008. No. 52. P. 1235-1246.

31. Zimmermann M.B.; Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: Biochemistry and relevance to public health // Thyroid. 2002. No. 12. P. 867-878.

32. Amorós R., Murcia M., González L., Rebagliato M., et al. Maternal selenium status and neuropsychological development in Spanish preschool children // Environmental Research. 2018. No. 166. P. 215-222.

33. Jin Y., Coad J., Weber J.L., Thomson J.S., Brough L. Selenium Intake in Iodine-Deficient Pregnant and Breastfeeding Women in New Zealand // Nutrients. 2019. No. 11 (1). P. 65.



БРУДИМАММА®

Для лиц старше 18 лет.

СЛАГАЕМЫЕ ЗДОРОВЬЯ МАМЫ*

БУДУЩЕЕ В ВАШИХ РУКАХ!

Капсулы БРУДИМАММА предназначены для покрытия суточной потребности организма женщины в незаменимых жирных кислотах **ОМЕГА-3**, в **основных витаминах и в важных микроэлементах** в период подготовки к беременности (в том числе в программах ВРТ), во время беременности и в период кормления.*

www.brudimamma.ru

* данные компании "Бруди Лаб". **ФГБУ «НИИ питания» РАМН и ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий».



СБАЛАНСИРОВАННОСТЬ

Все ингредиенты и их количество подобраны согласно нормам физиологического потребления.



СООТВЕТСТВИЕ СТАНДАРТАМ

Состав продукта соответствует требованиям таможенного союза.



ПРОВЕРЕН НА ТОКСИЧНОСТЬ

Проверки проводились в двух независимых лабораториях.**

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ

Дистрибьютер на территории РФ: ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС», 121357, г. Москва, ул. Вересаева, д. 8 ИНН: 7731241639, ОГРН: 1027739304130

РОЛЬ СИСТЕМНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ



Ю. Э. Доброхотова



М. Г. Венедиктова



К. В. Морозова



А. А. Зыков

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, вирус папилломы человека, системная иммунотерапия, гроприносин

По данным статистики, одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы является рак шейки матки (РШМ). Основываясь на факте ассоциации персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) с риском развития РШМ, особенно в условиях иммунодефицита, при выборе тактики лечения необходимо учитывать не только метод деструктивного воздействия на уже измененные ткани шейки матки, но и проводить коррекцию иммунного статуса с целью повышения вероятности элиминации вируса для устранения его дальнейшего патогенного воздействия. Цель нашего исследования — изучение эффективности применения Гроприносина в составе комплексной терапии ВПЧ-ассоциированной дисплазии шейки матки.

В России РШМ занимает 6 место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин и 3 место (после рака молочной железы и тела матки) — среди опухолей репродуктивной системы [1, 2]. В России, согласно данным 2018 года, выявлено 17766 новых случаев заболеваемости раком шейки матки и 6404 больных умерло от прогрессирования данного заболевания. Учитывая распространенность РШМ в молодом возрасте, для современной медицины остро стоит вопрос профилактики и раннего выявления данной патологии в целях своевременного лечения и сохранения репродуктивного потенциала [1]. Среди основных предрасполагающих факторов развития рака шейки матки выделяют: раннее начало половой жизни, частую смену половых партнеров. Наиболее уязвимая возрастная группа населения — от 18 до 30 лет [3]. Согласно существующим представлениям о патогенезе развития РШМ, ведущим предиктором является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). По данным мировой статистики, около 85% женщин в течение жизни инфицируются ВПЧ, при этом на репродуктивный период приходится от 5 до 40% [4]. По данным авторов, к 50 годам 85% женщин инфицированы ВПЧ [3].

В литературе описаны более 200 типов ВПЧ, из которых около 34 тропны к эпителию аногенитального тракта, а 15 вызывают развитие заболеваний шейки матки [5].

Типы ВПЧ, относящиеся к группе низкого онкогенного риска, провоцируют раз-

вите доброкачественных изменений эпителия (остроконечных кондилом). Вирусы ВПЧ группы высокоонкогенного риска ответственны за развитие предраковых изменений и рака аногенитальной области, вульвы, шейки матки. По данным статистики, распространенность ВПЧ среди женского населения России колеблется от 13 до 40% [5, 6].

После инфицирования вирус ВПЧ поражает зрелые эпителиоциты поверхностных слоев или незрелые клетки базальных слоев эпителия полового тракта, что чаще происходит в зоне трансформации [3]. В процессе канцерогенеза ДНК вируса встраивается в геном зараженной клетки, запуская процессы пролиферации. После интеграции вирусной ДНК в клетку эпителия запускаются процессы экспрессии онкобелков E6 и E7. В результате связывания E6 и E7 с регуляторными белками p53 и pRB происходит блокирование репаративных процессов в клетке и активируется синтез ДНК вируса. В литературе описаны и другие регуляторные гены, участвующие в механизмах малигнизации. После инфицирования ДНК ВПЧ может персистировать в клетках в виде двух форм: в ткани плоских кондилом и эпителиальных дисплазий шейки матки [3].

Благодаря слаженной работе иммунной системы процент самостоятельной элиминации вируса достаточно высок. В процессах элиминации вируса основная роль принадлежит иммунной системе, в частности функционированию CD4+ и CD8+ лимфоцитов, при этом сам по себе ВПЧ обладает иммуносупрессивными свойствами, в связи с этим персистенция одновременно нескольких типов высокоонкогенного риска увеличивает вероятность возникновения диспластических изменений в шейке матки [2]. В результате длительной перси-

стенции ВПЧ на фоне сниженных защитных механизмов иммунной системы постепенно развиваются пролиферативные процессы с нарушением дифференцировки клеток базальной мембраны эпителия шейки матки, именуемые дисплазией. Основные морфологические черты дисплазии: неоднородность цитоплазматического созревания и аномалии клеточного ядра, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, преждевременная кератинизация отдельных клеток [7]. С 1975 года для оценки степени выраженности диспластических изменений используется термин CIN (Cervical Intraepithelial neoplasia). С 1988 года в практику была введена классификация (Бетесда), основанная на термине SIL (Squamous Intraepithelial lesion) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение [5].

Согласно мировой статистике, дис-

плазия шейки матки наиболее часто встречается в возрасте от 25 до 35 лет. Частота регресса CIN I, по данным авторов, достигает 60% случаев, и только в 10% происходит прогрессирование в более тяжелую степень, CIN II регрессирует до состояния нормального эпителия в 1/3 случаев. По данным проведенного метаанализа Melnikow и соавт. установлено, что ASC-US прогрессирует HSIL в 7,3% наблюдений, LSIL — в 21%. Прогрессия HSIL в рак описана в 1,44% наблюдений, LSIL — в 0,15%. Вероятность регресса к нормальному эпителию распределена следующим образом: HSIL — в 35%, LSIL — в 47% [8, 9]. Основываясь на факте ассоциации персистенции ВПЧ с риском развития рака шейки матки, особенно в условиях иммунодефицита, при выборе тактики лечения необходимо не только учитывать метод деструктивного воздействия на уже

Основываясь на факте ассоциации персистенции ВПЧ с риском развития рака шейки матки, особенно в условиях иммунодефицита, при выборе тактики лечения необходимо не только учитывать метод деструктивного воздействия на уже измененные ткани шейки матки, но и проводить коррекцию иммунного статуса

измененные ткани шейки матки, но и проводить коррекцию иммунного статуса с целью повышения вероятности элиминации вируса для устранения его дальнейшего патогенного воздействия. Таким образом, можно говорить об эффективности системной иммунотерапии в отношении повышения шансов на элиминацию ВПЧ и предотвращения развития рака шейки матки за счет стимуляции иммунного ответа. При планировании тактики лечения пациенток с HSIL авторы отдают предпочтение сочетанию деструктивных методов лечения с комплексной иммунотерапией, что позволяет повысить шансы эффективности проводимого лечения.

Среди изученных и широко используемых в России и в мировой практике иммуномодуляторов, применяемых для лечения вирусных заболеваний мочеполового тракта, следует выделить инозин пранобекс (Гроприносин).

Инозин пранобекс (Гроприносин) — противовирусное лекарственное средство, обладающее иммуномодулирующими свойствами. Механизм его действия заключается в индукции созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов и Т-хелперов, что способствует иммунному ответу в митогенных или антиген-активных клетках, корректируя клеточный иммунитет. Инозин пранобекс моделирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и N-киллеров, активность Т-хелперов и Т-супрессоров. Помимо описанных свойств, инозин пранобекс способствует повышению выработки иммуноглобулинов G, интерлейкина-1 и 2, повышает секрецию интерферона γ , снижая при этом продукцию интерлейкина-4. Инозин пранобекс также активизирует деятельность нейтрофильных гранулоцитов, хемотаксис и фагоцитоз моноцитов и макрофагов. Механизм противовирусного действия препарата обусловлен ингибированием

вирусной РНК и фермента дигидроптератсинтетазы, принимающей участие в процессах репликации вируса, инозин пранобекс усиливает мРНК лимфоцитов. Проведенные ранее исследования указывают на высокую эффективность (96%) комплексного применения инозина пранобекса в сочетании с деструктивными методами лечения при HSIL на фоне персистенции ВПЧ, что позволило снизить частоту рецидивов дисплазии в 3 раза у исследованной группы пациенток [5]. Авторами изучены многочисленные исследования в отношении применения Гроприносина в составе комплексной терапии ВПЧ ассоциированных заболеваний, в которых приведены различные схемы применения препарата, однако наибольшую эффективность показал 28-дневный режим приема препарата. Эффект 28-дневного использования иммуномодулятора обусловлен морфологическими свойствами эпителия шейки матки. Плоский многослойный неороговевающий эпителий шейки матки является продолжением эпителия влагалища и состоит из 30-40 слоев клеток. Каждые 7 дней происходит обновление 10-15 слоев клеток, и в среднем полный цикл обновления эпителия может составлять около 28 дней. При 28-дневном курсе лечения элиминация вируса у 93,7% больных была отмечена в течение 6 месяцев [10, 11].

Согласно клиническим данным, Гроприносин — эффективный и безопасный в применении иммуномодулятор, обладающий широким спектром противовирусной активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 56 пациенток с дисплазией шейки матки разной степени выраженности в условиях персистенции ВПЧ 16 и 18 типов. Пациентки были разделены на 2 группы по тяжести диспла-

зии — LSIL и HSIL. Средний возраст больных составил $29,2 \pm 3,1$ года.

В составе комплексной терапии пациенткам основной группы был проведен 28-дневный курс Гроприносина.

Для оценки эффективности проводимой терапии пациенткам обеих групп были выполнены специальные обследования: методом ПЦР выявлено наличие ВПЧ 16 и 18 типов, цитологическое обследование шейки матки методом жидкостной цитологии, кольпоскопическое обследование, исследование степени чистоты влагалища. Контроль цитологического обследования выполнен через 1 и 6 месяцев после окончания лечения. С целью оценки иммунного статуса было выполнено исследование иммунологических показателей (CD3, CD4, CD8, ИНФ- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , титр антител IgG, IgA, IgM).

Критерии исключения пациенток из исследования: ранее проведенные курсы противовирусной терапии, ранее перенесенные хирургические вмешательства на шейке матки, кольпоскопические признаки инвазивного опухолевого процесса, беременность, тяжелая соматическая патология, а также наличие других инфекций, передаваемых половым путем, и грубые нарушения микробиоценоза влагалища.

В самом начале всем пациенткам было выполнено исследование шейки матки методом кольпоскопии и жидкостной цитологии. По результатам онкоцитологии, у 32 из них выявлена HSIL, у 24 — диагностирована LSIL. Хорошо известно, что ВПЧ запускает необратимые изменения клеточного цикла в эпителии шейки матки, характеризуется выработкой онкобелков E6 и E7, данные изменения носят глубокий характер и оказывают изолированное воздействие только на сам вирус, что не избавит пациентку от уже возникших предраковых изменений. В связи с

Как видно из таблицы, отмечается положительная динамика в отношении нормализации показателей CD4+ / CD8+ -лимфоцитов, а также ИЛ-2, при этом отмечено снижение ИЛ-4 на фоне противовирусной терапии

Таблица

Показатели клинического анализа крови

Показатель	Группа LSIL		Группа HSIL	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+ лимфоциты в %	48,5 ± 0,5	51,7 ± 0,6	43,7 ± 0,5	45,3 ± 0,5
CD4+ лимфоциты в %	45,4 ± 0,7	33,5 ± 0,2*	52,8 ± 0,7	28,7 ± 0,2*
CD8+ лимфоциты в %	19,6 ± 0,2	27,2 ± 0,4*	17,6 ± 0,9	29,2 ± 0,3*
ИЛ-2	3,2 ± 0,5	6,8 ± 0,3*	2,3 ± 0,5	7,4 ± 0,5*
ИЛ-4	65,2 ± 0,7	42,2 ± 0,4*	73,5 ± 0,3	36,4 ± 0,2*
ФНО-α	6,1 ± 0,2	6,2 ± 0,3	6,7 ± 0,2	6,3 ± 0,3

* Различия достоверны, $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям до лечения

чем всем пациенткам группы HSIL была выполнена электрокоагуляция шейки матки с выскабливанием цервикального канала. По результатам гистологического исследования, у 12 больных диагностирована умеренная дисплазия шейки матки, у 9 — тяжелая дисплазия, у 10 — легкая дисплазия и у 1 пациентки выявлен рак шейки матки in situ. При определении онкобелков было выявлено наличие E6 в 17 образцах шейки матки (53,1%) и E7 в 11 образцах (34,3%), что подтверждает наличие необратимых изменений в клетках эпителия шейки матки. В послеоперационном периоде проведена противовирусная терапия

Гроприносином. У 24 пациенток второй группы, по данным онкоцитологии, выявлена LSIL. Учитывая отсутствие патологической кольпоскопической картины, в отношении данной группы пациенток выбрана тактика наблюдения на фоне проведения противовирусной терапии. До назначения противовирусной терапии всем пациенткам выполнена оценка иммунного статуса. Больным обеих групп проведен 28-дневный курс Гроприносина по 2 таблетки 4 раза в день. Оценка эффективности противовирусной терапии проводилась сразу после окончания лечения, через 1 и 6 месяцев после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам оценки исходного иммунного статуса до противовирусного лечения выявлено повышение соотношения CD4+ / CD8+ -лимфоцитов, а также ИЛ-2, что свидетельствует о наличии иммунодефицита. Оценка эффективности иммунотерапии Гроприносином проведена сразу после окончания лечения. Как видно из таблицы, отмечается положительная динамика в отношении нормализации показателей CD4+ / CD8+ -лимфоцитов, а также ИЛ-2, при этом отмечено снижение ИЛ-4 на фоне противовирусной терапии. Через 1 месяц от окончания терапии Гроприносином всем пациенткам было выполнено ВПЧ тестирование. Из 24 пациенток группы LSIL без хирургического вмешательства у 21 (87,5%) после 1 курса Гроприносина отмечается полная элиминация вируса, 3 пациенткам (12,5%) для получения отрицательных данных по ВПЧ потребовался второй курс противовирусной терапии. Дополнительно через 1 месяц был проведен контроль жидкостной онкоцитологии, по результатам которого у 19 пациенток (79%) этой группы данных на дисплазию не получено, у 6 пациенток (25%) отмечено сохранение LSIL, однако без признаков утяжеления степени дисплазии. При контрольном цитологическом исследовании через 6 месяцев после окончания лечения отмечен полный регресс дисплазии у 23 (95%), у 1 пациентки по-прежнему сохранялись признаки LSIL, что потребовало продолжения лечения. В группе пациенток с HSIL после окончания комплексного лечения было выполнено контрольное ПЦР исследование на определение носительства ВПЧ. Нами получены следующие результаты: у 26 (78,1%) отмечена элиминация вируса, 6 пациенткам (21,7%) для достижения аналогичного результата

понадобилось проведение 2 курса иммунотерапии. При контрольном цитологическом исследовании через 1 и 6 месяцев после окончания комплексного лечения признаков рецидива дисплазии ни у одной пациентки выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают доказанную эффективность иммунотерапии препаратом Гроприносин в отношении ВПЧ. Большой процент элиминации вируса позволяет снизить до минимума риски прогрессирования легкой дисплазии шейки матки, способствуя регрессу дисплазии за 28 дней противовирусной терапии.

Следует также отметить, что в ходе нашего исследования только у 1 пациентки отмечено возникновение аллергической реакции на прием Гроприносина в виде легкой сыпи, которую удалось быстро купировать антигистаминными препаратами, поэтому не потребовалось отменять проводимую терапию. У остальных пролеченных пациенток негативных реакций на применение препарата выявлено не было.

Комплексный подход к лечению умеренной и тяжелой дисплазии шейки матки позволяет предотвратить рецидивы предрака и малигнизацию благодаря контролю над патогенным вирусом, так как при условии изолированного хирургического лечения активность вируса с большой долей вероятности приведет к рецидиву предраковых изменений эпителия шейки матки. Коррекция иммунного статуса способствует элиминации вируса и разрыву патогенетических механизмов повреждения клеток эпителия. Благодаря существующему подходу к лечению дисплазии шейки матки удается взять под контроль риски развития рака шейки матки, что особенно актуально

в группе пациенток репродуктивного периода, заинтересованных в дальнейшей репродуктивной деятельности.

Литература

1. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э., Морозова К.В. Опухоли шейки матки. Монография. М., 2019. С. 112.
2. Shaniqia L., Jeanne M.F. Update on prevention and screening of cervical cancer // World J Clin Oncol. 2014. No. 5 (4). P. 744-752. DOI: 10.5306/wjco. v5. i4.744.
3. Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Подзолкова Н.М., Радзинский В.Е., Шипулин Г.А. Распространенность папилломавирусной инфекции в России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 1 (62). С. 25-33.
4. Deléré Y., Schuster M., Vartazarowa E., Hänsel T., Hagemann I., Borhardt S., Perlitz H., Schneider A., Reiter S., Kaufmann A.M. Cervicovaginal self-sampling is a reliable method for determination of prevalence of human papillomavirus genotypes in women aged 20 to 30 years. 2011. No. 49 (10). P. 3519-22. DOI: 10.1128/JCM.01026-11.
5. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. 2-е изд. М. Издательская группа «ГЭОТАР-Медицина». 2014. 188 с.
6. Алар Б.С., Броцман Г.Л., Шпицер М. Клиническая кольпоскопия. Практическое руководство. М. Практическая медицина. 2014. 384 с.
7. Cuzick J., Ambroisin L., Cadman L., et. al. Performance of the Abbott RealTime high-risk HPV test in women with abnormal cervical cytology smears // J Med Virol. 2010. No. 82 (7). P. 1186-91. DOI: 10.1002.
8. Wentzensen N., Litwin T. Accuracy of visual cervical screening: Verification bias revisited // BJOG. 2017 Jun 24. DOI: 10.1111/1471-0528.14797. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology // Journal of Lower Genital Tract Disease. 2012. No. 16 (3).
9. Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф. и др. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор) // Гинекология. 2016. № 18 (2). С. 34-39.
10. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Consilium Medicum. 2014. № 06. С. 88-92.
11. Acuta E., Butureanu S., Zugun-Eloae F., et. al. Potential value of in situ cellular immune response in HPV subtype 16 and 18 positive cervical cancer // Rom J Morphol Embryol. 2014. No. 55 (3). P. 817-22.

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

Широкая распространенность недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани сопровождается высокой частотой экстрагенитальной патологии у женщин в течение жизни, возникновением осложнений во время беременности, развитием гинекологической патологии. Поэтому эти пациентки относятся к группе высокого риска по развитию перечисленных осложнений. Своевременная диагностика позволит провести адекватное лечение, а затем профилактику во избежание прогрессирования осложнений дисплазии соединительной ткани

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — это генетически обусловленное состояние, которое характеризуется нарушениями волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем. ДСТ имеет прогрессивное течение, которое определяет особенности развития сочетанной патологии. Женщины с генетически обусловленной патологией соединительной ткани относятся к группе риска по акушерской и перинатальной патологии [1, 2].
Надо отметить, что распространенность наследственных форм ДСТ невелика. Так, частота синдрома Марфана в популяции — 1:10000—1:15000, в то время как недифференцированная ДСТ (нДСТ) встречается в России достаточно часто: около 1:5, она имеет генетическую предрасположенность, но проявляется под воздействием различных



**Ильина
Ирина
Юрьевна**

д. м. н., профессор
кафедры акушерства
и гинекологии лечебного
факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова,
Москва



**Доброхотова
Юлия
Эдуардовна**

д. м. н., профессор,
заведующая кафедрой
акушерства
и гинекологии
лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова,
Москва

факторов [1, 3, 4]. Имеются данные, указывающие на то, что частота встречаемости ДСТ меняется в зависимости от возраста. Признаки нДСТ проявляются по-разному в течение жизни: в период новорожденности их выявление минимально; в возрасте 4–5 лет начинают формироваться пролапсы клапанов сердца; в 5–7 лет формируется торакодиафрагмальный синдром (деформации грудной клетки и позвоночника), плоскостопие, миопия; а в подростковом и молодом возрасте появляется сосудистый синдром [1, 5].

ОСЛОЖНЕНИЯ

Известно, что беременность у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани характеризуется значительным количеством осложнений: угрозой прерывания беременности в



**Чикишева
Айше
Ахметовна**

ассистент
кафедры акушерства
и гинекологии
лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова,
Москва

любом триместре, развитием преэклампсии, плацентарной недостаточностью, хронической внутриутробной гипоксией плода, несвоевременным излитием околоплодных вод, преждевременными родами, несостоятельностью рубца на матке, послеродовыми кровотечениями [6, 7]. Кроме того, ранние сроки беременности в сочетании с нДСТ часто оказываются сопряженными с генетическими дефектами в системе гемостаза, характеризуются высокой экстрагенитальной отягощенностью, достоверно чаще краевым или низким прикреплением хориона, формированием нарушений функции фетоплацентарного комплекса, гемостазиологическими дисфункциями [7, 8]. Кроме того, у больных с нДСТ достаточно часто обнаруживаются нарушения функции внешнего дыхания,



**Черногорова
Екатерина
Александровна**

аспирант
кафедры акушерства
и гинекологии
лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова,
Москва

гемодинамические расстройства. Пациентки при ДСТ имеют неблагоприятный иммунологический фон, так как у них выявляются изменения в гуморальном и клеточном иммунитете и, следовательно, они оказываются в группе риска по развитию воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), а также по бесплодию трубно-перитонеального генеза. Так, по данным литературы, среди пациенток с ВЗОМТ у 53% из них имеются стигмы ДСТ [1, 9].
К тому же, общеизвестно, что пациентки с нДСТ часто страдают синдромом протрузии и релаксации тазового дна, что клинически проявляется пролапсом тазовых органов разной степени выраженности. По данным некоторых авторов, в генезе развития пролапса гениталий в 80% случаев не выявлено травмирующих факторов родов, что ранее считалось определяющим в развитии данной патологии, а в 89% случаев у пациенток с пролапсом гениталий обнаруживаются различные критерии диагностики синдрома ДСТ [9, 10].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ДСТ основана на комплексном анализе результатов клинических, генеалогических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических исследований. Клиническое обследование включает в себя выявление характерных жалоб у пациентки, сбор наследственного и семейного анамнеза, комплексное фенотипическое и физикальное обследование. Разработаны критерии диагностики нДСТ, по которым можно определить степень выраженности недифференцированной формы ДСТ [11]. Также в литературе имеются данные, указывающие на значение определения маркеров распада коллагена, которые, однако, не нашли широкого применения в рутинной практике [10, 11].

ЛЕЧЕНИЕ

Общепризнанно, что лечение той или иной патологии должно быть этиотропным. Однако при ДСТ в настоящее время отсутствует возможность проведения этиотропной генной терапии, так как не существует методов лечения, которые могли бы выключить мутантный ген или произвести обратную мутацию патологического аллеля. Также известно, что доля наследственности в развитии ДСТ составляет всего около 30%, а значительную роль играет воздействие экологии и других факторов внешней среды, наибольшее влияние (50%) оказывает образ жизни пациента [1, 9, 12].

Основные рекомендации для данной категории пациентов связаны с изменением образа жизни, проведением определенных физических нагрузок, диетотерапией, основанной на продуктах, обогащенных элементами, которые активно участвуют в метаболизме коллагена: витаминами В₆, Е, С, D, Р (флавоноиды) и макро- и микроэлементами: магнием, медью, марганцем, цинком, кальцием, селеном [1, 9, 12]. Что касается медикаментозной терапии, то она заключается в восполнении дефицита элементов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, и проводится по следующим направлениям [1, 9]:
/ стимуляция синтеза коллагена;
/ коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов;
/ стабилизация минерального обмена;
/ коррекция уровня свободных аминокислот крови;
/ улучшение биоэнергетического состояния организма.

Витамин В₆ (пиридоксин). Основные коферментные формы, в которые превращается пиридоксин: пиридоксальфосфат (участвует в трансаминировании, дезаминировании, декарбок্সилировании аминокислот) и пиридоксаминфосфат.

Витамин В₆ увеличивает уровень эндогенного цистеина, который является основной аминокислотой в составе кератина, — главного структурного белка соединительной ткани. Очень важен тот факт, что витамин В₆ — универсальный переносчик магния внутрь клетки, который также активно участвует в метаболизме соединительной ткани. Растительное сырье и продукты со значительным содержанием витамина В₆: хлеб из муки грубого помола, зерна злаков, бобовые, гречневая и овсяная крупы, бананы, капуста, картофель, мясо, печень, почки, домашняя птица, молоко, творог, сыр, рыба, дрожжи [1, 9]. До недавнего времени витамин Е воспринимался только в качестве витаминной функции женщины, то есть как «несущий потомство» (дословный перевод греческого слова «токоферол»). Однако на сегодняшний день доказано, что витамин Е важен для здоровья костей и соединительной ткани. Он объединяет группу соединений токоферолов, обладающих сходными биологическими свойствами. В пищевых продуктах выявляются α-, γ-токоферолы. Наиболее значительной активностью обладает α-токоферол, содержащийся в свежих овощах [1, 9].

Витамин С участвует в формировании пространственной структуры коллагеновых волокон, образовании лизиновых связей между волокнами эластина и коллагена. Потребность в витамине С для поддержания нужд соединительной ткани при ДСТ выше общепринятой нормы и достигает 350–500 мг в сутки.

Витамин Д влияет на общий обмен веществ при метаболизме кальция и фосфата. Он повышает всасывание кальция в тонкой кишке, имеет большое значение для минерализации костной ткани. У взрослых гиповитаминоз Д проявляется

остеомалацией и остеопорозом. Биологически активные формы витамина Д синтезируются в коже под действием ультрафиолета и зависят от длины волны ультрафиолета, пигментации кожи и уровня загрязнения атмосферы. Продукты, содержащие значительное количество витамина Д, — это печень тунца, трески, палтуса, кита, сельдь, лосось, сардины, желтки яйца [1, 9]. Магний относится к макроэлементам, которые являются одними из основных биоэлементов, обеспечивающих физиологический метаболизм соединительной ткани [9, 13]. По данным некоторых авторов, дефицит магния отмечается у 14,5% населения, а субоптимальный уровень магния — у 33,7% [9]. По материалам исследователей США, частота встречаемости дефицита магния достигает 46% во всей популяции, 10–20% — у госпитализированных пациентов, 50–60% — у пациентов отделений интенсивной терапии [1, 9]. Также высокая распространенность дефицита магния была зарегистрирована у беременных в некоторых городах РФ — 81,2%. Столь высокая частота встречаемости дефицита магния, возможно, и определяет частоту развития осложнений беременности [14, 15]. Основные причины недостатка магния в организме связаны со снижением его потребления (особенности питания), с повышенной потребностью (стресс, физические нагрузки, гиподинамия, периоды роста, беременность и лактация, состояние после перенесенных вирусных и бактериальных заболеваний), с нарушением всасываемости магния в кишечнике (заболевания желудочно-кишечного тракта), с повышенным выведением почками при заболеваниях мочевой системы, с эндокринной патологией, с терапией определенными лекарственными препаратами (глюкокортикостероиды, цитостатики, аминокликозиды) [16, 17].

Дефицит меди приводит к нарушению формирования сердечно-сосудистой системы, скелета, нарушению метаболизма эластина и коллагена. У пациентов с ДСТ он часто сопровождается повышенной растяжимостью кожи, гиперэластозом, также может сопровождаться васкулитом, появлением эритемы, снижением эластичности кожи и т. д. Растительное сырье и продукты со значительным содержанием меди: печень, почки, мозги, морепродукты, гречневая крупа, миндаль, репа, авокадо, шпинат [1, 9].

Марганец — элемент и кофактор более чем 30 ферментов. Важнейшая роль марганца — антиоксидантная. Марганец участвует в образовании костной и соединительной ткани через регулирование синтеза хондроитина сульфата. Он входит в состав трехмерной структуры гиалуронансинтазы, обеспечивающей синтез гиалуронана, которая является основой соединительной ткани [1, 9]. Цинк входит в состав более 200 металлоферментов организма. При его дефиците отмечается задержка физического развития и полового созревания, развивается остеопороз, наблюдается плохое заживление ран, нарушаются естественное состояние кожи и нормальный рост волос, ногтей. Суточная потребность взрослого человека в цинке составляет 25 мг. По данным Кокрейновского сотрудничества, прием необходимого количества этого иммуномодулятора дает снижение частоты преждевременных родов (ОР 0,86; 95% ДИ 0,76 – 0,98) [18, 19]. Селен — незаменимый микроэлемент. Его дефицит может привести к возникновению остеоартрита и кардиомиопатии. Суточная потребность организма в селене — 70 мкг [1, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для нормально-метаболизма соединительной ткани важно потребление необ-

ходимого количества витаминов, микро- и макроэлементов. Особенно это касается пациентов с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани. Восполнение дефицита может служить профилактикой, чтобы избежать прогрессирования данного патологического процесса. Однако надо помнить о том, что лечение этой категории пациентов должно быть комплексным, так как медикаментозная метаболическая терапия не решает проблему комплексного многоуровневого воздействия на систему соединительной ткани и поэтому не может быть признана ведущей [1, 9, 18, 19].

Литература

1. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. 2016. Т. 11, № 1.
2. Кудинова Е.Г., Карбышева И.А., Сорокина Е.А. Особенности течения ранних сроков беременности у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани // Международный журнал экспериментального образования. 2010. № 5. С. 17-19.
3. Головской Б.В., Ховаева Я.Б., Ермачкова Л.В., Бурдима Е.Н., Сыромятникова Т.Н. Адаптивные процессы и дисплазия соединительной ткани в практике поликлинического врача. 2015. № 11 (42). С. 17-21.
4. Groenink M., Hartan A.W., Franken R. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial // Eur. Heart J. 2013.
5. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Лечащий врач. 2008. № 6. С. 2-7.
6. Демура Т.А., Коган Е.А., Донников А.Е., Кан Н.Е., Кесова М.И., Мартынов А.И. и др. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика миомерии при несостоятельности рубца матки после кесарева сечения у женщин с признаками недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани // Архив патологии. 2012. № 3. С. 51-54.
7. Керимкулова Н.В., Серов В.Н., Никифорова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Перетятко Л.П., Кузнецов Р.А. Влияние недифференцированной

- дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты // Земский врач. 2013. № 3 (20). С. 28-31.
8. Макацария А.Д., Юдаева Л.А. Основные принципы ведения беременности и родоразрешения при мезенхимальных дисплазиях // Врач. 2007. № 8. С. 5-9.
9. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) // Терапия. 2019. Т. 5, № 7 (33). С. 9-42.
10. Ильина И.Ю. Особенности диагностики, лечения, ведения гинекологических заболеваний у больных с дисплазией соединительной ткани. Автореф. докт. мед. наук. М., 2013. С. 15-32.
11. Смольнова Т.Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения. Автореф. докт. мед. наук. М., 2009. 54 с.
12. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани // Лечащий врач. 2010. № 4. С. 28.
13. Громова О. А., Пронин А.В., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. Т. 7, № 4. С. 92-100.
14. Балан В.Е., Журавель А.С., Тихомирова Е.В., Панина Е.М., Овчинникова В.В. Современный взгляд на необходимость коррекции дефицита магния при беременности // Медицинский совет. 2017. № 20. С. 198-202.
15. Hoshino K., Ogawa K., Hishitani T. et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome // Pediatr Int. 2006. № 48 (2). P. 7.
16. Lezhitsa L. Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure-pathophysiology, consequences and replenishment. Clin Calcium. 2005. № 15 (11). P. 33.
17. Нечаева Г.И. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения // Терапия. 2015. № 1. С. 29-36.
18. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Маликова В.О., Чикишева А.А. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с дисплазией соединительной ткани // Гинекология. 2018. Т. 20, № 5. С. 42-45.
19. Хофмейер Д.Ю., Нейлсон Д.П., Алфирович З. и др. Кокрейновское руководство: беременность и роды. Пер. с англ. 2010. 410 с.

КОМБИНАЦИЯ ФИТОЭСТРОГЕНОВ И β -АЛАНИНА В АЛЬТЕРНАТИВНОЙ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Фитотерапия в лечении расстройств постменопаузального периода заняла свою нишу в жизни женщин с менопаузальными нарушениями. Она должна рассматриваться в качестве инструмента, способного улучшить состояние женщины, страдающей от климактерического синдрома, сохранить ее здоровье и предотвратить развитие паталогических состояний, которые сопутствуют перименопаузе: остеопороза, атеросклероза сосудов и других

В Российской Федерации, по данным Росстата, ожидаемая продолжительность жизни будет увеличиваться. Данная тенденция отмечается во всем мире. Количество женщин старше 50 лет в ближайшие годы будет прогрессивно расти (таб.). В нашей стране, по статистике, около 30% всего населения составляют женщины в возрасте 40–69 лет (29 млн). Длительность постменопаузы составляет 30–40% от всей продолжительности жизни, и треть своей жизни женщина проводит в состоянии эстрогенного дефицита [4]. Клинико-гормональная характеристика постепенного угасания репродуктивной, менструальной, гормональной функций представлена в результатах 10-летних крупных когортных исследований (STRAW+10 — Stages of Reproductive Aging Workshop). Для определения трех основных стадий (репродуктивный период, менопаузальный период и постменопауза) при-



*Доброхотова
Юлия
Эдуардовна*

д. м. н., профессор,
заведующая кафедрой
акушерства
и гинекологии
лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова,
Москва



*Романовская
Валентина
Валерьевна*

к. м. н., ассистент
кафедры акушерства
и гинекологии
лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова,
Москва

меняются стандартные термины, каждый из которых далее подразделяется на ранний, расцвет (репродуктивный период) и поздний этапы [27].

В клинической практике важное значение имеет перименопаузальный период, который охватывает срок менопаузального перехода (пременопаузы), менопаузу и первые 2 года постменопаузы.

Климактерический синдром (КС) — патологическое состояние, возникающее у значительной части женщин (до 80%) в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-трофическими расстройствами. Исследования последних лет позволили ученым предположить, что для нормального протекания физиологических процессов в период климакса необходимы не только эстрогены, но и достаточное количество андрогенов [7, 28]. Поэтому в этот сложный период необходимо помочь женщине чувствовать себя комфортно, повысить ее самооценку и качество жизни.

В данных случаях и при отсутствии противопоказаний оправдано назначение фитотерапевтических средств, к которым относят фитоэстрогены. Их положительное влияние иногда сопоставимо со средствами МГТ, и они могут быть использованы для улучшения самочувствия в пери- и постменопаузе [10, 24].

Фитоэстрогены — вещества растительного происхождения, функционально (но не структурно) близкие к одному из основных половых гормонов женского организма — эстрогену. Анализируя данные литературы, можно констатировать, что большинство сведений о влиянии фитоэстрогенов на состояние здоровья женщин получено на основании результатов выполненных эпидемиологических исследований частоты климактерического

Таблица

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении от 26. 12. 2019 (число лет)

Годы	Высокий вариант прогноза	
	Мужчины	Женщины
2019	68,46	78,40
2020	69,37	79,09
2030	76,03	83,12

синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза у жительниц регионов с разным уровнем потребления растительных эстрогенов. Фитоэстрогены способны связываться с теми же рецепторами, что и эстрогены, с той лишь разницей, что действие фитоэстрогенов значительно слабее. Поэтому в определенных ситуациях, когда концентрация эстрогенов в организме низкая, проявляется эстрогеноподобное свойство фитоэстрогенов. И наоборот, при гиперэстрогении употребление фитоэстрогенов примет антиэстрогенный характер и, возможно, будет способно предотвратить злокачественные процессы. Таким образом, фитоэстрогены могут вызывать в организме женщины как эстрогеноподобный, так и антиэстрогенный эффект. И зависит это будет от состояния репродуктивной системы, уровня эстрогенов, дозы фитоэстрогенов и ряда других факторов.

В настоящее время известны 6 типов фитоэстрогенов:

- / флавоны (лютеолин, апигенин) и их производные изофлавоны (эквол, генистеин, дайдзеин) наиболее близки по структуре и оказываемому действию к эстрогенам, они содержатся в соевых бобах и клевере;
- / куместаны содержатся в клевере и люцерне;
- / лигнаны (энтеролактон, энтеродиол) — в зерновых и овощах,

- частично в масличных;
- / тритерпеноидные и стероидные сапонины — в солодке, растениях семейства аралиевых;
- / фитостеролы — в траве тысячелистника;
- / резорциловые кислотные лактоны.

Первые 3 типа в разном количестве содержатся во многих традиционных продуктах питания и в растениях (бобовые, соя, красный клевер) [16]. Лигнаны, изофлавоноиды, флавоноиды, кроме слабой эстрогенной активности, обладают и антиэстрогенными свойствами, наподобие селективных модуляторов эстрогенных рецепторов. Генистеин, например, с большей активностью, чем тамоксифен, связывается с недавно выделенными β -рецепторами эстрадиола. Следовательно, можно предположить, что в постменопаузальном периоде фитоэстрогены действуют как эстрогены на сердечно-сосудистую систему, костную ткань и мозг, а на молочные железы и матку — как антагонисты эстрогенов [6].

Разнонаправленное благоприятное действие фитоэстрогенов продолжает изучаться. Отмечаются следующие биологические эффекты фитоэстрогенов:

- / незначительное увеличение синтеза глобулина, связывающего половые гормоны эстрогены, что ведет к некоторому снижению уровня свободного эстрадиола и прогестерона;

- / вытеснение эстрадиола, связанного с рецепторами, что может частично объяснять антипролиферативный эффект;

- / угнетение активности ферментов, участвующих в функционировании рецепторов, контролирующих факторы роста;
- / устранение свободных радикалов и, соответственно, ослабление процессов окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение концентрации ЛПНП (по-видимому, фитоэстрогены увеличивают число рецепторов к ЛПНП в печени);
- / связывание стероидов в кишечнике и выделение их при употреблении продуктов, содержащих наряду с фитоэстрогенами грубые волокна.

Особенности и преимущества лекарственных растений и фитопрепаратов, содержащих фитоэстрогены:

- / высокая биологическая активность при сравнительно низкой токсичности;
- / постепенное, но стойкое развитие терапевтического эффекта, мягкое, умеренное действие;
- / хорошая переносимость и, как правило, отсутствие серьезных побочных реакций, в т. ч. аллергических (побочные реакции при приеме фитопрепаратов встречаются в 5 раз реже, чем при приеме других лекарственных средств);
- / отсутствие привыкания;
- / возможность продолжительного применения, особенно при лечении хронических заболеваний;
- / малое число противопоказаний;
- / разнонаправленная направленность действия: многие растения содержат химические вещества, тормозящие различные патологические процессы. Таким образом, в некоторых случаях одно лекарственное растение может заменить несколько синтетических препаратов в лечении заболеваний различных органов и систем;

- / хорошая совместимость с синтетическими препаратами, повышение терапевтического эффекта при их сбалансированном сочетании;
- / удобство перорального введения;
- / дешевизна и доступность ежегодно возобновляемого природного сырья [17].

Наиболее популярны и лучше других из фитоэстрогенов изучены изофлавоны, содержащиеся в красном клевере, — единственном природном источнике сразу четырех изофлавонов: биоканина А, формонетина, дайдзеина, генистеина. При снижении выработки эстрогенов в перименопаузе изофлавоны в определенной степени компенсируют их дефицит посредством своего эстрогенного действия [21]. Этим эффектом объясняют способность экстрактов красного клевера одновременно достоверно снижать частоту симптомов КС и улучшать показатели деятельности сердечно-сосудистой системы [1].

К альтернативным терапевтическим средствам также относятся симптоматические средства, например на основе β -аланина, которые действительно устраняют симптоматику климактерического синдрома, улучшая качество жизни. Однако в долгосрочной перспективе их использование не предотвращает поздних осложнений, а значит не влияет на продолжительность жизни. Аминокислоты и продукты их метаболизма могут выполнять роль нейромедиаторов, воздействовать на различные процессы, контролируемые центральной нервной системой (ЦНС): определение величины болевого порога, настроение, структура сна. К нейротропным аминокислотам можно отнести аланин, глицин, глутаминовую кислоту, триптофан и ряд других. Особенно часто в качестве аминокислоты, способной заметно улучшить симптоматику при КС, упоминается

аминокислота аланин, а именно β -аланин, в которой аминогруппа находится в β -положении [18]. Один из механизмов действия β -аланина реализуется посредством взаимодействия с глициновыми рецепторами, что способствует быстрой нормализации активности терморегуляторной зоны гипоталамуса. Оказывая более длительное воздействие на глициновые рецепторы, чем сам глицин, данная аминокислота обладает и дополнительными свойствами: способствует улучшению когнитивных функций (памяти и концентрации внимания). Аминокислота β -аланин входит в состав естественных белков карнозина и ансерина, а также является частью пантотеновой кислоты (витамин B_5), входящей в состав кофермента А. Прием β -аланина постепенно увеличивает уровень карнозина в мышцах, что приводит к повышению ресурсов мышечной системы и уменьшению общей утомляемости. В итоге долговременная обеспеченность карнозином нормализует работу гладкой мускулатуры сосудов и тем самым способствует отладке терморегуляции организма [20].

Удачным сочетанием фитоэстрогенов и β -аланина обладает препарат для лечения климактерических расстройств Фемо-Клим. Его рекомендуют принимать как для устранения ранних проявлений климакса — приливов жара, учащенного сердцебиения, нарушения сна, перепадов настроения, так и для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и патологии молочной железы. Фемо-Клим имеет преимущество перед другими натуральными средствами за счет воздействия одновременно на оба рычага возникновения климактерических симптомов: дефицит эстрогенов и недостаток тестостерона. Этот фактор не учи-

тывает больше ни один препарат, предназначенный для приема при климаксе, из представленных на фармацевтическом рынке [14].

Преимущество Фемо-Клима также состоит в том, что он препятствует развитию основных патологических состояний, возникающих при климаксе: остеопорозу и атеросклерозу сосудов, т. е. заболеваниям, которые связаны с падением уровня гормонов, в том числе андрогенов и эстрогенов.

Тестостерон — универсальный показатель, который имеет доказанное влияние не только на костную и трабекулярную костную ткань, но и на показатели жировой и мышечной массы.

Ослабление костной ткани и ее плотность зависят от взаимного воздействия на клетки эстрадиола и тестостерона. Первый гормон предохраняет от травм, но в менопаузальном периоде его количество сокращается. А тестостерон участвует в выработке клеток, которые служат строительным материалом для костей. Его недостаток приводит к хрупкости из-за того, что разрушающие вещества начинают преобладать.

Снижение уровня тестостерона ведет к ухудшению проходимости сосудов. Больше количество имеющегося в организме холестерина перестает преобразовываться в полезные вещества, так как для реакции с тестостероном не хватает эстрадиола. Андроген теперь играет независимую роль, то есть способствует отложению бляшек на сосудистых стенках и повышению вязкости крови. Сами капилляры становятся менее эластичными и сужаются. Это вызывает повышение давления, головную боль и приливы. Возрастает риск возникновения сердечно-сосудистых нарушений.

Тестостерон для женщин в менопаузе важен при управлении энергообменом, дефицит вещества про-

воцирует слабость, сонливость. Прогестерон подавляет активность остеокластов. В период перименопаузы из-за сокращения выработки половых гормонов уменьшается количество новых остеоцитов, которые активно потребляют кальций из крови и выделяют его в межклеточное пространство в виде гидроксиапатита кальция. Возрастает активность остеокластов, что приводит к резорбции костной ткани и гиперкальциемии, это, в свою очередь, стимулирует оседание кальция и фибрина на сосудистой стенке и ведет к возможности образования тромба. Включается аварийный механизм, в результате которого кальциевые отложения покрываются холестериновыми бляшками. Поэтому для пациентов с нулевым коронарным кальциевым индексом уровень холестерина и липопротеидный профиль не имеют значения. Отложение холестерина на сосудистой стенке не происходит. И напротив, высокий коронарный кальциевый индекс свидетельствует о том, что пациент подвержен атеросклерозу сосудов независимо от того, насколько у него низкое значение холестерина. Один из ключевых компонентов Фемо-Клима — трутневый расплод — содержит энтомологические гормоны пчел (тестостерон, эстрадиол, прогестерон, пролактин, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, инсулиноподобный фактор роста), которые являются субстратом для производства женским организмом собственных гормонов без эффекта гормонозаместительной терапии. Исследования, проведенные профессором В. И. Струковым с соавт., показали, что применение трутневого расплода способствует восстановлению гормонального фона, а это, в свою очередь, приводит к образованию новых клеток костной ткани, а также препятствует накоплению кальция в сосудистой стенке.

СОСТАВ ПРЕПАРАТА ФЕМО-КЛИМ

β-аланин / 170,0 мг

β-аланин — это β-аминокислота, синтезируемая в организме человека, она необходима для синтеза карнозина и пантотеновой кислоты и является агонистом глициновых рецепторов головного мозга. Регулирует климактерические симптомы вегетативного характера, способствует купированию климактерических приливов, снижению повышенной утомляемости у женщин, находящихся в менопаузе [2].

Прямое воздействие β-аланина на глициновые рецепторы ЦНС продемонстрировано в ряде исследований и считается основой клинического эффекта препарата с точки зрения снижения частоты и интенсивности приливов, несмотря на то, что это воздействие β-аланина несколько слабее, чем самого глицина [18].

**Трутневый гомогенат
адсорбированный (HDBA органик
комплекс) / 100,0 мг**

Содержит белки (до 41%); аминокислоты (до 37%); органические кислоты: пантотеновую, фолиевую, никотиновую (до 38%); витамины А, D, Е и группы В; ферменты (липазы, протеазы, фосфатазы, уреазы, дегидрогеназы, амилазы и др.); углеводы (фруктоза, глюкоза и др.); комплекс веществ липидной фракции, включая фосфолипиды (1,1–1,5%); макро- и микроэлементы (магний, йод, фосфор, кальций, калий, железо и др.); витамин D₃; натуральные прогормоны, не относящиеся к гормонозаместителям (тестостерон, эстрадиол и прогестерон и др.). Обеспечивает женский организм полезными веществами. Включен в состав препарата для устранения дефицита андрогенов при климаксе, оказывает гонадотропное действие. Организм использует его в

Глицин в составе препарата нормализует психоэмоциональное состояние женщины в период климакса, снижает агрессивность, раздражительность, интенсивность вегетососудистых проявлений, нормализует сон

качестве строительного материала для производства собственного тестостерона. Выработка андрогенов усиливается. Действие гомогената трутневого на организм женщины — как прямое, через рецепторы к тестостерону, так и опосредованное. Он служит предшественником эстрогенов [13, 14].

Глицин / 90,0 мг

Незаменимая аминокислота глицин поддерживает нормальное психоэмоциональное состояние, улучшает метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативное и антидепрессивное действие. Является агонистом глицинового участка NMDA-рецептора глутаматергических структур, оптимизирует метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативное и антидепрессивное действие, нормализует процессы возбуждения и торможения в ЦНС, повышает умственную работоспособность, влияет на процессы вегетативной регуляции. Биологическое значение глицина обусловлено также его участием в биосинтезе белков, в частности коллагена, составляющего основу кожи, костей, хрящей, сухожилий и обеспечивающего

жизельность, интенсивность вегетососудистых проявлений, нормализует сон.

Трава клевера красного / 25,0 мг
Клевер луговой (*Trifolium pratense* L.) — многолетнее травянистое растение из семейства бобовых.

Химический состав: в цветах найдены изофлавоноиды из группы изофлавонов [11], гликозиды трифолин и изотрифолин, эфирное масло, аскорбиновая кислота, каротин, витамины группы В, алкалоиды, смолистые вещества, жирное масло, биохинон А. В траве — тирозин, кумариновая и салициловая кислота, ситостеролы, витамины Е и С, каротин.

Применяется в негормональной терапии метаболического синдрома, менопаузальных расстройств у женщин. Входящие в состав фитоэстрогены оказывают положительное влияние на процессы пролиферации в тканях эндометрия матки и молочной железы, снижая риск злокачественных новообразований. Изофлавоны клевера красного уменьшают выраженность климактерических расстройств [8]. Установлено, что применение травы клевера красного предупреждает развитие у женщин остеопороза в период климакса. Трава клевера красного оказывает антидепрессивное действие, снижает выраженность беспокойства у женщин постменопаузального возраста [29]. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал, что экстракты клевера красного достоверно уменьшают проявления симптомов климактерического синдрома [26, 29].

Корень солодки голой / 25,0 мг
Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.) — многолетнее травянистое растение из семейства бобовых.

Химический состав: ряд флавоноидов (ликвиритин, ликвиритозид

их прочность и эластичность. В литературе приводятся сведения об антиоксидантном действии глицина, которое проявляется как снижением содержания продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, так и повышением активности антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы и каталазы [19]. Есть также мнение, что глицин, как естественный метаболит организма, проявляет свойства энергогенного антигипоксанта прямого действия, уменьшая степень гипоксического повреждения дыхательной цепи. Терапевтическая эффективность глицина выражается в универсальном антистрессовом действии, нормализации состояния нервной системы в период возбуждения, переутомления или общей астении (мягкое седативное действие), улучшении умственной работоспособности и памяти (ноотропное действие), антиоксидантном действии при химических интоксикациях [15].

Глицин в составе препарата нормализует психоэмоциональное состояние женщины в период климакса, снижает агрессивность, раздра-

Препарат свежего шалфея продемонстрировал клиническую ценность при лечении приливов и других симптомов менопаузы, а также высокий профиль безопасности

и др.), тритерпеновый сапонин, глицирризин, ситостерин, крахмал, сахароза, глюкоза, маннит, слизь, камедь, крахмал, аскорбиновая кислота.

Регулирует водно-солевой обмен, улучшает обмен веществ, работу сердечно-сосудистой системы, снижает уровень холестерина в крови и нормализует гормональный баланс, повышая уровень эстрогенов. В 1976 году ученые впервые выделили из корня солодки вещество глабридин, который, как выяснилось, является фитоэстрогеном и помогает при климаксе. Позже был открыт еще и глабрин (изофлавен). Указанные фитоэстрогены обладают антиоксидантными (защищают клетки от окислительного повреждения), противовоспалительными, нейропротективными (обеспечивают защиту клеток нервной системы) и антиатерогенными свойствами. Кроме того, корень солодки голой оказывает спазмолитическое действие на толстую кишку, при климактерических запорах вызывает мягкий слабительный эффект [23].

Листья шалфея лекарственного / 25,0 мг

Шалфей лекарственный (*Salvia officinalis* L.) — многолетний полукустарник из семейства губоцветных. Химический состав: в листьях найдены эфирное масло, содер-

жащее цинеол, туйон, сольвент, алколоиды; дубильные и горькие вещества, урсоловая, олеиновая кислота и смолистые вещества, фитолунды [9].

Нормализует уровень эстрогенов, оказывает терморегулирующее действие, борясь с гипергидрозом и приливами. Сапонины в составе растения нормализуют кровообращение, уменьшая головокружение, а каротин укрепляет стенки сосудов. Минералы и витамины способствуют снижению раздражительности и беспокойства. Является естественным источником флавоноидов и полифенольных соединений (например, карнозацетиновая, розмариновая и кофейная кислота), обладающих сильной антиоксидантной и антибактериальной активностью. Шалфей традиционно применяется для лечения пототделения и менопаузальных приливов, а также для облегчения симптомов, связанных с климаксом. Эффективность шалфея лекарственного в лечении приливов во время менопаузы доказана в мультицентровых открытых клинических исследованиях, проведенных в 2011 году в Швейцарии. Препарат свежего шалфея продемонстрировал клиническую ценность при лечении приливов и других симптомов менопаузы, а также высокий профиль безопасности.

Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) / 0,2 мг

Принимает участие в синтезе женских половых гормонов. Витамин В₆ помогает усвоению магния из ЖКТ и его транспортировке в клетки, усвоению кальция и его проникновению через мембраны клеток, препятствуя нарушению кальциевого обмена. Помогает удержанию кальция в новообразовавшихся клетках костной ткани.

Витамин В₆ участвует в метаболизме белков, синтезе и транспортировке аминокислот, обмене липидов, выработке энергии, синтезе нейромедиаторов периферической нервной системы, поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах нервных клеток, способствует лучшему усвоению магния, оказывает нейропротективное и анксиолитическое действие. Поскольку витамин В благотворно влияет на центральный синтез серотонина и нейротрансмиттеров гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которые отвечают за контроль настроения, он может способствовать его улучшению. Необходим для нормального функционирования ЦНС и периферической нервной системы, контроля эмоционального состояния, способствует повышению умственной и физической работоспособности [31].

ФЕМО-КЛИМ® произведен с использованием цельных лекарственных растений, прошедших криообработку. Сохранить растительные аналоги человеческих половых гормонов при переработке сырья чрезвычайно сложно: большая их часть разрушается при нагревании, очищении от примесей. Однако создателям препарата Фемо-Клим удалось это сделать, благодаря применению новейшей технологии криообработки.

Криообработка (криоизмельчение) — революционная техноло-

гия, разработанная специалистами ФГБНУ Всероссийского НИИ лекарственных и ароматических растений, направлена на сохранение и увеличение концентрации биологически активных веществ исходного растительного сырья за счет сокращения количества технологических операций. Суть этого открытия заключается в том, что на стадии измельчения растительного сырья и удаления влаги применяется сверхнизкая температура (–170°С), что позволяет предотвратить процессы окисления, агрегации и карамелизации сырья, при этом освобождаются основные биологически активные вещества, связанные с белковыми молекулами, в результате чего компоненты препарата лучше усваиваются. Благодаря криотехнологии, из 1 чайной ложки криопорошка наш организм способен усвоить столько же активных веществ, сколько из 3 кг свежего продукта (Патент РФ на изобретение № 2496491).

Фемо-Клим позволяет безопасно нормализовать не только уровень эстрогенов, но и концентрацию андрогенов, значительно ослабляет проявления перименопаузы. Суммация эффектов препарата в этой комбинации способствует снижению выраженности и частоты приливов и других нарушений со стороны ЦНС

Таким образом, при климаксе препарат Фемо-Клим оказывает комплексное разностороннее воздействие на женский организм в сложный для него период. Он позволяет безопасно нормализовать не только уровень эстрогенов, но и концентрацию андрогенов, значительно ослабляет проявления перименопаузы. Суммация эффектов препарата в этой комбинации способствует снижению выраженности и частоты приливов и других нарушений со стороны ЦНС при одновременном улучшении состояния слизистых оболочек влагалища, мочевыводящих путей и обменных процессов в целом, снижая риск поздних осложнений. Все компоненты, входящие в состав препарата, физиологически близки организму человека и не нарушают его естественных процессов. Препарат Фемо-Клим обладает рядом положительных свойств: высокой эффективностью при низкой токсичности, широким спектром

действия, комплексным гормонализирующим влиянием на организм и доступной ценой в сравнении со стоимостью синтетических лекарств.

В последнее время успехи в области фармаконутрициологии нашли свое применение в гинекологии, в основном при коррекции менопаузальных нарушений у женщин. По мнению многих авторов, фитоэстрогены вполне корректно можно рассматривать как растительные фармакологические средства, вековой опыт применения которых является убедительной гарантией их безопасности, отсутствия отсроченных побочных эффектов и токсичности. Эффективность МГТ в коррекции основных проявлений климактерия не вызывает сомнений так же, как и риски, связанные с использованием МГТ. Поэтому МГТ во многом уже не рассматривается как единственный способ решения этой проблемы [21].

Принципиальное значение при профилактике и лечении климактерического синдрома имеет своевременность. И это в одинаковой степени относится к средствам МГТ и к альтернативным препаратам. Лечение непременно должно быть начато в период перименопаузы и ранней постменопаузы — только тогда в большей или меньшей степени можно рассчитывать на реализацию профилактического эффекта в отношении поздних обменных нарушений [16]. Индивидуальный подход к разработке программы и выбору современных методов по борьбе с возрастными изменениями позволит полноценно следовать основным терапевтическим концепциям и достичь отличного эффекта.

В столь непростое для женщины время зачастую сам факт медицинского вмешательства, заинтересованное участие со стороны врачей в преодолении климактерических

расстройств, в том числе путем привлечения методов альтернативной терапии, способны значительно облегчить состояние женщины. Возможно, этим методам лечения свойственен и эффект плацебо, что, в принципе, не умаляет их достоинств [3, 32].

Альтернативная терапия в лечении расстройств постменопаузального периода заняла свою нишу в жизни женщин с менопаузальными расстройствами. Она должна рассматриваться в качестве дополнительного инструмента, способного улучшить состояние женщины, которая страдает КС и по тем или иным причинам не использует МГТ. Альтернативная терапия, несомненно, нуждается в дальнейшем изучении.

Литература

1. Балан В.Е., Журавель А.С., Тихомирова Е.В., Ананьев В.А., Рижинашвили И.Д. Эффект экстракта красного клевера на скорость распространения пульсовой волны у женщин в климактерии // Медицинский совет. 2018. № 21. С. 152-154.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманов О.А. и др. Патология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) в период менопаузы у женщин и механизмы воздействия бета-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция // Гинекология. 2010. № 12 (2). С. 29-36.
3. Дикке Г.Б. Менопаузальный синдром: симптомы и механизм их возникновения — ключ к пониманию альтернатив патогенетического лечения // РМЖ. Мать и дитя. 2019. № 2 (1). С. 57-64.
4. Доброхотова Ю.Э., Хашукоева А.З., Агаева М.И. и др. Особенности сексуальной функции у женщин в пожилом возрасте // Лечащий врач. 2020. № 1. С. 43.
5. Журавель А.С. Влияние гормональной и альтернативной терапии на жесткость сосудистой стенки. Дис. к.м.н. М. 2017. 125 с.
6. Зайдиева Я.З. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии // РМЖ. Мать и дитя. 2017. № 12. С. 873-878.
7. Калинин С.Ю., Апетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // Лечащий врач. 2010. № 8. С. 78-83.
8. Кароматов И.Д., Абдулхаков И.У. Клевер луговой — применение в медицине (обзор литературы) // Биология и

- интегративная медицина. 2016. № 5. С. 95-109.
9. Корсун В.Ф., Косован Я.С., Алефиров А.Н., Корсун Е.В. Лекарственные растения в гинекологии. Руководство по клинической фитотерапии. СПб. 2016. 498 с.
10. Мадьянов И.В., Мадьянова Т.С. Менопаузальная гормональная терапия. В помощь терапевту и врачу общей практики. М. ГЭОТАР-Медиа. 2018. 160 с.
11. Марголина А. Правда и вымысел о фитоэстрогенах // Наука и жизнь. № 3. 03.2020.
12. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. М. 2016. С. 7-9.
13. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Куликов И.А. Клиническая эффективность негормональных методов терапии у женщин в перименопаузе // Акушерство, гинекология, репродукция. 2013. № 7 (3). С. 26-9.
14. Петрова Е.В., Калистратов В.Б. и др. Применяющийся при климаксе препарат Фемо-Клим — лучшее негормональное решение гормональных проблем // Врач. 2019. № 1. С. 46-48.
15. Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л. и др. Спектр фармакологических эффектов глицина // Врач. 2015. № 12. С. 14-7.
16. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром — терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов // Доктор.Ру. 2015. № 14 (115). С. 32-37.
17. Рафаэлян И.В. Эффективность различных видов негормональной терапии климактерического синдрома. Дис. канд. мед. наук. М. 2015. 136 с.
18. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. Быстрый эффект клималанина (β-аланина) при приливах: сравнительное исследование взаимодействий бета-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами // Гинекология. 2012. № 2. С. 25-29.
19. Юлдашев С.И., Юлдашев Н.М., Алимходжаева Н.Т. и др. Активность супероксиддисмутазы в динамике экспериментального инфаркта миокарда и на фоне лечения глицином // Успехи современного естествознания. 2013. № 9. С. 75-6.
20. Юренина С.В., Ермакова Е.И. Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе // Гинекология. 2017. № 1. С. 21-26.
21. Якушевская О.В. Альтернативная коррекция климактерических расстройств // Медицинский совет. 2019. № 13. С. 131-136.
22. Якушевская О.В. Менопаузальные расстройства: эффективные пути коррекции. М. 2017. С. 36-39.
23. Boonmuen N., Ping G., Zulfiqar A., Licorice R. Components in Dietary Supplements Are

- Selective Estrogen Receptor Modulators With a Spectrum of Estrogenic and Anti-Estrogenic Activities // Steroids. Jan 2016. No. 105. P. 42-9.
24. Chen M.N., Lin C.C., Liu C.F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. 2015 Apr. No. 18 (2). P. 260-9.
25. Poluzzi E., Piccinni C., Raschi E., etc. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective // Curr Med Chem. 2014. No. 21 (4). P. 417-36.
26. Giorno C., Fonseca A., Bagnoli V., et al. Effects of Trifoliumpratense on the climacteric and sexual symptoms in postmenopause women // Rev. Assoc. Med. Bras. 2010. No. 56 (5). P. 558-62.
27. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., et al. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97 (4). P. 1159-1168. Practice Bulletin. No. 141: Management of Menopausal Symptoms // Obstet Gynecol. 2014. No. 123. P. 202-216.
28. Scavello I., Maseroli E., Di Stasi V., etc. Sexual health in menopause // Medicina (Kaunas). 2019 Sep 2. No. 55 (9).
29. Lipovac M., Chedraui P., Gruenhut C., et al. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts // Maturitas. 2010. No. 65 (3). P. 258-61.
30. Chedraui P., Gruenhut C., Gocan A., etc. The Effect of Red Clover Isoflavone Supplementation Over Vasomotor and Menopausal Symptoms in Postmenopausal Women // Gynecol Endocrinol. Mar 2012. No. 28 (3). P. 203-7.
31. Wilson M.P., Plecko B., Philippa B.M., etc. Disorders Affecting Vitamin B 6 Metabolism // J. Inherit Metab Dis. Jul 2019. No. 42 (4). P. 629-646.
32. Woyka J. Consensus statement for non-hormonal-based treatments for menopausal symptoms // Post Reproductive Health. 2017. No. 23 (2). P. 71-75.

□



ФЕМО-КЛИМ

НАТУРАЛЬНОЕ НЕГОРМОНАЛЬНОЕ СРЕДСТВО
ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

- ❖ Облегчает проявления климакса, в том числе сокращает частоту и силу приливов;
- ❖ способствует возмещению дефицита эстрогенов и тестостерона;
- ❖ способствует снижению повышенной утомляемости у женщин в менопаузе;
- ❖ стабилизирует психоэмоциональное состояние;
- ❖ снижает риск быстрого набора веса, характерный для менопаузы.



Состав:

β-аланин – 170 мг; гомогенат трутневый адсорбированный (НДВА органик комплекс) – 100 мг; глицин – 90 мг; трава клевера красного – 25 мг; корни солодки голой – 25 мг; листья шалфея лекарственного – 25 мг; пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) – 0,2 мг.

Телефон горячей линии 8-800-200-58-98

www.secret-dolgolet.ru

feedback@secret-dolgolet.xyz



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Ожидайте новый номер Opinion Leader ~ Остеопороз

Медицинский журнал — носитель профессиональной позиции и научной информации от Лидеров Мнений медицинского сообщества.

Журнал расскажет докторам о Лидерах Мнений, познакомит практикующих российских врачей с новыми технологиями, научными исследованиями, с полезной в их работе продукцией. Наша цель — сделать журнал настолько стильным, интересным и полезным, чтобы он занял достойное место в профессиональной библиотеке доктора.

В каждом номере, посвященном одному разделу медицины: отраслевые новости и важные события / информация о профессиональных сообществах, кафедрах, клиниках / анонсы и отчеты мероприятий /

интервью с авторитетными представителями отрасли / новости от производителей и дистрибьюторов / научные достижения, новейшие исследования, методы лечения / информация о ФУВах, мастер-классах, иных возможностях профильного образования / юридическая консультация.

Электронную версию журнала можно бесплатно скачать на сайте: www.opinionleaderjournal.com

Уважаемые Лидеры Мнений из Москвы и регионов, если Вам есть о чем поведать коллегам, пишите нам, мы с удовольствием с Вами познакомимся.

Целевое бесплатное распространение среди врачей — узких специалистов.

VII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ, ОСТЕОАРТРИТУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Ярославль • 28-30 сентября 2020



VII RUSSIAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS, OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SKELETAL DISEASES

2020 September 28-30 • Yaroslavl



**НОВЫЕ ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА:
28-30 СЕНТЯБРЯ 2020**

**Приглашаем к участию в Конгрессе врачей
разных специальностей — терапевтов, ревматологов,
эндокринологов, травматологов-ортопедов,
акушеров-гинекологов, пульмонологов, нефрологов,
гастроэнтерологов, неврологов, рентгенологов, гематологов,
онкологов, гериатров, врачей общей практики и других.**

Будем рады видеть Вас в Ярославле!



**РЕГИСТРАЦИЯ ОТКРЫТА НА САЙТЕ:
OSTEOPOROSIS.YOUR-FORUM.INFO**



Важные отраслевые события

2020 / МАЙ – НОЯБРЬ

Москва / Национальная ассоциация акушеров-гинекологов и репродуктологов «Женское Здоровье»

<https://женское-здоровье.инфо.сайт>
ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ФГАОУ ВО РНИМУ ИМ. Н. И. ПИРОГОВА

Название мероприятия	Место проведения	Часы	Даты проведения
IV Междисциплинарный саммит «Женское здоровье»	Москва		25–26 мая
Цикл «Акушерство и гинекология»	Москва	144	1–26 июня
Конференция «Актуальные вопросы женского здоровья»	Москва		15 июня 19 октября
Основные темы:			
/ Аномальные маточные кровотечения, ассоциированные с миомой матки	Красноярск		15 сентября
/ Прегравидарная подготовка в группах риска			
/ Школа гемостаза: гемостаз во время беременности. Современные протоколы. Тромбопрофилактика. Оценка риска тромбоза	Ялта		1–2 октября
/ Сахарный диабет и беременность. Протокол ведения	Волгоград		8 октября
/ Вопросы вскармливания. Взгляд акушера. Естественная профилактика лактостаза	Новокузнецк		22 октября
/ Бесплодный брак	Челябинск		22 октября
Конференция «Теория и практика в акушерстве и гинекологии с применением симуляционного обучения»	Москва	36	15–20 июня 2–20 ноября
Сертификационный курс «Общее усовершенствование»	Москва	144	5–30 октября



издательский дом **Лидер Мнений**

Визуальные решения ваших идей

Издательский дом «Лидер Мнений» производит печатную продукцию для компаний и мероприятий. Привилегии докторам и кафедрам при заказе научной литературы и материалов для научных конференций.

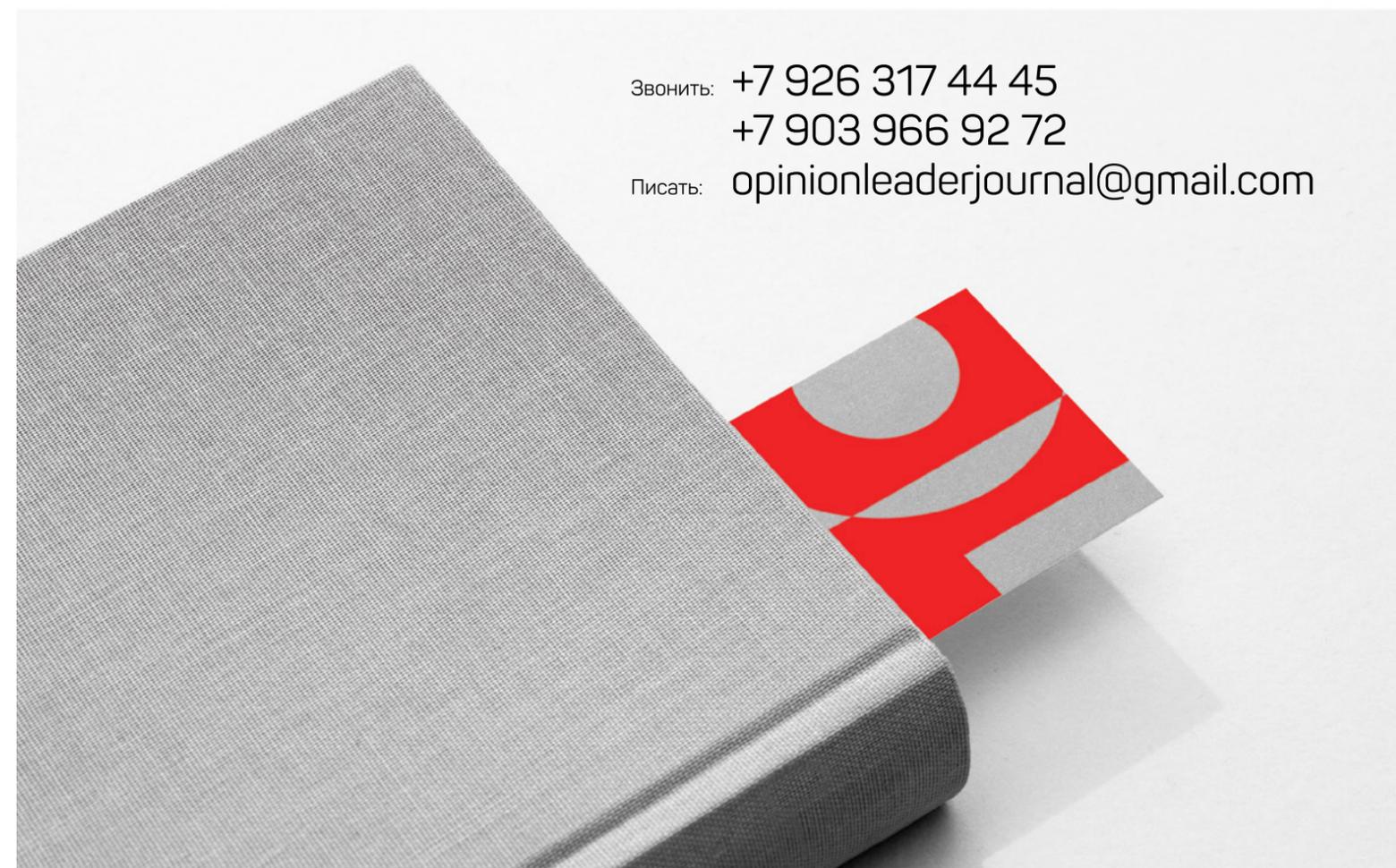
Дизайн, редакция, корректура, верстка, печать и доставка:

монографии / книги / журналы / отчеты / буклеты / брошюры / корпоративный стиль / сувенирная продукция / календари / баннеры / корпоративная пресса / POS-материалы

Звонить: +7 926 317 44 45

+7 903 966 92 72

Писать: opinionleaderjournal@gmail.com

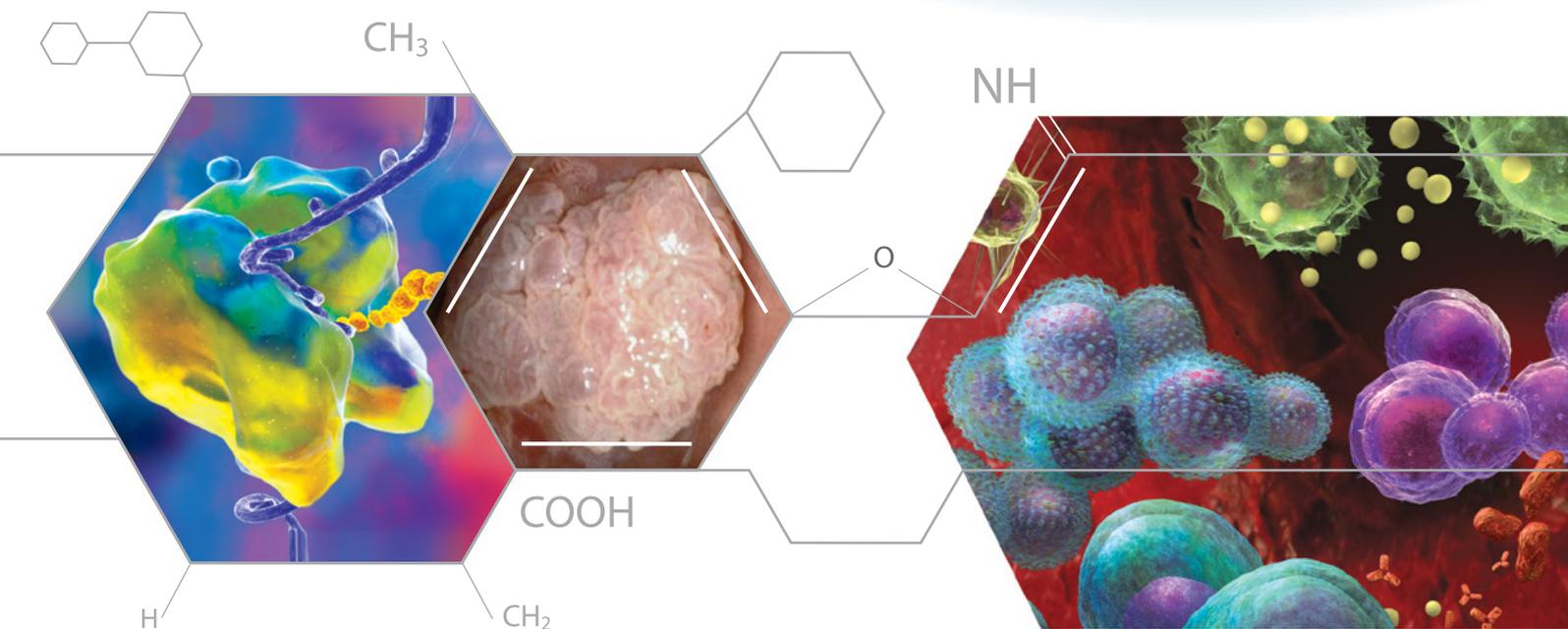


ГРОПРИНОСИН®

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50



П N005951/01



Инозин пранобекс в комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний^{2,3}

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов¹
- Снижает вероятность персистенции вирусов и частоту рецидивов^{2,3}
- Спектр иммуномодулирующего действия соответствует специфике иммунных нарушений при ВПЧ^{2,3}

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин®.

2. ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ №2, 2013. С.И. Роговская, кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва.

3. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний: информационный бюллетень / С.И. Роговская, А.В. Ледина, И.Д. Ипастова; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 16 с.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru