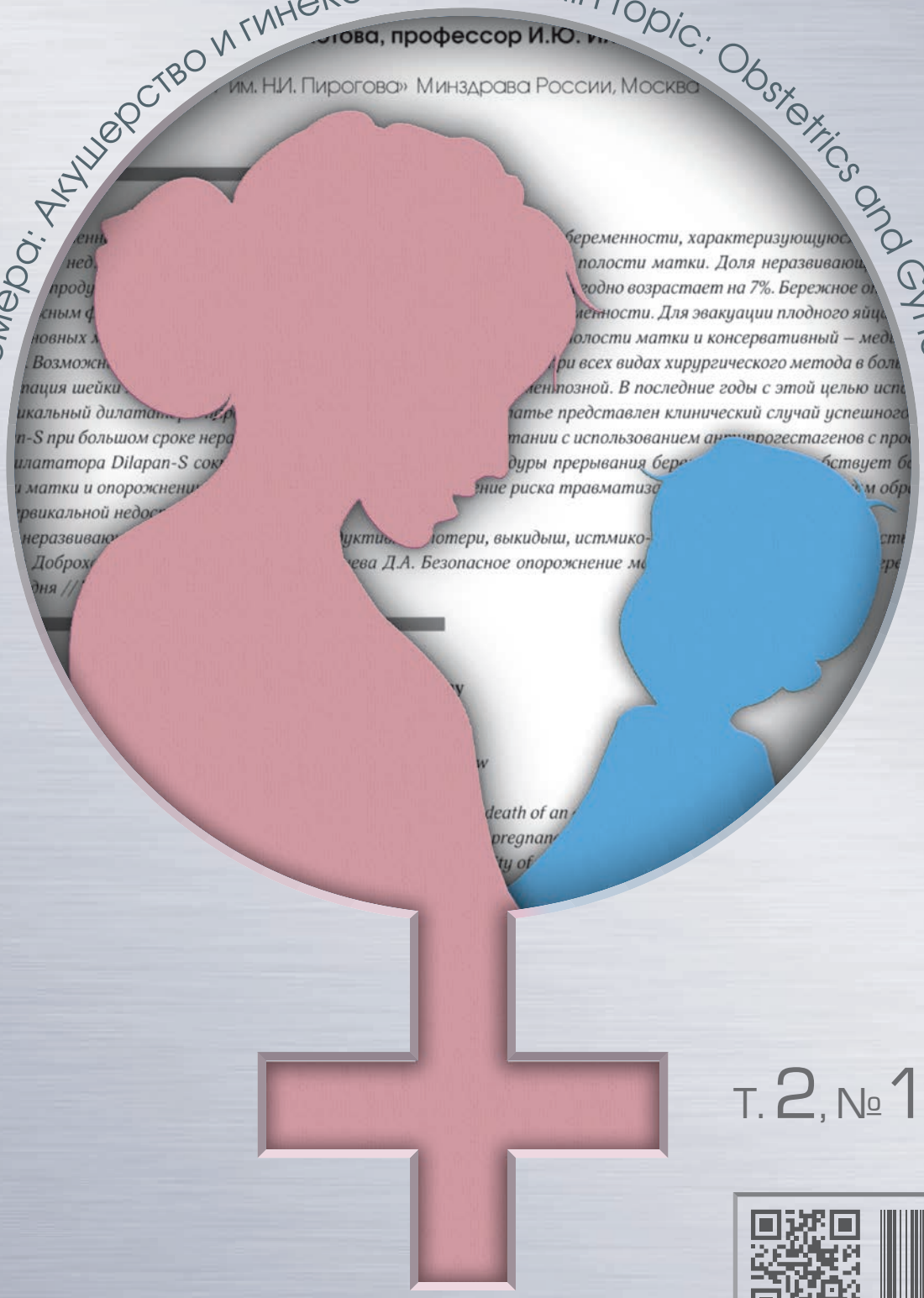
ISSN 2618-8430

РМЖ. Мать и дитя

Russian Journal of **Woman and Child Health**

• Тема номера: Акушерство и гинекология • Main topic: Obstetrics and Gynecology •



Т. 2, № 1, 2019

9 772618 843003 >

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна
д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
EDITOR-IN-CHIEF: Yulia E. Dobrokhotova,
professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Берлев Игорь Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Блюсс Олег, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

Вальский Дан, профессор, Университетская клиника Хадасса, Иерусалим, Израиль

Виссер Джерард Х.А., профессор, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды

Геддес Донна, доцент, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия

Геппе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Казначеева Лариса Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

Малышкина Анна Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБУ «Ив НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

Мунблит Даниил, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

Павлова Наталия Григорьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; СПБ ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия

Паяниди Юлия Геннадьевна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ди Ренцо Жан Карло, профессор, Университет Перуджи, Италия

Роговская Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Александар Стефанович, профессор, Университет Белграда, Сербия

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Унанян Ара Леонидович, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Урманчеева Адилия Феттеховна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шабалов Николай Павлович, д.м.н., профессор, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Школьникова Мария Александровна, д.м.н., профессор, ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Эберт Андреас, профессор, Центр женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия

EDITORIAL BOARD

Sergey V. Belmer, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Igor V. Berlev, professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Oleg B. Blyuss, statistician, Queen Mary University of London, UK

Dan V. Valsky, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

Gerard H.A. Visser, professor, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

Donna M. Geddes, associate professor, University of Western Australia, Perth, Australia

Natal'ya A. Geppe, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Larisa F. Kaznacheeva, professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Anna I. Malyshkina, professor, Ministry of Health of Russian Federation, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russian Federation

Daniel B. Munblit, honorary lecturer, Imperial College London, UK

Natalia G. Pavlova, professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Julia G. Pajanidi, "N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology" of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russian Federation

Gian Carlo Di Renzo, professor, Universita degli Studi di Perugia, Italy

Svetlana I. Rogovskaya, professor, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Aleksandar Stefanovic, professor, University of Belgrade, Serbia

Natalia I. Tapilskaya, professor, Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Ara L. Unanyan, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Adilia F. Urmancheeva, professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Nikolay P. Shabalov, professor, S.M. Kirov Military Medical Academy, RF Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia

Maria A. Shkolnikova, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Andreas D. Ebert, professor, Practice for Women's health, Gynecology, and Obstetrics in Berlin, Germany

РМЖ.
Мать и дитя

Т.2, № 1, 2019

Учредитель
ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция
ООО «Медицина-Информ»
Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
URL: http://www.rmj.ru

директор
А.М. Шутая

главный редактор
Ю.Э. Доброхотова

шеф-редактор
Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор
И.А. Королева

редактор-корректор
В.Н. Калинина

коммерческий директор
О.В. Филатова

отдел рекламы
Е.Л. Соснина
С.А. Борткевича

дизайн
Д.Б. Баранов
В.В. Рочев

отдел распространения
М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка и версия в Интернет
К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»
Адрес: 107023, г. Москва,
ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 255058

Распространяется по подписке (индекс 57974)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ №ФС77-72777 от 17 мая 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей. В связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет
28.02.2019

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Терапия бессимптомной бактериурии у беременных как профилактика развития гестационного пиелонефрита
И.Ю. Ильина 5

Новый терапевтический подход в лечении преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза
Н.А. Бурова, Т.А. Селезнева, О.В. Аболонина 10

Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения
Е.А. Сандакова, И.Г. Жуковская 16

Особенности иммунного статуса у пациенток с гормональными нарушениями и недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани
И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, А.А. Чикишева, В.О. Маликова 23

Опыт коррекции пролапса гениталий при помощи лапароскопической латеральной кольпопексии у пациенток, перенесших тотальную или субтотальную гистерэктомию
М.В. Гаврилов, И.А. Лапина, В.В. Таранов, Т.Г. Кольтинова 28

Применение транексамовой кислоты для профилактики кровотечения в раннем послеродовом периоде
Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джохадзе 34

ОБЗОРЫ

К вопросу о женском интимном здоровье
М.С. Селихова, Н.Д. Углова 40

Поражения вульвы красного цвета: дифференцированный подход к диагностике и терапии
Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова 44

Значение определения овариального резерва у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий
Е.Ю. Антропова 51

Менопаузальный синдром: симптомы и механизм их возникновения — ключ к пониманию альтернатив патогенетического лечения
Г.Б. Дикке 57

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Синдром Стивенса — Джонсона — иммунная катастрофа
С.И. Барденикова, О.С. Пенькoвская, Е.К. Исаева 66

Russian Journal of Woman and Child Health

Vol.2, N 1, 2019

Founder
LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office
LLC «Meditsina-Inform»
8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation
Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55
E-mail: postmaster@doctormedia.ru
URL: http://www.rmj.ru

Director
Alexandra M. Shutaya

Editor-in-chief
Yulia E. Dobrokhotova

Executive Editor
Janna G. Oganezova

Scientific Editor
Irina A. Koroleva

Proof-reader
Vita N. Kalinina

Commercial director
Olga V. Filatova

Publicity department
Elena L. Sosnina
Svetlana A. Bortkevicha

Design
Dmitry B. Baranov
Vladimir V. Rochev

Distribution
Mikhail V. Kazakov
Elena A. Shintyapina
Elena V. Fedorova

Technical support
and Internet version
Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»
Address: 20-3, Electrozavodskaya str., Moscow, 107023, Russian Federation
The circulation of 50,000 copies. Order № 255058

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration sertificate
PI No. FS77-72777
issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) on May 17, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.
As a result, the requirements of the Federal law No. 436-FZ «On Protection of Children from Information Harmful to Their Health and Development» do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does not always coincide with the views of the authors.

Full or partial reprinting of materials without the written permission of the editorial office is not allowed.

Open price

▲ – promoted content.

Date of issue:

February 28, 2019

Contents

ORIGINAL ARTICLES

Therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnant women as prevention of gestational pyelonephritis
I.Yu. Ilina 5

Novel treatment approach to the premature ovarian failure in women of reproductive age with pelvic inflammatory disease
N.A. Burova, T.A. Selezneva, O.V. Abolonina 10

Menopausal transition and early postmenopause in women with obesity of various types and degrees
E.A. Sandakova, I.G. Zhukovskaya 16

Immune status characteristics in patients with hormonal disorders and undifferentiated connective tissue dysplasia
I.Yu. Ilina, Yu.E. Dobrokhotova, A.A. Chikisheva, V.O. Malikova 23

Experience in the correction of genital prolapse with laparoscopic lateral suspension in patients underwent total or subtotal hysterectomy
M.V. Gavrilov, I.A. Lapina, V.V. Taranov, T.G. Koltinova 28

Tranexamic acid to prevent early postpartum hemorrhages
Yu.E. Dobrokhotova, L.S. Djokhadze 34

Female intimate health
M.S. Selikhova, N.D. Uglova 40

REVIEWS

Red lesions of the vulva: differentiated approach to diagnosis and treatment
Yu.E. Dobrokhotova, E.I. Borovkova 44

Determination value of ovarian reserve in patients with uterine fibroids after uterine artery embolization
E.Yu. Antropova 51

Menopausal syndrome: associated symptoms and their mechanisms are the keys to comprehend alternative pathogenic treatment
G.B. Dikke 57

CASE REPORT

Stevens-Johnson syndrome is an immune catastrophe
S.I. Bardenikova, O.S. Pentkovskaya, E.K. Isaeva 64

Уважаемые коллеги!

Мы подготовили новый номер журнала, посвященный важным вопросам гинекологии и акушерства. Актуальные материалы ждут вас на его страницах.

В одной из статей уделяется внимание достаточно часто встречающимся, но редко обсуждаемым заболеваниям вульвы. Предложен алгоритм диагностики и выбора лечения, раскрываются преимущества местной терапии при данных видах патологии.

Важной и неиссякаемой темой остается оценка репродуктивной функции у женщин с различными гинекологическими заболеваниями. В частности, обсуждаются вопросы овариального резерва у больных с миомой матки и влияния на него различных методов лечения, включая эмболизацию маточных артерий. Помимо этого, рассматривается возможность улучшения яичниковой функции при ее недостаточности у больных с хроническим сальпингоофоритом.

Качество жизни женщин в пери- и постменопаузе приобретает особое значение в наши дни, когда в немалой степени устремления врачей и общества сконцентрированы на здоровье населения в зрелом возрасте. Обзор негормональных средств для улучшения самочувствия и качества жизни женщин в перименопаузальном периоде имеет большую клиническую и социальную значимость. Менопаузальный переход у женщин с избыточной массой тела и ожирением характеризуется особым спектром клинических проявлений, что необходимо учитывать при выборе патогенетически обоснованной комплексной терапии — этому посвящена еще одна статья данного выпуска.

Важным и постоянным предметом внимания в акушерстве являются кровотечения. Авторы публикации на эту тему предлагают систематизированный обзор вопросов выбора, эффективности и безопасности препаратов, применяемых в протоколах лечения этого сурового осложнения.

На следующих страницах номера рассматриваются лечение бактериурии у беременных и профилактика инфекций мочевых путей с обсуждением эффективности и обоснованности лечебных мероприятий. Профилактика обострений и рецидивов воспалительных заболеваний нижнего полового тракта, нормализация pH влагалища — предлагаемые решения этих вопросов могут быть использованы в практике врача.

В этом номере мы публикуем статью для педиатров, которая посвящена редко встречающемуся синдрому Стивенса — Джонсона. Предоставляется возможность ознакомиться с особенностями развития, диагностики и лечения этого грозного недуга.

Уважаемые читатели, расширяется география наших авторов, обогащается тематика публикаций. Нам приятно, что популярность журнала растет и статьи поступают не только из Москвы и Санкт-Петербурга, но и из Хабаровска, Казани, Уфы, Перми, Волгограда, Архангельска и других городов. Часть статей рецензируются иностранными членами редакционной коллегии. Мы надеемся, что наша работа над выпуском окажется полезной и поможет вам в вашей деятельности.

Приглашаем всех на 3-й Евразийский саммит, который состоится в Москве 24 и 25 мая (посткурс). Информацию можно найти на сайте: www.eswh.ru.

Также приглашаем вас на конференцию с международным участием, которая состоится в Ялте 3 (прекурс) и 4 октября.

И до новых встреч на страницах журнала!

Главный редактор «РМЖ. Мать и дитя»
доктор медицинских наук, профессор **Юлия Эдуардовна Доброхотова**

Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ

Г.Т. Сухих

Заместитель директора по научной работе, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, председатель Российского «Общества по контрацепции» и «Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии», д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ

В.Н. Прилепская

XXV ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ

Москва
2–4 апреля
2019 года

Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии им. В.И.Кулакова» Миниздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

при участии

- Европейского общества гинекологов (ESG)
- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской Ассоциации по цервикальному раку (ECCA)

Контакты:

Руководитель научной программы
Прилепская
Вера Николаевна
v.prilepskaya@inbox.ru
тел.: +7 (495) 438-69-34

Регистрация участников и получение тезисов
Сизова Мария
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц, заказ авиа- и ж/д билетов
Лазарева Елена
hotel@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
моб.: +7 (926) 095-29-02

Участие в выставке
Ранская Светлана
svetlana@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Аккредитация СМИ
Хубларов Дмитрий
pr@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (968) 599-41-74

Место проведения:

Москва
ул. Академика Опарина, д.4
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Стоимость и условия участия

Подробная информация на сайте www.mediexpo.ru

МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор:
ООО «МЕДИ Экспо»
Тел.: +7 (495) **721-88-66**

Основные научные и клинические направления Конгресса:

- Амбулаторно-поликлиническая служба в охране здоровья населения, новые направления, достижения и перспективы
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Аборты: правовые, социальные, медицинские аспекты, профилактика абортов и их осложнений
- Репродуктивное здоровье женщин различного возраста: от менархе до менопаузы
- Патология репродуктивной системы у подростков
- Аменорея, олигоменорея
- Синдром поликистозных яичников: от диагностики к современной эффективной терапии
- Синдром гиперпролактинемии
- Современные возможности патогенетической терапии маточных кровотечений
- Проблема пре- и постменопаузы. Взгляд экспертов
- Климактерический синдром. Современное состояние проблемы
- Постменопаузальный остеопороз
- Жировой обмен, метаболический синдром и репродуктивное здоровье
- Проблемы углеводного обмена в акушерско-гинекологической практике и их решение
- Патология щитовидной железы в практике акушера-гинеколога
- Эндокринные аспекты заболеваний молочных желез

Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия

- Актуальные проблемы гинекологии (ВЗОМТ; миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы, нарушение менструального цикла, нейрообменноэндокринный синдром и др.)
- Гормонотерапия и гормонопрофилактика – современные достижения
- Новое в контрацепции
- Мужская контрацепция
- Современные достижения и перспективы в развитии контрацепции
- Генитальные инфекции с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Генитоуринарный синдром – междисциплинарная проблема
- Папилломавирусная инфекция – с позиций гинеколога, иммунолога, вирусолога, онколога
- Заболевания шейки матки у женщин различного возраста: диагностика, лечение, профилактика
- Новые стратегии цервикального скрининга
- Новое в диагностике и лечении заболеваний шейки матки
- Актуальные и спорные проблемы акушерства
- Болезни эндокринной системы и беременность (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы)
- Беременность и роды у женщин групп высокого риска
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Невынашивание беременности: современные тенденции, стандарты, протоколы
- Преэклампсия: прогнозирование, ранняя диагностика, тактика ведения
- Вопросы андрологии, урогинекологии, сексологии – рекомендации специалистов на стыке дисциплин
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение достижения и перспективы
- Физиотерапия. Современные методы
- Современные направления ультразвуковой и функциональной диагностики в акушерско-гинекологической практике
- Эстетическая гинекология
- Амбулаторная хирургия

DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-5-9

Терапия бессимптомной бактериурии у беременных как профилактика развития гестационного пиелонефрита

И.Ю. Ильина

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

РЕЗЮМЕ

Инфекционные процессы мочевыводящих путей — группа часто встречающихся в клинической практике заболеваний. Наиболее частым патологическим состоянием во время беременности является бессимптомная бактериурия (ББ). При позднем назначении антибактериальной терапии и без учета чувствительности возбудителей может развиться восходящая инфекция, вызывающая гестационный пиелонефрит и другие осложнения беременности. Кроме того, возрастающая антибиотикорезистентность микробных агентов создает трудности при санации мочевых путей во время беременности.

Цель исследования: *изучение эффективности применения фосфомицина в качестве лечения ББ и профилактики развития гестационного пиелонефрита у беременных во II триместре.*

Материал и методы: *обследованы 78 беременных во II триместре с диагностированной ББ. Одна группа пациенток в качестве лечения ББ получала фосфомицина трометамол, 2-я — амоксициллин с клавулановой кислотой, пациентки 3-й группы отказались от рекомендованного антибактериального лечения, несмотря на информирование их о возможных последствиях, и использовали фитотерапию.*

Результаты исследования: *сравнительный анализ данных исследования показал положительную корреляционную связь, от умеренной до сильной, между хроническими заболеваниями мочевыделительной системы, количеством самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов в анамнезе и угрозой прерывания данной беременности, что подтверждается литературными источниками. После лечения через 1 и 3 мес. обнаружено, что частота встречаемости ББ через 3 мес. после лечения у пациенток 1-й и 2-й групп одинакова и составляет 6,7%, а у беременных 3-й группы, которые не получали этиотропного лечения по поводу ББ, частота встречаемости ББ достигла 94,4%. Только у пациенток 3-й группы впоследствии развился гестационный пиелонефрит (у 16,7%).*

Заключение: *проведенное клиническое исследование позволяет сделать вывод об эффективности использования фосфомицина трометамола с целью лечения ББ и профилактики развития острых инфекций мочевыводящих путей у беременных.*

Ключевые слова: *бессимптомная бактериурия, инфекции мочевыводящих путей, беременность, антибиотик, гестационный пиелонефрит, фосфомицина трометамол.*

Для цитирования: *Ильина И.Ю. Терапия бессимптомной бактериурии у беременных как профилактика развития гестационного пиелонефрита. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):5–9.*

Therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnant women as prevention of gestational pyelonephritis

I.Yu. Ilina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Urinary tract infections are common in daily clinical practice. In pregnancy, the most common pathological condition is asymptomatic bacteriuria. Late antibacterial treatment regardless of microbial susceptibility may result in ascending infections which provoke gestational pyelonephritis and other complications. In addition, increasing antimicrobial resistance presents difficulties for urinary tract sanitation during pregnancy.

Aim: *to evaluate the efficacy of fosfomycin to treat asymptomatic bacteriuria and to prevent gestational pyelonephritis in the second trimester.*

Patients and Methods: *78 pregnant women in the second trimester with verified asymptomatic bacteriuria were examined. Group 1 received fosfomycin trometamol, group 2 received amoxicillin plus clavulanic acid, group 3 refused antibacterial treatment (despite potential consequences) and received phytotherapy.*

Results: *comparative analysis demonstrates positive correlation (moderate-to-high) between chronic urinary tract disorders, the number of spontaneous miscarriage, anamnestic preterm birth, and threatened abortion. Published data confirm this observation. It was demonstrated that after 1 and 3 months of the treatment asymptomatic bacteriuria was similar in group 1 and 2 (6.7%) while in group 3 the occurence of asymptomatic bacteriuria was 94.4%. Later, gestational pyelonephritis has developed in group 3 only (16.7%).*

Conclusion: *fosfomycin trometamol is effective for asymptomatic bacteriuria and prevention of acute urinary tract infections in pregnant women.*

Keywords: *asymptomatic bacteriuria, urinary tract infections, pregnancy, antibacterial, gestational pyelonephritis, fosfomycin trometamol.*

For citation: *Ilina I.Yu. Therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnant women as prevention of gestational pyelonephritis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):5–9.*

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются частым гестационным осложнением. Отсутствие своевременной и адекватной терапии ИМП нижних отделов во время беременности приводит к развитию гестационного пиелонефрита, угрозе невынашивания, перинатальной заболеваемости [1]. Данная проблема и на сегодняшний день остается актуальной, т. к. частота таких осложнений не имеет тенденции к снижению [2].

Бессимптомная бактериурия (ББ), согласно общепринятому в мире определению Американского общества инфекционных болезней, определяется при выделении 10^5 и более бактерий в 1 мл мочи, полученной от лиц, не имеющих клинических симптомов ИМП [3]. В отечественных клинических рекомендациях ББ рассматривается наряду с острым циститом и пиелонефритом в качестве одной из основных нозологических форм ИМП у беременных [4]. Согласно результатам ряда исследований, проведенных в разных странах, частота ББ составляет от 3,2 до 25% [5–7]. Развитие ББ у беременных объясняется, в частности, тем, что способность слизистой оболочки мочевого пузыря фагоцитировать бактерии при беременности частично утрачивается [5, 8]. Без лечения ББ в 20–40% случаев осложняется развитием гестационного пиелонефрита [9].

Для диагностики ББ рекомендуется использовать следующие критерии: 1) выделение одного и того же вида бактерий в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл в 2 последовательных посевах мочи, полученной от беременных без признаков ИМП с интервалом более 24 ч; 2) однократное выделение бактерий в количестве $\geq 10^2$ КОЕ/мл в посеве мочи, полученной при катетеризации мочевого пузыря [3]. Строгость данных критериев обосновывается тем, что при однократном посеве свободно выпущенной мочи у беременных в 40% случаев возможна внешняя контаминация микроорганизмами с кожи промежности и диагноз ББ не подтверждается повторным посевом мочи. Двукратный посев мочи с установлением бактериурии призван защитить значительный контингент беременных от неоправданной антибактериальной терапии.

Актуальность проблемы эффективной терапии ИМП у беременных обусловлена не только их влиянием на состояние женщин, течение беременности и родов, но и отдаленными последствиями для плода и новорожденных. Наличие ББ у матери значительно повышает риск преждевременных родов, преэклампсии, гипертензии, анемии и послеродового эндометрита. Клинически выраженные ИМП у будущей матери могут осложняться задержкой внутриутробного развития плода, недоношенностью, развитием врожденных аномалий и, как следствие, увеличением риска перинатальной смертности [10–13].

Антибактериальная терапия, направленная на устранение бессимптомной инфекции, значительно снижает частоту развития острого пиелонефрита. Однако не все антибактериальные препараты могут быть использованы у беременных [2, 14–17].

Основные препараты для лечения ББ при беременности во II и III триместрах [12, 18]:

- амоксициллин по 250–500 мг 3 р./сут в течение 7 дней;
- амоксициллин + клавулановая кислота по 375–625 мг 2–3 р./сут в течение 7 дней;
- цефиксим по 400 мг 1 р./сут в течение 7 дней;
- цефуроксим по 250–500 мг 2–3 р./сут в течение 7 дней;
- цефалексин по 250–500 мг 4 р./сут в течение 7 дней;
- фосфомицин в дозе 3 г однократно 1 день.

Фосфомицина трометамол (например, **Фосфомицин Эспарма**) является антибактериальным лекарственным средством широкого спектра действия. Воздействует на большинство грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (энтерококки, стафилококки, эшерихии, клебсиеллы, протеи, псевдомонады и т. д.). Механизм действия препарата связан с угнетением начального этапа репликации пептидогликана бактериальных стенок клетки. Препарат применяется 1 р./сут, что повышает комплаентность, поскольку известно, что приверженность лечению зависит от кратности и длительности приема препарата. При хроническом течении заболевания суточная доза фосфомицина трометамола применяется через день [19–21].

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России нами проведено исследование, **целью** которого явилось изучение эффективности применения фосфомицина для лечения ББ и профилактики развития гестационного пиелонефрита у беременных во II триместре.

Материал и методы

Обследованы 78 беременных во II триместре (с 14 по 26 нед.) в возрасте от 21 года до 40 лет с диагностированной ББ.

Критерии включения в исследование:

- беременность во II триместре с ББ;
- согласие пациентки на участие в клиническом исследовании.

Критерий исключения: наличие аллергической реакции к применяемым препаратам.

Пациентки были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 30 беременных во II триместре, которые в качестве лечения ББ применяли монотерапию фосфомицина трометамолом по 3,0 г, разведенных в 50–75 мл воды, вечером перед сном однократно с предварительным опорожнением мочевого пузыря. Через сутки данную схему повторяли согласно инструкции применения данного препарата при хронических ИМП. Средний возраст беременных данной группы составил 32,2±5,1 года (от 22 до 40 лет).

Во 2-ю группу вошли 30 беременных во II триместре, которые в качестве антибактериальной терапии получали амоксициллин с клавулановой кислотой по 625 мг 2 р./сут в течение 7 дней. Средний возраст беременных данной группы составил 32,1±5,5 года (от 21 года до 40 лет).

В 3-ю группу вошли 18 беременных во II триместре, которые отказались от антибактериальной терапии, несмотря на информирование их о возможных последствиях, что, вероятно, связано с отсутствием жалоб у беременных по поводу мочеиспускания. Пациентки предпочли прием фитопрепаратов, обладающих слабым антисептическим действием (настои петрушки, листья толокнянки и березы, плоды можжевельника). Средний возраст беременных данной группы был 30,2±4,8 года (от 21 года до 37 лет).

Во всех группах проводилось клиническое обследование, включая бактериологическое исследование мочи. Диагноз ББ был поставлен согласно стандартам постановки данного диагноза: выделение одного и того же вида бак-

Таблица 1. Сравнительный анализ частоты различных патологических состояний в анамнезе и во время беременности

Table 1. Comparative analysis of the occurence of various pathological conditions (anamnestic and during pregrancy)

Проявления Manifestations	Хронические заболевания мочевыводящих путей Chronic urinary tract disorders		
	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3
Самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды в анамнезе Anamnestic spontaneous miscarriage, preterm birth	0,34	0,37	0,72
Угроза прерывания беременности в данную беременность Threatened abortions in this pregancy	0,7	0,6	0,5

Примечание. *0,1–0,3 – корреляционная связь слабая; 0,3–0,5 – умеренная; 0,5–0,7 – заметная; 0,7–0,9 – высокая.*

Note. *0.1–0.3 – week correlation; 0.3–0.5 – moderate correlation; 0.5–0.7 – high correlation; 0.7–0.9 – extremely high correlation.*

Таблица 2. Встречаемость микроорганизмов при бактериологическом исследовании мочи у пациенток с ББ до начала лечения

Table 2. The presence of microbes in the urine of women with asymptomatic bacteriuria

Микроорганизм Microbes	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3
Staphylococcus	7 (23,3%)	5 (16,7%)	3 (16,7%)
Streptococcus	6 (20,0%)	5 (16,7%)	4 (22,2%)
Enterococcus faecalis	5 (16,7%)	6 (20,0%)	3 (16,7%)
Escherichia coli	13 (43,3%)	14 (46,7%)	8 (44,4%)
Proteus	3 (10,0%)	2 (6,7%)	1 (5,6%)
Klebsiella	4 (13,3%)	3 (10,0%)	1 (5,6%)

терий в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл в 2 последовательных посевах мочи, полученной от беременных без признаков ИМП с интервалом более 24 ч. После проведенного лечения повторно проводили бактериологическое исследование мочи через 1 и 3 мес.

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа Statistica, версия 13.3. Проводились описательные статистические методы и корреляционный анализ.

Результаты исследования

Данные анамнеза у пациенток разных групп были сопоставимы. Средний срок беременности, при котором была обнаружена ББ, в 1-й группе составил 21,1±3,4 нед. (с 13 до 26 нед.), во 2-й группе — 19,7±3,4 нед. (с 14 до 26 нед.), в 3-й группе — 21,1±3,0 нед. (с 16 по 26 нед.).

Количество беременностей в анамнезе у беременных 1-й группы составило 1,4±1,0 (от 0 до 3 беременностей), 2-й группы — 1,1±0,9 (от 0 до 3), 3-й группы — 1,2±0,8 (от 0 до 2).

Количество медицинских абортов в сроке до 12 нед. в анамнезе у беременных 1-й группы составило 0,6±0,4 (от 0 до 2), 2-й группы — 0,6±0,3 (от 0 до 2), 3-й группы — 0,5±0,3 (от 0 до 2).

Количество самопроизвольных выкидышей на малом сроке беременности и преждевременных родов в анамнезе у всех обследуемых беременных составило от 0 до 1: в 1-й группе — 0,3±0,2, во 2-й — 0,5±0,3, в 3-й — 0,4±0,3.

Хронические ИМП (хронический цистит, хронический пиелонефрит) в анамнезе в 1-й группе наблюдались у 13 (43,3%) пациенток, во 2-й группе — у 9 (30%), в 3-й — у 6 (33,3%).

Угроза прерывания беременности в данную беременность до проводимого лечения в 1-й группе наблюдалась у 9 (30%) беременных (5 (55,6%) из них потребовалось стационарное лечение), во 2-й группе — у 12 (40%) пациенток (4 (33,3%) из них получали лечение в стационаре), в 3-й группе — у 10 (55,6%) пациенток (5 (50%) из них находились на стационарном лечении).

Примечательно, что между частотой встречаемости самопроизвольных выкидышей в анамнезе, частотой преждевременных родов и частотой хронических заболеваний мочевыводящих путей отмечается положительная умеренная корреляционная связь в 1-й и 2-й группах и высокая положительная корреляционная связь в 3-й группе. Между частотой встречаемости хронических заболеваний мочевыводящих путей и частотой угрозы прерывания беременности также отмечена заметная положительная корреляция во всех группах (табл. 1).

У всех пациенток была обнаружена ББ. Частота ее встречаемости достоверно не отличалась у пациенток разных групп. Впервые выявленная ББ без хронических заболеваний мочевыводящих путей в анамнезе наблюдалась у 17 (56,7%) пациенток 1-й группы, у 21 (70%) пациентки 2-й группы и у 12 (66,7%) пациенток 3-й группы.

При проведении бактериологического исследования мочи обнаружены следующие микроорганизмы в количестве более 10^5 КОЕ/мл: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella* (табл. 2). Все эти микроорганизмы были чувствительны к амоксициллину с клавулановой кислотой и фосфомицина трометамолу.

Через 1 и 3 мес. лечения проводили повторное бактериологическое исследование мочи. Встречаемость микроорганизмов, определяемых в количестве более 10^5 КОЕ/мл, представлена в таблице 3.

При проведении сравнительного анализа после лечения через 1 и 3 мес. у беременных разных групп было обнаружено, что частота встречаемости ББ через 3 мес. после лечения у пациенток 1-й и 2-й групп одинакова и составляет 6,7%. А у беременных 3-й группы, которые не получали этиотропного лечения по поводу ББ, частота встречаемости ББ достигла 94,4%.

Также мы проводили анализ частоты угрозы прерывания беременности у обследуемых пациенток после проведенного лечения. Не обнаружено данной патологии у пациенток 1-й и 2-й групп. У 6 (33,3%) пациенток 3-й группы выявлены симптомы угрозы прерывания беременности, причем 4 пациентки прошли стационарное лечение, что указывает на связь ББ и развития осложнений во время беременности. Кроме того, только у пациенток 3-й группы (у 3 — 16,7%) впоследствии развился гестационный пиелонефрит.

Заключение

Сравнительный анализ позволил обнаружить положительную корреляционную связь, от умеренной до замет-

Таблица 3. Встречаемость микроорганизмов в бактериологическом посеве мочи у пациенток с ББ после проведенного лечения

Table 3. The presence of microbes in the urine culture test in women with asymptomatic bacteriuria (after the treatment)

Микроорганизм Microbes	**1-я группа** Group 1		**2-я группа** Group 2		**3-я группа** Group 3	
	через 1 мес. *after 1 month*	***через 3 мес.*** *after 3 months*	***через 1 мес.*** *after 1 month*	***через 3 мес.*** *after 3 months*	***через 1 мес.*** *after 1 month*	***через 3 мес.*** *after 3 months*
Staphylococcus	—	—	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (11,1%)	3 (16,7%)
Streptococcus	—	—	—	—	3 (16,7%)	3 (16,7%)
Enterococcus faecalis	1 (3,3%)	1 (3,3%)	—	—	1 (5,6%)	2 (11,1%)
Escherichia coli	—	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	4 (22,2%)	6 (33,3%)
Proteus	—	—	—	—	1 (5,6%)	2 (11,1%)
Klebsiella	—	—	—	—	1 (5,6%)	1 (5,6%)
Всего Total	1 (3,3%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	12 (66,7%)	17 (94,4%)

ной, между хроническими ИМП и количеством самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов в анамнезе и угрозой прерывания беременности при данной беременности, что подтверждается литературными источниками [22–26]. Проведенное клиническое исследование позволяет сделать вывод об эффективности использования фосфомицина трометамола в лечении ББ у беременных и профилактике развития острых ИМП. Эффективность применения фосфомицина трометамола и амоксициллина с клавулановой кислотой у беременных во II триместре с ББ и отсутствием резистентности возбудителей к данным препаратам сопоставима. Однако удобство применения фосфомицина трометамола и высокая комплаентность при его применении делают этот препарат предпочтительным в лечении беременных с ББ. Что касается фитопрепаратов, то эти средства не могут быть использованы в качестве монотерапии данного заболевания, т. к., несмотря на незначительное снижение количества рецидивов, риск осложнений остается достаточно высоким.

Литература

1. Мозговая Е.В., Патрухина Н.А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: эффективность применения фосфомицина. Фарматека. 2014;4(277):23–27.
2. Квашенко В.П. Особенности лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных. Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Серия «Медицина». 2006;12(720):76–79.
3. Nicolle L.E. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin. Infect. Dis. 2005;40:643–654.
4. Кулаков В.И. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004;6(3):218–223.
5. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х; 1999.
6. Каптильный В.А. Течение и исходы беременности у пациенток с бессимптомной бактериурией: дис. … канд. мед. наук. М., 2008.
7. Hazhir S. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women. Urol J. 2009;4(1)6:24–27.
8. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефрит. СПб.: МедиаПресс; 1996.
9. Pedler S.J., Dint A.J. Management bacteriuria in pregnancy. Drugs. 1987;33:413–421.
10. Зулкарнеева Э.М. Бессимптомная бактериурия у беременных. Журнал акушерства и женских болезней. 2010;59(6):101–107.
11. Марянян А.Ю., Флоренсов В.В., Михалевич И.М. и др. Течение беременности у женщин с бессимптомной бактериурией. Сибирский медицинский журнал. 2013;116(1):106–108.
12. Карпов Е.И. Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике. Терапия. 2017;3913:89–95.
13. Szweda H., Jözwik M. Urinary tract infections during pregnancy — an updated overview. Dev. Period. Med. 2016;20(4):263–272.
14. Синякова Л.А., Косова И.В. Инфекции мочевых путей у беременных, современные подходы к лечению. Эффективная фармакотерапия. 2008;12:6–13.
15. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Ищенко А.И. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ практики выбора антибактериальной терапии в России. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2006;20–24.
16. Gilstrap L.C., Leveno K.J., Cunningham F.G. et al. Renal infection and pregnancy outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1981;141(6):709–716.
17. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Каптильный В.А. Инфекции мочевыводящих путей и беременность. Гинекология. 2007;1:38–40.
18. Архипов Е.В., Сигитова О.Н. Инфекции мочевых путей у беременных: современные рекомендации по диагностике и лечению. Вестник современной клинической медицины. 2016;9(6):109–114.
19. Minassian M.A., Williams J.D. The clinical pharmacology of fosfomycin trometamol. Rev Contemp Pharmacother. 1995;6(2):45–54.
20. Мумладзе Э.Б., Захарова И.Н., Данилова И.Е. и др. Микробиологическое обоснование применения Монурала при инфекциях мочевыводящих путей у детей. Тезисы докладов «Человек и лекарство». 2000.
21. Скворцова М.Ю., Пашков В.М. Применение Моноурала для профилактики инфекционных процессов мочевыделительной системы в акушерстве и гинекологии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2002;1(1):74–77.
22. Петричко М.И., Чижова В.Г. Инфекции мочеполовой системы у беременных женщин. Новосибирск: Наука; 2002.
23. Бахарева И.В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: профилактика и лечение. Акушерство и гинекология. 2018;3:129–136.
24. Пустотина О.А. Бессимптомная бактериурия у беременных: о чем говорит доказательная медицина. Медицинский совет. 2016;4:123–129.
25. Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. Urol. Clin. North Am. 2015;42(4):547–560.
26. Наумкина Е.В., Абросимова О.А., Иванова С.Ф. Бессимптомная бактериурия и состояние микробиоценоза половых путей у беременных. Инфекция и иммунитет. 2016;6(3):77.

References

1. Mozgovaya E.V., Patrukhina N.A. Urinary tract infections in pregnant women: efficacy of fosfomycin. Farmateka. 2014;4(277):23–27 (in Russ.).
2. Kvashenko V.P. Features of the treatment of urinary tract infections in pregnant women. Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta im. V.N. Karazina. Seriya "Meditsina". 2006;12(720):76–79 (in Russ.).
3. Nicolle L.E. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin. Infect. Dis. 2005;40:643–654.
4. Kulakov V.I. Antibacterial therapy of urinary tract infections in pregnant women. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2004;6(3):218–223 (in Russ.).
5. Shehtman M.M. Guide to extragenital pathology in pregnant women. M.: Triada-X; 1999 (in Russ.).
6. Kaptilniy V.A. The course and outcome of pregnancy in patients with asymptomatic bacteriuria: thesis. M., 2008 (in Russ.).
7. Hazhir S. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women. Urol J. 2009;4(1)6:24–27.
8. Tiktinsky O.L., Kalinina S.N. Pyelonephritis. SPb.: MediaPress; 1996 (in Russ.).
9. Pedler S.J., Dint A.J. Management bacteriuria in pregnancy. Drugs. 1987;33:413–421.
10. Zulkarneeva E.M. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2010;59(6):101–107 (in Russ.).
11. Maryanyan A.Yu., Florensov V.V., Mikhalevich I.M. et al. Pregnancy in women with asymptomatic bacteriuria. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2013;116(1):106–108 (in Russ.).
12. Karpov E.I. Urinary tract infections in outpatient practice. Terapiya. 2017;3913:89–95 (in Russ.).

13. Szweda H., Jözwik M. Urinary tract infections during pregnancy — an updated overview. Dev. Period. Med. 2016;20(4):263–272.
14. Sinyakova L.A., Kosova I.V. Urinary tract infections in pregnant women, modern approaches to treatment. Effektivnaya farmakoterapiya. 2008; 12:6–13 (in Russ.).
15. Rafalskiy V.V., Chilova R.A., Ishenko A.I. Urinary tract infections in pregnant women: antibiotic resistance, analysis of the practice of choosing antibiotic therapy in Russia. Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii. 2006;20–24 (in Russ.).
16. Gilstrap L.C., Leveno K.J., Cunningham F.G. et al. Renal infection and pregnancy outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1981;141(6):709–716.
17. Nikonov A.P., Astsaturova O.R, Kaptilniy V.A. Urinary tract infections and pregnancy. Ginecologiya. 2007;1:38–40 (in Russ.).
18. Arkhipov E.V., Sigitova O.N. Urinary tract infections in pregnant women: current guidelines for diagnosis and treatment. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2016;9(6):109–114 (in Russ.).
19. Minassian M.A., Williams J.D. The clinical pharmacology of fosfomycin trometamol. Rev Contemp Pharmacother. 1995;6(2):45–54.
20. Mumladze E.B., Zakharova I.N., Danilova I.E. et al. Microbiological rationale for the use of Monural in urinary tract infections in children. Abstracts of the report "Man and Medicine". 2000 (in Russ.).
21. Skvortsova M.Yu., Pashkov V.M. The use of monural for the prevention of infectious processes of the urinary system in obstetrics and gynecology. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2002;1(1):74–77 (in Russ.).
22. Petrichko M.I., Chizhova V.G. Genitourinary infections in pregnant women. Novosibirsk: Nauka; 2002 (in Russ.).
23. Bakhareva I.V. Urinary tract infections in pregnant women: prevention and treatment. Akusherstvo i ginekologiya. 2018;(3):129–136 (in Russ.).
24. Pustotina O.A. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: what evidence-based medicine says. Meditsinskiy sovet. 2016;4:123–129 (in Russ.).
25. Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. Urol. Clin. North Am. 2015;42(4):547–560.
26. Naumkina E.V., Abrosimova O.A., Ivanova S.F. Asymptomatic bacteriuria and the state of microbiocenosis of the reproductive tract in pregnant women. Infektsiya i immunitet. 2016;6(3):77 (in Russ.).

Сведения об авторе:
Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета.
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Контактная информация: *Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: iliyina@mail.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *02.11.2018.*

About the author:
Irina Yu. Ilina — MD, PhD, Professor of Obstetrics and Gynecology Department of the Medical Faculty.
Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Contact information: *Irina Yu. Ilina, e-mail: iliyina@mail.ru.* **Financial Disclosure:** *author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *02.11.2018.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-10-15

Новый терапевтический подход в лечении преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза

Н.А. Бурова[1], Т.А. Селезнева[2], О.В. Аболонина[1,2]

[1]ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия
[2]ООО «ЛДК «ВитаНова», Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *изучить эффективность менопаузальной гормональной терапии в комбинации с низкомолекулярными водорастворимыми полипептидными фракциями в купировании соматических и вегетативных нарушений у женщин с нейровегетативными расстройствами и снижением уровня эстрогенов на фоне преждевременной овариальной недостаточности и хронического сальпингоофорита (ХСО).*

Материал и методы: *в исследование включили 45 пациенток репродуктивного возраста с вторичным синдромом истощения яичников на фоне хронического течения воспалительных заболеваний органов малого таза. Исследовали изменения менопаузального индекса Куппермана (МИК), вегетативной реактивности, а также гормонального профиля и данных ультразвукового исследования органов малого таза. Пациентки были разделены на 2 группы: основную группу составили 20 пациенток, которым, помимо менопаузальной гормональной терапии (МГТ), с 16–17-го дня первого цикла приема Фемостона 2 внутримышечно вводили комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота (Пинеамин®); группу сравнения составили 25 пациенток, которым проводили лечебные мероприятия в объеме МГТ препаратом Фемостон® 2 по 1 таблетке в день в циклическом режиме, 27 женщин составили группу контроля. Через 6 мес. лечения проводили контрольное обследование.*

Результаты исследования: *перед началом лечения у пациенток выявлены изменения гормонального фона, характерные для синдрома истощения яичников на фоне хронического воспалительного процесса в придатках матки, изменения ультразвуковой картины органов малого таза (единичные фолликулы и снижение объема яичников в 2,5 раза относительно здоровых обследованных), вегетососудистые симптомы и нарушение регуляции подкорковых центров. Использование МГТ и низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота, привело к достоверному снижению МИК в 4,9 раза, восстановлению биоэлектрической активности головного мозга у 93% женщин и снижению уровня фолликулостимулирующего гормона в 7,2 раза.*

Заключение: *на фоне комбинированного медикаментозного лечения у пациенток с вторичным синдромом истощения яичников и ХСО увеличились размеры яичников, улучшились фолликулогенез и механизмы его стимуляции, что способствовало наступлению беременности как спонтанной, так и в протоколах экстракорпорального оплодотворения. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение комбинации препаратов Фемостон® 2 и Пинеамин® в комплексном лечении преждевременной недостаточности яичников на фоне ХСО.*

Ключевые слова: *синдром истощенных яичников, хронический сальпингоофорит, нейровегетативные расстройства, менопаузальный индекс Куппермана, менопаузальная гормональная терапия, Пинеамин.*

Для цитирования: *Бурова Н.А., Селезнева Т.А., Аболонина О.В. Новый терапевтический подход в лечении преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):10–15.*

Novel treatment approach to the premature ovarian failure in women of reproductive age with pelvic inflammatory disease

N.A. Burova[1], T.A. Selezneva[2], O.V. Abolonina[1,2]

[1]Volgograd State Medical University, Russian Federation
[2]LLC "Healthcare Clinic "VitaNova", Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: *to study the efficacy of menopausal hormone therapy in combination with low molecular weight water soluble polypeptides isolated from bovine pineal gland to reduce somatic and vegetative symptoms in women with neurovegetative disorders and low estrogen levels diagnosed with premature ovarian failure and chronic salpingoophoritis.*

Patients and methods: *the study included 45 patients of reproductive age with secondary ovarian failure resulted from chronic pelvic inflammation (with secondary amenorrhea, infertility, increased gonadotropin levels, and vegetative vascular disorders). Changes in Blatt-Kupperman menopausal index (BKMI), autonomic reactivity, and hormonal profile as well as pelvic ultrasound results were analyzed. All patients were divided into two groups. Study group included 20 women who received menopausal hormone therapy (MHT) plus low molecular weight*

water soluble polypeptides isolated from bovine pineal gland (Pineamin®). Comparison group included 25 women who received MHT using Femoston® 2 (one tablet P.O., cyclically). Control group included 27 women. Final examination was performed in six months.
Results: *initial (i.e., before the treatment started) examination revealed hormonal imbalances (increased follicle-stimulating hormone levels and decreased estradiol levels) which is typical for premature ovarian failure resulted from chronic adnexal inflammation. Pelvic ultrasound revealed single follicles and decreased (by 2.5 times) ovarian volume as compared with healthy individuals. In addition, severe vegetative vascular symptoms and impaired regular interaction between brain cortex and subcortical structures were observed. MHT plus low molecular weight water soluble polypeptides isolated from bovine pineal gland resulted in significant decrease in BKMI (by 4.9 times) and follicle-stimulating hormone levels (by 7.2 times) as well as in the recovery of bioelectrical brain activity in 93% of the patients.*
Conclusion: *complex medical therapy in patients with secondary ovarian failure and chronic salpingoophoritis resulted in increased ovarian volume, improved folliculogenesis and the mechanisms of its stimulation and, as a consequence, successful spontaneous and in vitro fertilization pregnancy. These findings allow to recommend Femoston® 2 plus Pineamin® for complex treatment for premature ovarian failure resulted from chronic salpingoophoritis.*
Keywords: *premature ovarian failure, chronic salpingoophoritis, neurovegetative disorders, Blatt-Kupperman menopausal index, menopausal hormone therapy, Pineamin.*
For citation: *Burova N.A., Selezneva T.A., Abolonina O.V. Novel treatment approach to the premature ovarian failure in women of reproductive age with pelvic inflammatory disease. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):10–15.*

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) представляет собой патологический симптомокомплекс, включающий вторичную аменорею, бесплодие, высокие уровни гонадотропинов, низкий уровень эстрогенов и вегетативно-сосудистые нарушения у женщин до 40 лет [1]. При этом до развития ПНЯ у пациенток были сформированы менструальная и репродуктивная функции. Частота ПНЯ в популяции составляет 1,5%, а в структуре вторичной аменореи — до 10% [2–4]. Существует ряд теорий, объясняющих причины преждевременной недостаточности яичников: пре- и постпубертатная деструкция ооцитов, хромосомные аномалии, аутоиммунные расстройства и др. Точная природа преждевременного нарушения функции яичников неясна [5].

ПНЯ может быть обусловлена рядом факторов: генетическими дефектами, наследственной предрасположенностью (ферментопатиями), травматическими (в т. ч. при хирургических вмешательствах), лучевыми, химическими повреждениями, приемом антимитотических и цитотоксических препаратов, аутоиммунными нарушениями, действием инфекционно-токсических агентов при воспалительных процессах, психогенных факторов внешней среды, а также нарушениями структуры гонадотропинов и/или их действия [6–8]. Хронический сальпингоофорит (ХСО) является преобладающей нозологической формой воспалительных заболеваний внутренних половых органов и составляет 65–68% всех гинекологических заболеваний [9]. Морфологические и функциональные изменения в органах репродуктивной системы при воспалении активируют патологическую афферентацию центральных регулирующих отделов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В результате этих изменений происходит снижение эндокринной функции яичников, при котором нередко нарушается процесс овуляции, снижается продукция эстрогенов и прогестерона, а эпизоды обострения ХСО способствуют нарушению микроциркуляторных процессов в яичнике. Клинически эти нарушения проявляются синдромом ПНЯ [10] (нарушением менструальной функции, бесплодием, высокими уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), низким уровнем эстрадиола, симптомами дефицита эстрогенов: приливами жара, потливостью, бессонницей, раздражительностью, снижением памяти, трудоспособности, может развиться остеопения, повышение атерогенных фракций липидов и снижение ЛПВП).

Цель исследования: оценка эффективности комплекса низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота (polypeptides of pineal gland — PPG), и менопаузальной гормональной терапии в лечении соматических и вегетативных нарушений у женщин с нейровегетативными расстройствами на фоне преждевременной овариальной недостаточности и ХСО.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 45 пациенток репродуктивного возраста, разделенных на 2 группы. Группу сравнения составили 25 пациенток, лечение которых включало менопаузальную гормональную терапию (МГТ) препаратом Фемостон® 2 (дидрогестерон + эстрадиол) по 1 таблетке в день в циклическом режиме. Основную группу составили 20 женщин, которым, помимо МГТ, с 16–17-го дня первого цикла приема Фемостона 2 внутримышечно вводили комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота (Пинеамин®). Содержимое флакона перед инъекцией растворяли в 1–2 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили однократно ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней. В зависимости от выраженности нейровегетативных проявлений и уровня ФСГ некоторым пациенткам курс повторяли через 3 мес. Выбор препарата Пинеамин® обусловлен тем, что он способен восстановить функциональную плотность пинеалоцитов эпифиза, тем самым увеличивая продукцию эндогенного мелатонина. Эндогенный мелатонин играет значительную роль в регуляции функции репродуктивной системы, а именно в активации расположенных в гипоталамусе нейронов, синтезирующих гонадотропин-ингибирующий гормон (GnIH), и тормозящем действии GnIH на синтез кисспептина (KISS) в одноименных нейронах, входящих в группу KNDy-нейронов гипоталамуса [2]. В различных исследованиях описан опыт применения препарата Пинеамин® у женщин в менопаузе [2, 3]. И принимая во внимание, что симптоматика ПНЯ схожа с ранней менопаузой, а наличие ХСО усугубляет патологическую передачу нервных импульсов от периферических

нейронов к центральным, усиливая проявление нейровегетативных расстройств, мы применили его у женщин репродуктивного возраста.

Критерии включения в исследование:

- бесплодие I или II степени; первичная недостаточность яичников; нарушение менструального цикла в виде вторичной аменореи;
- наличие вегетососудистых нарушений;
- ХСО в стадии ремиссии с проходимостью маточных труб, подтвержденной данными МСГ/гистеросонографии и/или лапароскопии с хромосальпингоскопией;
- нормальный кариотип пациенток;
- информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

Выраженность вегетососудистых нарушений у пациенток (приливы, головные боли, колебания АД, перепады настроения, раздражительность, сердцебиение в покое и т. д.) оценивали по менопаузальному индексу Куппермана (МИК). Особенности вегетативной реактивности обследуемых женщин изучали по данным анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с помощью программно-аппаратного комплекса «Нейрон-спектр» («Нейрософт», Россия) с оценкой частотно-амплитудных показателей основных ритмов ЭЭГ (альфа-, бета-, тета- и дельта-ритма) в состоянии спокойного, расслабленного бодрствования. Определяли уровни ФСГ и эстрадиола в периферической крови. Для оценки объема яичников и обедненности фолликулярного аппарата выполняли УЗИ органов малого таза на аппарате GE LOGIQ E9 (General Electrik, США) (датчик вагинальный: I–C5–9d, частота 3,6–9,0 Мгр; датчик абдоминальный: C1–6D, частота 1,7–6,0 Мгр).

Полученные данные сопоставлены с аналогичными показателями 27 здоровых женщин-добровольцев репродуктивного возраста (в первую фазу менструального цикла) группы контроля. Обследование проводили перед началом и через 6 мес. после начала лечения.

В статистической обработке полученных результатов использовали методы вариационной статистики, параметрического и непараметрического анализа. Различия сравниваемых показателей между группами оценивали с помощью программного обеспечения «EXCEL 2010» при доверительной вероятности 95% (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Все обследованные пациентки были сопоставимы по возрасту: 35±1,8 года в основной группе и 36±1,3 года в группе сравнения (средний возраст 35,5±1,6 года). Выраженность вегетососудистых симптомов, определяемая по МИК, в исследуемых группах также достоверно не отличалась и составила более 40 баллов. На ЭЭГ в 95% случаев отмечался высокоамплитудный гиперсинхронный альфа-ритм с низкой частотой. В основной группе показатели бета-ритма достигали высоких цифр и в 1,78 раза превышали значения у здоровых пациенток (p<0,05). В передних отделах головного мозга выявлялось незначительное усиление тета-ритма. Средние амплитуда и частота тета-колебаний были в 1,7 раза выше, чем показатели в группе контроля. При исследовании реакции на открывание глаз уменьшения амплитуды и частоты альфа-ритма не было выявлено в 92,5% случаев. Это свидетельствовало о нарушении регуляторного взаимодействия коры головного мозга и подкорковых центров (табл. 1).

Из представленных в таблице данных видно, что значения ФСГ в основной группе были высокими и в 9 раз превышали показатели здоровых женщин контрольной группы, а уровни эстрадиола были в 1,7 раза ниже, чем показатели в контрольной группе (p<0,05). Изменения гормонального фона, характерные для ПНЯ, подтверждались и данными УЗИ, визуализировались единичные фолликулы (примерно в 6 раз меньше, чем в группе контроля), и наблюдалось снижение объема яичников в 2,5 раза относительно здоровых обследованных (p<0,05).

После курса проведенной комбинированной терапии все пациентки основной группы отмечали купирование приливов, головных болей, колебаний АД, сердцебиений в покое, а в группе сравнения данная симптоматика сохранялась у 6 (24%) пациенток. Сохраняющиеся перепады настроения и раздражительность в основной группе отмечали 2 (10%) пациентки, что в 3,2 раза меньше, чем в группе сравнения — 8 (32%) (p<0,05). Использование МГТ и низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота, обусловило достоверное снижение МИК у всех обследованных (p<0,05), но в основной группе МИК оказался в 2,2 раза ниже, чем в группе сравнения (табл. 2).

Таблица 1. Исходные показатели нейровегетативного и гормонального профиля и данных УЗИ у обследованных пациенток
Table 1. Baseline neurovegetative and hormonal indices and ultrasound in the groups

Группа (n – количество пациенток) Group (n – number of patients)	**МИК** BKMI **(M±m)**	**ЭЭГ, амплитуда, мкВ / частота, Гц** EEG, amplitude, μV / rate, Hz **(M±m)**			**ФСГ, мЕд/л** FSH, mUI/l **(M±m)**	**Эстрадиол, пг/мл** Estradiol, pg/m **(M±m)**	**УЗИ** / Ultrasound **(M±m)**	
		альфа-ритм *alpha rhythm*	***бета-ритм*** *beta rhythm*	***тета-ритм*** *theta rhythm*			***Количество фолликулов в срезе*** *Number of follicles per section*	***Объем яичников, см³*** *Ovarian volume, cm³*
Основная группа Study group (n=20)	46,5±11,5#	54,1±2,36 / 9,8±0,07#	38,2±1,37 / 20,3±0,35#	45,18±5,32 / 4,08±0,3#	65,1±25,9#	43,3±1,57#	1,5±0,19#	2,7±0,13#
Группа сравнения Comparison group (n=25)	47,2±10,3#	53,4±1,96 / 9,2±0,1#	39,1±1,43 / 19,8±0,27#	45,14±6,12 / 3,98±0,2#	66,4±24,6#	44,8±1,61#	1,32±0,16#	2,56±0,14#
Группа контроля Control group (n=27)	3,2±1,3*	28,9±1,27 / 10,1±0,3*	20,3±1,13 / 17,7±0,08*	26,3±3,17 / 6,5±0,18*	7,05±4,25*	107,52±7,74*	9,44±0,25*	6,63±0,29*

Примечание. *#p>0,05 – статистически незначимые различия показателей основной группы и группы сравнения; *p<0,01 – статистически значимые различия показателей по сравнению с группой контроля; МИК – менопаузальный индекс Куппермана.*

Note. *#p>0.05 – no statistically significant differences between the study group and the comparison group; *p<0.01 – statistically significant differences vs the control group; BKMI – Blatt-Kupperman menopausal index.*

Таблица 2. Динамика нейровегетативных показателей в группах лечения и в группе контроля
Table 2. Dynamic changes in neurovegetative indices in the treatment groups and the control group

Группа (n – количество пациенток) Group (n – number of patients)	МИК BKMI (M±m)	ЭЭГ, амплитуда, мкВ / частота, Гц EEG, amplitude, μV / rate, Hz (M±m)		
		альфа-ритм *alpha rhythm*	*бета-ритм* *beta rhythm*	*тета-ритм* *theta rhythm*
Основная группа до лечения / Study group before the treatment (n=20)	46,5±11,5*	54,1±2,36 / 9,8±0,07*	38,2±1,37 / 20,3±0,35*	45,18±5,32 / 4,08±0,3*
Основная группа после лечения / Study group after the treatment (n=20)	9,5±3,5*,**	33,7±2,13 / 11,9±0,04*,**	24,3±3,05 / 16,2±0,48*,**	32,17±3,41 / 5,9±0,25*,#
Группа сравнения до лечения / Comparison group before the treatment (n=25)	47,2±10,3	53,4±1,96 / 9,2±0,1	39,1±1,43 / 19,8±0,27	45,14±6,1 / 3,98±0,2
Группа сравнения после лечения / Comparison group after the treatment (n=25)	21,2±4,5**	43,2±2,06 / 10,2±0,12**	34,2±2,02 / 17,1±0,32**	42,33±4,21 / 5,1±0,05#
Группа контроля / Control group (n=27)	3,2±1,3	28,9±1,27 / 10,1±0,3	20,3±1,13 / 17,7±0,08	26,3±3,17 / 6,5±0,18

Примечание. **p<0,05 – статистически значимые различия в основной группе до и после лечения; **p<0,05 – статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения после лечения; #p>0,05 – статистически незначимые различия показателей между основной группой и группой сравнения после лечения; МИК – менопаузальный индекс Куппермана.*

Note. **p<0.05 – statistically significant differences in the study group before and after the treatment; **p<0.05 – statistically significant differences between the study group and the comparison group after the treatment; #p>0.05 – no statistically significant differences between the study group and the comparison group after the treatment; BKMI – Blatt-Kupperman menopausal index.*

Через 6 мес. лечения отмечалось восстановление биоэлектрической активности головного мозга у 93% пациенток. Амплитуда альфа-волн в основной группе уменьшилась в 1,6 раза, а частота увеличилась в 1,3 раза (p<0,05), что было в 1,3 раза меньше, чем у пациенток группы сравнения, и приближалось к показателям здоровых женщин (p<0,05). Произошла нормализация бета-ритма и выравнивание амплитуды тета-колебаний (p<0,05), причем данные пациенток основной группы при отсутствии достоверных отличий (p>0,05) были в 1,3 раза меньше, чем показатели в группе сравнения. При проведении реакции на открывание-закрывание глаз у 69,8% пациенток группы сравнения уменьшались амплитуда и частота альфа-ритма, что на 15,4% меньше, чем у пациенток основной группы — 85,2% (p<0,05). Выявленные изменения показателей биоэлектрической активности головного мозга указывали на восстановление регуляторного взаимодействия центральных и подкорковых структур головного мозга.

Оценка уровней гормонального профиля у пациенток с ПНЯ после окончания лечения выявила снижение концентрации ФСГ в основной группе в 7,2 раза и в группе сравнения в 5,6 раза, причем показатели в основной группе превышали норму всего в 1,2 раза против 1,7 раза в группе сравнения (p<0,05) (табл. 3).

Достоверных различий в уровнях ФСГ и эстрадиола у пациенток основной группы и группы сравнения после проведенного лечения не выявлено, однако уровни эстрадиола в исследуемых группах повысились в 2,3 раза и приближались к показателям здоровых женщин (p<0,05).

Данные УЗИ органов малого таза через 6 мес. от начала лечения выявили увеличение количества примордиальных фолликулов в основной группе в 4,9 раза, а в группе сравнения в 2,6 раза, причем в основной группе данный показатель в 2,1 раза превышал показатели в группе сравнения и приближался к показателям здоровых женщин (p<0,05) (табл. 4).

Таблица 3. Динамика гормональных показателей у пациенток в группах лечения и в группе контроля
Table 3. Dynamic changes of hormonal parameters in the treatment groups and the control group

Группа (n – количество пациенток) Group (n – number of patients)	ФСГ, мЕд/л FSH, mUI/l (M±m)	Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/ml (M±m)
Основная группа до лечения / Study group before the treatment (n=20)	65,1±25,9*	43,3±1,57*
Основная группа после лечения / Study group after the treatment (n=20)	9,02±2,18*,#	103,3±6,28*,#
Группа сравнения до лечения / Comparison group before the treatment (n=25)	66,4± 24,6**	44,8±1,61**
Группа сравнения после лечения / Comparison group after the treatment (n=25)	12,01±1,03**,#	101,12±5,37**,#
Группа контроля / Control group (n=27)	7,05±4,25	107,52±7,74

Примечание. **p<0,05 – статистически значимые различия показателей в основной группе до и после лечения; **p<0,05 – статистически значимые различия в группе сравнения до и после лечения; # p>0,05 – статистически незначимые различия показателей между основной группой и группой сравнения после лечения.*

Note. **p<0.05 – statistically significant differences in the study group before and after the treatment; **p<0.05 – statistically significant differences in the comparison group before and after the treatment; # p>0.05 – no statistically significant differences between the study group and the comparison group after the treatment.*

Объем яичниковой ткани в результате различных вариантов лечения достоверно увеличивался в обеих группах, однако в основной группе он был в 1,3 раза больше,

Таблица 4. Динамика показателей ультразвуковых маркеров преждевременной недостаточности яичников в процессе лечения

Table 4. Dynamic changes of ultrasound signs of premature ovarian failure in the course of the treatment

Группа (n – количество пациенток) Group (n – number of patients)	УЗИ / Ultrasound (M±m)	
	Количество фолликулов в срезе *Number of follicles per section*	*Объем яичников, см³* *Ovarian volume, cm³*
Основная группа (n=20) до лечения Study group (n=20) before the treatment	1,5±0,19*	2,7±0,13*
Основная группа (n=20) после лечения Study group (n=20) after the treatment	7,3±0,24#,*	5,48±0,25#,*
Группа сравнения (n=25) до лечения Comparison group (n=25) before the treatment	1,32±0,16**	2,56±0,14**
Группа сравнения (n=25) после лечения Comparison group (n=25) after the treatment	3,5±0,26#,**	4,12±0,31#,**
Группа контроля (n=27) Control group (n=27)	9,44±0,25	6,63±0,29

Примечание. *# (p<0,005) – статистически значимые различия между показателями в основной группе и группе сравнения после лечения; *(p<0,001) – статистически значимые различия показателей в основной группе до и после лечения; **(p<0,001) – статистически значимые различия показателей в группе сравнения до и после лечения.*

Note. *# (p<0.005) – statistically significant differences between the study group and the comparison group after the treatment; *(p<0.001) – statistically significant differences in the study group before and after the treatment; **(p<0.001) – statistically significant differences in the comparison group before and after the treatment.*

чем в группе сравнения, и всего лишь в 1,2 раза меньше, чем у здоровых женщин, против 1,6 в группе сравнения (p<0,05). Оценка объема и фолликулярного аппарата яичников показала, что на фоне комбинированного медикаментозного лечения у пациенток с ПНЯ и ХСО происходит увеличение размеров яичников и появляется количество фолликулов, достаточное как для регуляции менструального цикла, так и для возможности наступления беременности с собственными яйцеклетками в протоколах ЭКО.

Отдаленные результаты исследования показали, что у пациенток и основной группы, и группы сравнения восстанавливался менструальный цикл, но в программах ЭКО в группе сравнения отмечался менее выраженный эффект (из 10 вступивших в ЭКО перенос эмбрионов, полученных из своих яйцеклеток, осуществлен только у 2 пациенток). В основной же группе у 2 пациенток наступили спонтанные беременности, которые закончились родами в срок, а из 7 пациенток, вступивших в протокол ЭКО, у 6 беременность наступила с собственными яйцеклетками.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что комбинированное применение МГТ (Фемостон® 2) и комплекса PPG (Пинеамин®) у пациенток с ПНЯ и ХСО привело к выраженному клиническому эффекту в виде уменьшения соматических и вегетативных нарушений, что обусловило достоверное снижение МИК в 4,9 раза. На фоне устранения вегетативной дисфункции и изменений биоэлектрической активности головного мозга наблюдалось более быстрое восстановление функции вегетативной и центральной нервной системы у 93% пациенток. Восстановление передачи нервных импульсов от периферических нейронов к центральным, снижение активности синтезирующих GnIH нейронов, расположенных в гипоталамусе, за счет повышения секреции эндогенного мелатонина на фоне МГТ привело к снижению уровней ФСГ с превышением нормы всего в 1,2 раза и повышению уровней эстрадиола в 2,3 раза относительно показателей здоровых женщин. Выравнивание гормонального фона оказало влияние на фолликулогенез и механизмы его стимуляции, что характеризовалось усилением процесса рекрутинга примордиальных фолликулов в 4,9 раза. Это способствовало наступлению беременности как спонтанной, так и в протоколах ЭКО. Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать применение комбинации препаратов Фемостон® 2 и Пинеамин® в комплексном лечении преждевременной недостаточности яичников на фоне ХСО.

Литература

1. Baber R.J., Panay N., Fenton A. et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy (Электронный ресурс). URL: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13697137.2015.1129166. Дата обращения: 22.09.2018.
2. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С. Современные технологии в лечении больных с синдромом истощения яичников. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015;3:126–136.
3. Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии. РМЖ. 2017; 2: 105–108.
4. Badawy A., Goda H., Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. Reprod. BioMed. Online. 2007;15(2):215–219.
5. Якимова А.В., Надеев А.П., Макаров К.Ю. Клинический случай: синдром истощения яичников после лактационной аменореи. Фундаментальные исследования. 2013;7(3):670–674.
6. Позднякова А.А., Жахур Н.А., Ганичкина М.Б., Марченко Л.А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников. Акушерство и гинекология. 2015;7:26–32.
7. Максутова Д.Ж., Жукембаева А.М., Жакыпова Б.М. и др. Преждевременная недостаточность яичников (клинический случай). Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журнал. (Электронный ресурс). URL: http://7universum.com/ru/med/archive/item/4839. Дата обращения: 22.09.2018.
8. Борис Е.Н., Суменко В.В., Онищик Л.Н., Сербенюк А.В. Современный подход в лечении преждевременного истощения яичников. Здоровье женщины. 2012;4(70):125–131.
9. Хамадьянова А.У. Хронический рецидивирующий сальпингоофорит: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Башкортостана. 2013;8(3):123–130.
10. Абрамова С.Н., Лазарева Г.А., Конопля А.А. Метаболические нарушения и способы их коррекции у пациенток с хроническим сальпингоофоритом. Научное обозрение. Медицинские науки. 2014;1:23–23.

References

1. Baber R.J., Panay N., Fenton A. et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy (Electronic resource). URL: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13697137.2015.1129166. Access date: 22.09.2018.
2. Radzinskij V.E., Ordiyanc I.M., Pobedinskaya O.S. Modern technologies in the treatment of patients with ovarian depletion syndrome. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2015;3:126-136 (in Russ.).
3. Prilepskaya V.N. Climacteric syndrome: innovations in menopausal therapy. RMJ. 2017; 2: 105-108 (in Russ.).
4. Badawy A., Goda H., Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. Reprod. BioMed. Online. 2007;15(2):215-219.
5. Yakimova A.V., Nadeev A.P., Makarov K.Yu. Clinical case: ovarian exhaustion syndrome after lactational amenorrhea. Fundamental'nye issledovaniya. 2013;7(3):670-674 (in Russ.).
6. Pozdnjakova A.A., Zhahur N.A., Ganichkina M.B., Marchenko L.A. Innovations in the treatment of infertility with premature ovarian failure. Akusherstvo i ginekologija 2015;7:26-32 (in Russ.).

7. Maksutova D.Zh., Zhukembaeva A.M., Zhakypova B.M. et al. Premature ovarian failure (clinical case). Universum: Meditsina i farma-kologiya: elektronniy nauchniy zhurnal. (Electronic resource). URL: http://7universum.com/ru/med/archive/item/4839. Access date: 22.09.2018 (in Russ.).
8. Boris E.N., Sumenko V.V., Onishchik L.N., Serbenyuk A.V. Modern approach in the treatment of premature ovarian depletion. Zdorov'e zhenshchiny. 2012;4(70):125-131 (in Russ.).
9. Hamad'yanova A.U. Chronic recurrent salpingo-oophoritis: current state of the problem. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2013;8(3):123-130 (in Russ.).
10. Abramova S.N., Lazareva G.A., Konoplya A.A. Metabolic disorders and methods for their correction in patients with chronic salpingo-oophoritis. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2014;1:23-23 (in Russ.).

Сведения об авторах:
[1]*Бурова Наталья Александровна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, заведующая учебной частью;*
[2]*Селезнева Татьяна Александровна — к.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, главный врач;*
[1,2]*Аболонина Оксана Викторовна — к.м.н., врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии.*
[1]*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.*
[2]*ООО «ЛДК «ВитаНова». 400137, Россия, г. Волгоград, бульвар 30-летия Победы, д. 32б.*
Контактная информация: *Бурова Наталья Александровна, e-mail: natalia-burova@yandex.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *10.01.2019.*

About the authors:
[1]*Natalia A. Burova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology;*
[2]*Tatiana A. Selezneva — MD, PhD, obstetrician-gynecologist Chief physician;*
[1,2]*Oksana V. Abolonina — MD, PhD, obstetrician-gynecologist, reproductologist, Assistant of Obstetrics and Gynecology Department.*
[1]*Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov square, Volgograd, 400131, Russian Federation.*
[2]*LLC "Healthcare Clinic "VitaNova". 32B, Bul'var 30-letiya Pobedy, Volgograd, 400137, Russian Federation.*
Contact information: *Natalia A. Burova, e-mail: natalia-burova@yandex.ru.* **Financial Disclosure:** *no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *10.01.2019.*

ПИНЕАМИН®

ПЕРВЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ИННОВАЦИОННЫМ PPG[1] КЛАСС-ЭФФЕКТОМ И ANTI-AGE ЭФФЕКТОМ

- ВЫСОКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ[2]
- ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ[2]
- ДЛИТЕЛЬНОЕ УДЕРЖАНИЕ ЭФФЕКТА[3]
- КОРОТКИЕ ИНЪЕКЦИОННЫЕ КУРСЫ[4]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПИНЕАМИН®

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

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

Информация для специалистов здравоохранения.

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

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376
(звонок по России бесплатный)
www.gerofarm.ru
Дополнительная информация на сайте: www.klimax-lux.ru

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

На правах рекламы

DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-16-22

Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения

Е.А. Сандакова[1], И.Г. Жуковская[2]

[1] ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия
[2] ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, Ижевск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *оценить особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с избыточной массой тела, различными степенью и типом ожирения.*

Материал и методы: *обследовано 139 женщин: I группу (основную) составили 109 женщин с избыточной массой тела и ожирением, II группу (контрольную) — 30 пациенток с нормальной массой тела и окружностью талии до 80 см. В периоде менопаузального перехода находились 65,0% женщин I группы и 56,6% — II группы, остальные — в постменопаузе длительностью до 3 лет. Методы исследования включали анализ амбулаторных карт, оценку состояния здоровья по специально разработанной анкете, общий осмотр, гинекологическое исследование, консультацию терапевта, кардиолога, эндокринолога, оценку микробиоценоза влагалища (по данным микроскопического исследования), ультразвуковое исследование органов малого таза, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, мочевина, фибриноген, холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды, глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин, расчет индексов инсулинорезистентности HOMA и Caro), оценку тяжести климактерического синдрома по шкале Грина.*

Результаты исследования: *преобладающим типом ожирения в периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузе является висцеральный тип, характеризующийся высокой коморбидностью с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензией (36,0%), ишемической болезнью сердца (22,0%); заболеваниями желудочно-кишечного тракта: хроническим гастритом (62,4%), хроническим колитом (18,3%), хроническим панкреатитом (28,4%); метаболическими нарушениями: сахарным диабетом 2 типа (16,0%), желчнокаменной болезнью (42,0%). Климактерический синдром у пациенток с ожирением протекает в более тяжелой форме за счет преобладания головных болей (у 95,0%), возбудимости (у 72,5%), нарушения сна (у 67,5%), мышечных и суставных болей (у 62,5%), сексуальной дисфункции (у 52,4%).*

Заключение: *выявлено недостаточное внимание к проблемам климактерических расстройств у женщин с избыточной массой тела и ожирением при многократном обращении к специалистам различного профиля. В ведении таких пациенток отсутствуют системный подход и междисциплинарное взаимодействие.*

Ключевые слова: *менопаузальный переход, ранняя постменопауза, климактерический синдром, глютеофеморальное ожирение, абдоминальное ожирение.*

Для цитирования: *Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):16–22.*

Menopausal transition and early postmenopause in women with obesity of various types and degrees

E.A. Sandakova[1], I.G. Zhukovskaya[2]

[1] Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation
[2] Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: *to assess the features of menopausal transition and early postmenopause in women with overweight or obesity of various types and degrees.*

Patients and Methods: *139 women were examined. Group I (study group) included 109 women with overweight or obesity. Group II (control group) included 30 women at a normal weight with waist circumference less than 80 cm. 65% of group I women and 56.6% of group II women were in menopausal transition, the others were in postmenopausal period (less than 3 years). Outpatients' record analysis, health questioning, medical and gynecological examination, vaginal microbiocoenosis evaluation (by microscopy), pelvic ultrasound, and blood biochemistry (i.e., alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, urea, fibrinogen, cholesterol, high- and low-density lipoproteins, triglycerides, glucose, insulin, glycated hemoglobin, insulin resistance indices HOMA and Caro) were performed. Menopause symptoms were assessed by the Greene climacteric scale. In addition, all women were examined by a physician, a cardiologist, and an endocrinologist.*

Results: *visceral obesity was predominant in menopausal transition and early postmenopause. This obesity type is characterized by high cardiovascular comorbidity, i.e. arterial hypertension (36%), ischemic heart disease (22%), gastrointestinal disorders (chronic gastritis, 62.4%; chronic colitis, 18.3%; chronic pancreatitis, 28.4%), metabolic disorders (type 2 diabetes, 16%; cholelithiasis, 42%). Climacteric syndrome in*

obese women is more severe due to the headaches (95% of patients), excitability (72.5%), sleep disturbances (67.5%), muscle and joint pains (62.5%), and sexual dysfunctions (52.4%).
Conclusion: *menopausal disorders in overweight and obese women who visit a doctor many times are generally ignored. There are neither interdisciplinary interactions nor systemic approach to the management of these patients.*
Keywords: *menopausal transition, early postmenopause, climacteric syndrome, gluteofemoral obesity, abdominal obesity.*
For citation: *Sandakova E.A., Zhukovskaya I.G. Menopausal transition and early postmenopause in women with obesity of various types and degrees. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):16–22.*

Введение

Как известно, период менопаузального перехода характеризуется утратой репродуктивной функции и наступлением старости. Однако в 50–60% случаев он протекает в патологической форме, с проявлением вазомоторных симптомов и метаболических расстройств. Значительное увеличение массы тела и изменение распределения жировой ткани регистрируются у 60–65% женщин в периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузы [1]. Постепенное снижение эстрогенов в перименопаузе приводит к формированию инсулинорезистентности (ИР), что наряду с изменением образа жизни ведет к накоплению висцерального жира и увеличению массы тела [2]. После наступления менопаузы более чем у половины женщин формируется менопаузальный метаболический синдром, критериями которого, по данным Международной федерации диабета (IDF, 2005), является абдоминальное ожирение (окружность талии более 80 см) в сочетании с двумя из следующих признаков: артериальное давление более 135/85 мм рт. ст., триглицериды в крови более 1,7 ммоль/л, глюкоза более 5,6 ммоль/л, сахарный диабет 2 типа, липопротеины высокой плотности ≤1,29 ммоль/л [3].

С этиологической и патогенетической точки зрения под ожирением подразумевают хроническое гетерогенное прогрессирующее заболевание, связанное с рядом генетических, поведенческих, внешнесредовых, гормональных и неврологических факторов, приводящих к нарушениям пищевого поведения, расстройствам всех видов метаболизма и энергетическому дисбалансу [4]. По характеру распределения жира выделяют *гиноидное* — периферическое (глютеофеморальное) с отложением жира преимущественно подкожно в области бедер и ягодиц и *андроидное* — центральное или висцеральное (абдоминальное) ожирение, при котором жир локализуется преимущественно в области живота [5]. Диагноз ожирения у женщин ставится на основании увеличения окружности талии более 80 см, а степень ожирения зависит от индекса массы тела (ИМТ): избыток массы тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2), ожирение I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м^2), ожирение II степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м^2), ожирение III степени (ИМТ более 40,0 кг/м^2). Ожирение, особенно абдоминальное, характеризуется высокой коморбидностью, является причиной инвалидизации и снижения продолжительности жизни [6–8]. Существует многочисленные данные о воздействии ожирения на формирование сердечно-сосудистых заболеваний, патологии билиарного тракта, вен, суставов [9–11]. При этом данные о влиянии ожирения на характер течения менопаузального перехода и ранней постменопаузы немногочисленны, что явилось поводом для настоящего исследования.

Цель работы: оценить особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с избытком массы тела, различными степенью и типом ожирения.

Материал и методы

Обследовано 139 женщин в периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузы. Из них I группу (основную) составили 109 женщин с избыточной массой тела и ожирением, II группу (контрольную) — 30 пациенток с нормальной массой тела и окружностью талии до 80 см. Средний возраст составил в I группе 51,5±1,3 года, во II группе — 52,3±1,5 года. В периоде менопаузального перехода находились 65,0% женщин I группы и 56,6% — II группы, остальные — в постменопаузе длительностью до 3 лет. В зависимости от ИМТ I группа была разделена на подгруппы: IA (ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2) — 31 женщина; IB (ИМТ 30,0–34,9 кг/м^2) — 30; IC (ИМТ 35,0–39,9 кг/м^2) — 32, ID (ИМТ более 40,0 кг/м^2) — 16 женщин.

Методы исследования включали анализ амбулаторных карт, оценку состояния здоровья по специально разработанной анкете, общий осмотр, измерение ИМТ, окружности талии и бедер, пальпацию щитовидной железы, гинекологическое исследование, консультацию терапевта, кардиолога, эндокринолога, оценку микробиоценоза влагалища (по данным микроскопического исследования), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (LOGIC 7), общий анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), мочевина, фибриноген, холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин, расчет индексов инсулинорезистентности HOMA и Caro), оценку тяжести климактерического синдрома по шкале Грина.

Статистическую обработку клинического материала проводили с помощью параметрического критерия (критерия Стьюдента) и непараметрического критерия согласия (χ^2). Разницу значений принимали статистически значимой при $p<0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных Statistica 6.0.

Результаты исследования

У женщин I группы констатированы оба типа ожирения — абдоминальный и глютеофеморальный, но с увеличением ИМТ доля женщин с абдоминальным ожирением увеличивалась, приближаясь к 100% в группе с III степенью ожирения (табл. 1).

Изучение «социального портрета» женщин с ожирением показало, что избыток массы тела и I–III степень ожирения значительно чаще выявлялись у пациенток со средним и средним специальным образованием: 81,0±7,0% (IA), 73,3±8,1% (IB), 75,0±7,9% (IC), 68,8±12,0% (ID) в отличие от женщин с высшим образованием. В I группе преобладали неработающие пенсионеры или рабочие: 87,1±6,0%, 78,6±7,5%, 87,5±5,8%, 85,6±9,1%, а во II группе — служащие, которые продолжали работать: 56,7±9,0% ($p<0,001$; $p<0,01$; $p<0,001$; $p<0,001$ при сравнении групп IA, IB, IC, ID

со II группой соответственно), что свидетельствует о благотворном влиянии социальной активности женщин в переходном и раннем постменопаузальном возрасте. Семейный статус обследованных в целом не отличался, хотя отмечена тенденция к увеличению ИМТ в группах замужних неработающих женщин: 79,0±7,3% (IA); 76,2±7,8% (IB); 75,0±7,7% (IC); 85,7±9,0% (ID). В контрольной, II группе также большая часть (63,3±8,8%) пациенток находились в зарегистрированном браке. Оценка образа жизни по данным анкеты выявила, что половина женщин в основной, I группе осознавали наличие таких факторов, как недостаточная физическая активность, избыточное потребление пищи и наличие экстернального типа пищевого поведения — повышенная реакция на внешние стимулы к принятию пищи, такие как накрытый стол, реклама пищевых продуктов (табл. 2).

Во II группе малоподвижный образ жизни отмечала каждая пятая, а избыточное потребление пищи — каждая четвертая женщина, что может свидетельствовать о более критичном отношении к образу жизни у пациенток, поддерживающих нормальную массу тела.

Увеличение ИМТ у женщин I группы происходило, как правило, после 36 лет (72,0% обследованных), что соответствовало началу позднего репродуктивного периода, а во II группе регистрировалась тенденция к увеличению ИМТ, не выходившему за норму после возраста 41,6 года (20%). Прибавка веса после родов в группах не различалась (12,2 и 13,0% соответственно), что отражало возникновение ИР, вызываемой беременностью, которая у части женщин (II группа) в дальнейшем компенсировалась. У женщин I группы (85,0%) наиболее часто прибавка массы тела происходила в периоде менопаузального перехода. В контрольной группе только у 33,0% пациенток выявлено незначительное увеличение веса в пределах нормальных значений (p<0,001). Возраст менопаузы достоверно не различался, составив 49,4±0,9 (IA), 49,3±1,0 (IB), 48,7±1,5 (IC), 50,0±1,1 (ID) и 48,8±0,8 (II) года, что противоречит некоторым представлениям о более позднем наступлении менопаузы у женщин с ожирением.

При осмотре женщин I группы нередко регистрировались гиперпигментация кожных складок и черный акантоз: у 9,7±5,3% (IA), 23,8±7,8% (IB), 25,0±7,7 (IC), 42,8±12,8% (ID), с достоверной разницей наиболее часто выявлявшиеся при II и III степени ожирения по сравнению со здоровыми пациентками (6,7±4,5%, p<0,05; p<0,01), что отражает увеличивающуюся частоту ИР. Существенное повышение систолического давления отмечалось у женщин с избытком массы тела, а стабильный подъем диастолического давления — у пациенток с ожирением (табл. 3).

Таблица 1. Характеристика типов распределения жировой ткани в зависимости от ИМТ

Table 1. Characteristics of the distribution of adipose tissue types depending on BMI

Индекс массы тела Body mass index	Абдоминальный тип Abdominal type	Глютеофеморальный тип Gluteofemoral type
Избыточная масса тела Overweight	76,2±7,6%	23,8±7,6%*
Ожирение I степени Obesity I	85,8±6,4%	14,2±6,4%*
Ожирение II степени Obesity II	87,5±5,8%	12,5±5,8%*
Ожирение III степени Obesity III	100,0%	—

Примечание. *Степень достоверности разности показателей при сравнении между группами: * p<0,001.*

Note. *Level of significance of difference between compared parameters among groups: * p<0.001.*

Таблица 2. Характеристика образа жизни женщин с различной массой тела

Table 2. Characteristics of lifestyle of women with different body weight

Характеристика образа жизни Characteristics of lifestyle	Группа I *Group I* (n=109)	Группа II Group I (n=30)	p
Малоподвижный образ жизни Sedentary lifestyle	54,0±4,7	21,7±7,5	<0,001
Избыточное потребление пищи Excessive food consumption	56,0±4,8	25,0±7,9	<0,001

Распространенность соматической патологии в группе с ожирением, как и следовало ожидать, была значительно выше, чем в группе здоровых пациенток (табл. 4).

Обращает на себя внимание высокая частота сочетания ожирения с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а именно желчнокаменной болезнью, хроническим панкреатитом, хроническим гастритом и колитом, что, возможно, отражает, с одной стороны, наличие расстройств нервно-гуморальной регуляции пищеварительной системы у женщин с ожирением, с другой — может свидетельствовать о роли нарушений кишечного микробиоценоза в генезе ожирения. Заболевания ЖКТ (хронический гастрит и колит) при высокой (II–III) степени ожирения выявляются

Таблица 3. Уровни артериального давления у женщин с различной массой тела

Table 3. Levels of blood pressure in women with different body weight

Артериальное давление Blood Pressure	Группа IA. Избыточная масса тела Group IA. Overweight (n=31)	Группа IB. Ожирение I степени Group IB. Obesity IB (n=30)	Группа IC. Ожирение II степени Group IC. Obesity II (n=32)	Группа ID. Ожирение III степени Group ID. Obesity III (n=16)	Группа II Group II (n=30)
Систолическое, мм рт. ст. Systolic, mm Hg	127,0±3,7*	137,0±3,0*	138,5±5,2*	141,6±5,9*	113,0±2,9
Диастолическое, мм рт. ст. Diastolic, mm Hg	80,7±2,8	82,5±2,5*	82,5±3,3*	89,0±3,6*	69,0±2,2

Примечание. *Степень достоверности разности показателей при сравнении с контрольной группой II: *p<0,01.*

Note. *Level of significance of difference between compared to the control group II: * p<0.01.*

Таблица 4. Соматическая патология у женщин с различной массой тела
Table 4. Somatic pathology in women with different body weight

Нозологические формы Disease entity	**Группы IB, IC, ID (с ожирением), %** Groups IB, IC, ID (with obesity), % **(n=78)**	**Группа IA (с избытком массы тела), %** Group IA (with overweight), % **(n=31)**	**Группа II, %** Group II, % **(n=30)**
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	36,0±5,4**	16,1±6,6#	13,3±6,2
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	22,0±4,7**	13,0±6,0	3,3±3,2
Хроническая венозная недостаточность Chronic venous insufficiency	10,0±3,4	9,7±5,3	3,3±3,2
Сахарный диабет 2 типа Diabetes mellitus type 2	16,0±4,2	6,5±4,4	—
Желчнокаменная болезнь Cholelithiasis	42,0±5,6**	22,6±7,5#	16,6±6,8
Хронический гастрит Chronic gastritis	62,4±5,5**	16,1±6,6##	20,0±7,3
Хронический колит Chronic colitis	18,3±4,4**	9,7±5,3	3,3±3,2
Язвенная болезнь Peptic ulcer	6,0±2,7	6,5±4,4	6,7±4,5
Хронический панкреатит Chronic pancreatitis	28,4±5,1*	19,4±7,2	13,3±6,2
Артриты Arthritis	10,0±3,4	6,5±4,4	3,3±3,2
Заболевания щитовидной железы Thyroid diseases	10,0±3,4	6,5±4,4	6,7±4,5
Бронхиальная астма Bronchial asthma	6,4±2,7	6,5±4,4	3,3±3,2

Примечание. *Степень достоверности разности сравниваемых показателей между группами IB, IC, ID и II: * p<0,05; ** p<0,01; между группами IB, IC, ID и IA: # p<0,05; между группами IB, IC, ID и IA: ## p<0,001.*

Note. *Level of significance of difference between compared parameters among groups IB, IC, ID and II: * p<0.05; ** p<0.01; among groups IB, IC, ID and IA: # p<0.05; among groups IB, IC, ID и IA: ## p<0.001.*

в 100%. Прослеживается отчетливая тенденция к возникновению артритов (не достигающая степени достоверности) у женщин с ожирением, что обусловлено механической нагрузкой на суставы, трофическими расстройствами, нарушением кровоснабжения, а также продукцией и кумуляцией в жировой ткани провоспалительных цитокинов, воздействующих на хрящевую, костную ткань и на сосудистую стенку. Распространенность экстрагенитальной патологии — артериальной гипертензии, желчнокаменной болезни, хронического гастрита была достоверно ниже в группе с избытком массы тела по сравнению с группой женщин, страдавших ожирением, что обусловлено минимальной выраженностью изменений показателей липидного и углеводного обмена при избытке массы тела. Патология сердечно-сосудистой системы была облигатной для III степени ожирения, а при II степени диагностировалась в 50% случаев. Хроническая венозная недостаточность постепенно возрастает с увеличением степени ожирения (с 9,7% при избытке массы тела и ожирении I степени до 12,5 и 28,5% при II и III степени соответственно).

Результаты биохимических исследований свидетельствовали о достоверных изменениях показателей при формировании ожирения (табл. 5).

Как видно из табл. 5, со степенью ожирения коррелируют показатели ТГ, ЛПВП, АСТ, чего нельзя сказать про уровень холестерина, который был максимальным при I степени ожирения. Такие изменения, как повышение концентрации АЛТ (в пределах нормативных значений) и фибриногена, были характерны только для морбидного ожирения. Все показатели углеводного обмена по мере нарастания ИМТ увеличиваются. Наиболее чувствительным среди них следует считать уровень инсулина, который уже при избыточной массе тела достоверно увеличивался по сравнению с данными здоровых пациенток, оставаясь в пределах референсных значений. Частота метаболического синдрома, согласно параметрам IDF (International Diabetes Federation), возрастала от 28,5% при избыточной массе тела до 71,4, 62,5 и 72,0% в группах IB, IC и ID соответственно (p<0,001; p<0,01).

Анализ гинекологических заболеваний показал, что у женщин с ИМТ>25 кг/м^2 по сравнению с пациентками с нормальной массой тела достоверно чаще регистрировались миома матки (38,5±4,7% (I); 16,7±6,8% (II); p<0,01), аденомиоз (30,8±4,4% (I); 13,3±6,2% (II); p<0,05), а также пролапс тазовых органов (19,3±3,8% (I); 6,7±4,6% (II); p<0,05). Состояние микробиоценоза влагалища у женщин с различной массой тела вопреки ожиданиям не различалось и характеризовалось высокой частотой его нарушения в виде аэробного вагинита (43,6±4,7% (I); 43,8±9,1% (II)), вульвовагинального кандидоза (25,6±4,2% (I); 25,0±7,9% (II)),

Таблица 5. Данные биохимического анализа крови и углеводного обмена у женщин с различной массой тела
Table 5. Biochemical blood test data and carbohydrate metabolism parameters in woman with different body weight

Показатель Parameter	**Группа II (контрольная)** Group II (normal body weight) **(n=30)**	**Группа IA. Избыточная масса тела** Group IA. Overweight **(n=31)**	**Группа IB. Ожирение I степени** Group IB. Obesity I **(n=30)**	**Группа IC. Ожирение II степени** Group IC Obesity II **(n=32)**	**Группа ID. Ожирение III степени** Group ID Obesity III **(n=16)**
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l (N=3,0–6,0)	4,9±0,2	5,4±0,2	6,5±0,3***	5,4±0,4	5,2±0,2
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l (N≤1,7)	0,98±0,04	1,47±0,25	1,98±0,21***	1,84±0,23***	2,1±0,10***
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l (N≤3,5)	2,86±0,24	3,10±0,15	3,38±0,09	3,68±0,10**	3,73±0,10**
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l (N≥1,0)	1,74±0,10	2,01±0,18	2,23±0,22*	1,34±0,12*	1,24±0,14**
АСТ, Ед/л (N до 40 Ед/л) AST, U/l (N up to 40 U/l)	18,9±1,6	25,5±2,7*	26,5±2,3**	29,1±2,7**	31,5±3,1***
АЛТ, Ед/л (N до 37 Ед/л) ALT, U/l (N up to 37 U/l)	21,4±1,7	24,3±1,3	25,1±1,4	29,6±3,1	29,2±3,4*
Мочевина, ммоль/л (N 1,7–8,3 ммоль/л) Urea, mmol/l (N 1.7–8.3 mmol/l)	4,3±0,23	4,4±0,28	5,8±0,64*	5,6±0,42*	5,1±0,31
Фибриноген, г/л (N 2,0–4,0 г/л) Fibrinogen, g/l (N 2.0–4.0 g/l)	3,2±0,2	3,3±0,2	3,6±0,2	4,3±0,1***	4,4±0,1***
Глюкоза, ммоль/л (N 3,3–6,1 ммоль/л) Glucose, (N 3,3–6,1 mmol/l)	4,9±0,13	5,2±0,15	5,3±0,23	6,0±0,62	6,3±0,55*
Инсулин, мк ЕД/мл (N 6–27 мк ЕД/мл) Insulin, U/ml (N 6–27 μU/l)	4,5±0,59	8,2±1,01**	8,1±0,8***	11,2±1,3***	13,0±1,6***
Гликированный гемоглобин (HbA1c, % – N 4,0–6,0%) Glycated hemoglobin (HbA1c, % – N 4.0–6.0%)	5,3±0,14	5,7±0,1	5,8±0,1**	5,9±0,25*	5,9±0,21**
Индекс Caro (N>0,33) Caro index (N>0.33)	0,74±0,10	0,82±0,20	0,59±0,04*	0,5±0,04**	0,44±0,05***
Индекс HOMA-IR (N<2,7) HOMA-IR index (N<2.7)	1,14±0,28	2,10±0,56	2,54±0,36**	2,80±0,36***	2,7±0,32***

Примечание. *Степень достоверности разности сравниваемых показателей между группами с избытком массы тела, ожирением и нормальной массой тела: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.*

Note. *Level of of difference between compared parameters in reference to control group: * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.*

бактериального вагиноза (12,8±3,2% (I); 6,2±4,4% (II)). Нормоценоз был зарегистрирован только у каждой пятой (18,0±3,7% (I); 25,0±7,9% (II)), что отражало влияние эстрогенного дефицита, характерного для этого периода жизни женщин.

Те или иные признаки климактерического синдрома по шкале Грина выявлялись у женщин обеих групп в 100% случаев. Однако при избыточной массе тела и ожирении степень проявления климактерических расстройств была выше. Тяжелое течение климактерия (по шкале Грина) зарегистрировано у женщин с III, II, I степенью ожирения — 25,8±3,1, 24,1±3,0, 18,2±1,5 балла соответственно, тогда как при нормальной массе тела оно встречалось гораздо реже — 13,5±1,2 балла (p<0,001; p<0,05).

Проявления климактерических расстройств у женщин с повышенным ИМТ имело свои особенности (табл. 6).

Как видно по данным табл. 6, у женщин с высоким ИМТ и ожирением чаще регистрировались цефалгия, диссомния, мышечно-суставные боли, сексуальная дисфункция и психоэмоциональные расстройства в виде возбудимости.

Анализ климактерических симптомов в зависимости от степени ожирения показал, что у женщин с ожирением II–III степени (IC, ID) достоверно чаще, чем в других группах (IA, IB) встречались сердцебиение и тахикардия (82,0±6,8%; 84,0±9,4% в группах IA, IB и IC, ID соответственно; p<0,001), возбудимость (82,0±6,8%; 98,0±3,6% в группах IA, IB и IC, ID соответственно; p<0,001), головокружение (56,3±8,8%; 81,0±10,1% в группах IA, IB и IC,

Таблица 6. Распространенность климактерических симптомов у женщин с различной массой тела по шкале Грина

Table 6. Climacteric symptoms incidence in women with different body weight using Greene Scale

Симптомы Symptoms	Группа I Group I (n=109)	Группа II Group II (n=30)
Сердцебиение и тахикардия Palpitation and tachycardia	40,0±4,7	35,0±8,7
Чувство напряжения, нервозность Stressing, nervousness	62,5±4,6	50,0±9,1
Нарушение сна Sleep disorders	67,5±4,5*	45,0±9,1
Возбудимость Irritability	72,5±4,3*	50,0±9,1
Панические атаки Panic attacks	20,0±3,8	17,5±6,9
Нарушение концентрации Concentration disorders	30,0±4,4	27,5±8,1
Усталость Fatigue	85,0±3,4	80,0±7,3
Потеря интереса ко многим вещам Loss of interest to many things	55,0±4,8*	35,0±8,7
Депрессия Depression	27,5±4,3	25±7,9
Плаксивость Tearfulness	45,0±4,8	40,0±8,9
Раздражительность Soreness	57,5±4,7	60,0±8,9
Головокружение, обмороки Dizziness, syncope	37,5±4,6	20,0±7,3
Напряжение и сдавление в голове и теле Tension and pressure in head and body	35,0±4,6	25,0±7,9
Чувство онемения и дрожь в теле Numbness and tremor in body	37,5±4,6	25,0±7,9
Головные боли Headache	95,0±2,1***	55,0±9,1
Мышечные и суставные боли Muscle and joint pains	62,5±4,6**	35,0±8,7
Слабость в конечностях Weakness in extremities	37,5±4,6	25,0±7,9
Затрудненное дыхание Breathlessness	20,0±3,8	15,0±6,5
Приливы Flashes	40,0±4,7	35,0±8,7
Ночная потливость Night sweating	47,0±4,8	40,0±8,9
Потеря интереса к сексу Loss of sexual interest	52,5±4,9**	25,0±7,9

Примечание. *Степень достоверности разности сравниваемых показателей между группами с избыточной массой тела, ожирением и нормальной массой тела: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.*

Note. *Level of significance of difference between compared parameters among groups with overweight, obesity and normal body weight: * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.*

ID соответственно; p<0,001), мышечные и суставные боли (94,0±4,2%; 84,0±9,4% в группах IA, IB и IC, ID соответственно; p<0,01), приливы (64,0±8,5%; 68,8±11,9% в группах IA, IB и IC, ID соответственно; p<0,05), сексуальные дисфункции (64,0±8,5%; 84,0±9,4% в группах IA, IB и IC, ID соответственно; p<0,001).

Климактерический синдром при глютеофеморальном ожирении протекает менее тяжело, чем при абдоминальном, — в среднем 10,33±1,2 балла и 18,14±1,8 балла по шкале Грина соответственно (p<0,001).

Важной частью исследования был анализ медицинской помощи, оказываемой женщинам в периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузе. При наличии показаний к менопаузальной гормональной терапии ее получали лишь 6,7% женщин I группы и 4,0% — II группы. Альтернативное лечение симптомов климактерического синдрома имело место у 13,3 и 12,0% пациенток соответственно. В группах с ожирением II и III степени лечение климактерического синдрома полностью отсутствовало, несмотря на то что эти пациентки многократно обращались к врачам различного профиля. Терапевтами назначалась гипотензивная терапия, эндокринологами — метформин, причем только при наличии сахарного диабета 2 типа, при этом медикаментозное лечение ожирения отсутствовало вовсе. Ни в одном случае не проводилось лечения хронической венозной недостаточности, отсутствовали рекомендации по использованию компрессионного трикотажа. Несмотря на высокую частоту заболеваний ЖКТ, только в единичных случаях были даны рекомендации по устранению симптомов диспепсии и проведена холецистэктомия. Важно отметить, что при обращении этих пациенток за помощью и достаточно обширном лабораторно-инструментальном исследовании, которое они проходили, им не проводилась патогенетическая терапия и отсутствовал системный подход в формировании лечебно-оздоровительных программ.

Заключение

В периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузе избыточная масса тела и ожирение регистрируются более чем у половины женщин (у 65%, по данным литературы, у 78,4%, по данным нашего исследования). Наиболее часто ожирение высокой степени в этом периоде жизни регистрируется у неработающих, социально неактивных женщин. У этого возрастного контингента преобладает висцеральный тип ожирения, характеризующийся высокой коморбидностью, а именно сочетанием с артериальной гипертензией (36,0%), ишемической болезнью сердца (22,0%), хронической венозной недостаточностью (10,0%), сахарным диабетом 2 типа (16,0%), заболеваниями щитовидной железы (10,0%), артритами (10,0), заболеваниями ЖКТ: желчнокаменной болезнью (42,0%), хроническим гастритом (62,4%), хроническим колитом (18,3%), язвенной болезнью (6,0%) и хроническим панкреатитом (28,4%). При высокой (II, III) степени ожирения достоверно чаще встречается и гинекологическая патология, характеризующаяся усилением пролиферативных процессов в репродуктивной системе (миома матки, аденомиоз, а также пролапс тазовых органов).

Климактерический синдром у женщин с ожирением также имеет свои особенности. Спектр клинических симптомов у женщин с избыточной массой тела, ожирением и нормальной массой тела различается, у первых

и вторых преобладают головные боли (у 95,0%), возбудимость (у 72,5%), нарушение сна (у 67,5%), мышечные и суставные боли (у 62,5%), сексуальная дисфункция (у 52,5%). Климактерический синдром у пациенток со II и III степенью ожирения протекает в более тяжелой форме, особенно при абдоминальном типе ожирения, и чаще манифестирует такими климактерическими симптомами, как сердцебиение и тахикардия, возбудимость, головокружение, мышечные и суставные боли, приливы, сексуальная дисфункция. При наличии большого количества жалоб, частом обращении к врачам, готовности проводить обследование женщины, имеющие сочетанную экстрагенитальную патологию, в подавляющем большинстве случаев не получают патогенетического лечения. В ведении таких пациенток отсутствует системный подход, не формируется единый клинический диагноз и, как следствие, назначается эпизодическая терапия по устранению тех или иных симптомов. При наличии показаний к менопаузальной гормональной терапии женщины получают ее крайне редко — в 6–7% случаев. Анализ лечебных рекомендаций свидетельствует о недостаточных знаниях врачей в области гинекологической эндокринологии, отсутствии междисциплинарного взаимодействия.

Литература

1. Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин. Ожирение и метаболизм. 2017;14(1):3–8.
2. Николенко Л.А., Алехин Д.И., Николенко Е.С. Постменопауза, метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2015;(3):117–121.
3. Мычка В.Б., Толстов С.Н., Салов И.А. Особенности формирования метаболического синдрома у женщин в разные фазы климактерического периода. Российский кардиологический журнал. 2015;4(120):73–78.
4. Насонова В.А., Мендель О.И., Денисов Л.Н. и др. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи. Профилактическая медицина. 2011;(1):29–37.
5. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. Вестник ВолгГМУ. 2017;1(61):134–139.
6. Жуковская И.Г., Ширева Ю.В., Сандакова Е.А. Причинно-следственные взаимосвязи хронических воспалительных заболеваний гениталий у женщин с сопутствующей патологией. Уральский медицинский журнал. 2010;3(68):70–73.
7. Красникова Н.В., Шеметова Г.Н. Коморбидная патология у женщин в климактерическом периоде. Проблемы женского здоровья. 2012;8(2):31–35.
8. Нейфельд И.В., Бобылева И.В., Скупова И.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у постменопаузальных женщин в зависимости от индекса массы тела. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2012;2(12):1001–1003.
9. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). СПб.; 2017.
10. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В. и др. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;(4):851–856.
11. Христич Т.Н. Хронический панкреатит и ожирение: механизмы развития и их практическое значение. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017;(2):34–41.

References

1. Gorbatenko N.V., Bezhenar V.F., Fichmann M.B. Obesity and reproductive health of women. Ozhireniye i metabolizm. 2017;14(1):3–8 (in Russ.).
2. Nikolenko L.A., Alekhin D.I., Nikolenko E.S. Postmenopause, metabolic syndrome and coronary heart disease (a review). Problemy reproduktsii. 2015;(3):117–121 (in Russ.).
3. Mychka V.B., Tolstov S.N., Salov I.A. Specifics of metabolic syndrome pathophysiology in women at different phases of climacteric period. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2015;4(120):73–78 (in Russ.).
4. Nasonova V.A., Mendel O.I., Denisov L.N. et al. Osteoarthrosis and obesity: clinical and pathogenetic associations. Profilakticheskaya meditsina. 2011;(1):29–37 (in Russ.).
5. Negoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S. National Clinical Recommendations for obesity: concept and prospects. Vestnik VolgGMU. 2017;1(61):134–139 (in Russ.).
6. Zhukovskaya I.G., Shireva Y.V., Sandakova E.A. Some aspects of risk factors of formation and casual relationships between chronic inflammatory genital diseases and concurrent pathology. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2010;3(68):70–73 (in Russ.).
7. Krasnikova N.V., Shemetova G.N. Comorbid pathology in women of climacteric period. Problemy zhenskogo zdorov'ya. 2012;8(2):31–35 (in Russ.).
8. Neyfeld I.V., Bobyleva I.V., Skupova I.N. Risk factors for cardiovascular disease in postmenopausal women, depending on body mass index. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2012;2(12):1001–1003 (in Russ.).
9. Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and conditions associated with it (National clinical recommendations). SPb.; 2017 (in Russ.).
10. Anisimova E.V., Kozlova I.V., Volkov S.V. et al. Pathology of digestive organs at adiposity (review). Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2011;(4):851–856 (in Russ.).
11. Hristich T.N. Chronic pancreatitis and obesity: mechanismus of development and the ir prognostic value. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2017;(2):34–41 (in Russ.).

Сведения об авторах:
[1]Сандакова Елена Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС;
[2]Жуковская Инна Геннадиевна — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии.
[1]ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.
[2]ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. 426034, Россия, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.
Контактная информация: *Жуковская Инна Геннадиевна, e-mail: zhoukovskaya@mail.ru.*

Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *25.10.2018.*

About the authors:
[1]Elena A. Sandakova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining;
[2]Inna G. Zhukovskaya — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology.
[1]Academician E.A. Wagner Perm State Medical University. 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation.
[2]Izhevsk State Medical Academy. 281, Kommunarov str., Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russian Federation.
Contact information: *Inna G. Zhukovskaya, e-mail: zhoukovskaya@mail.ru.*

Financial Disclosure: *no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received**: *25.10.2018.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-23-27

Особенности иммунного статуса у пациенток с гормональными нарушениями и недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани

И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, А.А. Чикишева, В.О. Маликова

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

РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия активно публикуются работы, посвященные дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Высокая частота встречаемости, полиорганность поражения и нередко неблагоприятный исход данной патологии делают ее важной медико-социальной проблемой.

В различных органах и тканях наблюдаются структурно-функциональные изменения, вызванные прогредиентным течением ДСТ, которые сопровождаются нарушением иммунитета, формированием недостаточности клеточного, фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы.

Цель исследования: *выявление влияния энзимотерапии на изменения в иммунном статусе, встречающиеся у пациенток репродуктивного возраста с недифференцированными формами ДСТ.*

Материал и методы: *в исследование включены 212 пациенток репродуктивного возраста с клиническими проявлениями гиперандрогении и бесплодием. В I группу вошли 84 (39,6%) пациентки с признаками ДСТ, во II группу — 128 (60,4%) пациенток без признаков ДСТ. Обе группы, в свою очередь, были разделены на когорты в зависимости от наличия гормональных нарушений. Определяли показатели: IgA, IgG, IgM, IgE, циркулирующие иммунные комплексы, С3- и С4-компоненты комплемента (С3С, С4С). В качестве системной энзимотерапии пациенткам обеих групп был назначен препарат Вобэнзим по 5 драже 3 р./сут в течение 1 мес., далее по 3 драже 3 р./сут еще 2 мес.*

Результаты исследования: *встречаемость гиперандрогении различного генеза у пациенток с патологией соединительной ткани и без таковой практически одинакова. У пациенток с патологией соединительной ткани частота встречаемости пролапса гениталий выше, чем у больных с нормальным метаболизмом коллагена. Выявлено, что содержание IgE у женщин с патологией соединительной ткани почти в 1,5 раза больше, чем у пациенток без ДСТ, причем изменения у пациенток с гормональными нарушениями более выраженные.*

Заключение: *пациенткам репродуктивного возраста с ДСТ необходимо назначение метаболической терапии, направленной на нормализацию процессов коллагенообразования, в сочетании с системной энзимотерапией, т. к. у них наблюдается повышенный распад коллагена, возможны изменения некоторых показателей иммунного статуса, характерные для патологии соединительной ткани.*

Ключевые слова: *иммунный статус, дисплазия соединительной ткани, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, системная энзимотерапия.*

Для цитирования: *Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Чикишева А.А., Маликова В.О. Особенности иммунного статуса у пациенток с гормональными нарушениями и недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):23–27.*

Immune status characteristics in patients with hormonal disorders and undifferentiated connective tissue dysplasia

I.Yu. Ilina, Yu.E. Dobrokhotova, A.A. Chikisheva, V.O. Malikova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In recent decades, many papers on connective tissue dysplasia (CTD) were published. High occurrence, multiple organ lesion, and unfavorable (quite often) outcomes of this disorder account for its medical social importance.

Structural and functional alterations resulted from CTD progression occur in various organs and tissues. They are accompanied by immune disorders, cellular, phagocytic, and humoral immune response deficiency.

Aim: *to assess the effect of enzyme therapy on immune alterations in reproductive age women with undifferentiated connective tissue dysplasia.*

Patients and Methods: *212 women of reproductive age with clinical manifestations of hyperandrogenism and infertility were enrolled in the study. Group I included 84 women with CTD signs (39.6%), group II included 128 women without CTD (60.4%). Both groups were subdivided into the subgroups depending on the hormonal abnormalities. IgA, IgG, IgM, IgE, circulating immune complexes, and C3 and C4 complement proteins were measured. Both groups received systemic treatment, Wobenzym (5 tablets 3 times a day for a month, then 3 tablets 3 times a day for 2 months).*

Results: *the occurence of hyperandrogenism of various nature in women with and without CTD is almost similar. In women with CTD the occurence of genital prolapse is higher than in women with normal collagen metabolism. IgE levels in women with CTD are 1.5-times higher than in women without CTD. Moreover, these abnormalities were more severe in women with hormonal imbalance.*
Conclusion: *women of reproductive age with CTD require metabolic therapy to normalize collagen synthesis in combination with systemic enzyme therapy since they are characterized by increased collagen breakdown. Some changes in immune parameters typical for connective tissue disorders may be revealed.*
Keywords: *immune status, connective tissue dysplasia, immunoglobulins, circulating immune complexes, systemic enzyme therapy.*
For citation: *Ilina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Chikisheva A.A., Malikova V.O. Immune status characteristics in patients with hormonal disorders and undifferentiated connective tissue dysplasia. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):23–27.*

В последние десятилетия активно публикуются работы, посвященные дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Высокая частота встречаемости, прогредиентный характер течения, полиорганность поражения и нередко неблагоприятный исход данной патологии делают ее важной медико-социальной проблемой [1, 2].

ДСТ — это любое наследственно обусловленное снижение прочности соединительной ткани вследствие аномалии ее строения [3–6]. ДСТ также может возникать в результате неблагоприятных внешних воздействий на течение беременности или раннее эмбриональное развитие ребенка [2, 3].

Выделяют дифференцированные формы ДСТ — с четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования, хорошо изученными генными и биохимическими дефектами и недифференцированные, которые диагностируются в тех случаях, когда набор фенотипических признаков не укладывается ни в одно из известных наследственных заболеваний [3–5, 7].

Распространенность ДСТ среди населения значительно выше, чем можно было бы предположить, малые недифференцированные формы составляют 68,8%. Но, несмотря на высокую распространенность ДСТ среди населения, распознаваемость ее не превышает 2,4% [4, 7–9].

В различных органах и тканях наблюдаются структурно-функциональные изменения, вызванные прогрессирующим течением ДСТ, которые сопровождаются нарушением иммунитета, формированием недостаточности клеточного, фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы [3, 5, 9].

Диспластикозависимые иммунные дефекты усугубляются расстройствами гемодинамики [5, 10–12]. Иммунодефицит способствует развитию различных по патогенезу и клиническим проявлениям ассоциированных иммунопатологических состояний.

Имеется ограниченное число работ, в которых представлены результаты лабораторных исследований иммунной системы. Например, у больных миопией, являющейся типичным проявлением ДСТ, выявлены отчетливое снижение численности Т-, В-лимфоцитов, гипергаммаглобулинемия G и нарушение фагоцитарной активности гранулоцитов [2, 5, 13]. При исследовании иммунного статуса пациентов со скелетной дисплазией обнаружено снижение содержания сывороточного иммуноглобулина А (IgA), числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, увеличение уровня IgG, числа клеток, экспрессирующих HLA-DR-антигены. У пациентов с пролапсом митрального клапана выявлено наличие антифосфолипидных антител [2, 5, 12, 14]. Кроме того, у пациентов с любыми формами ДСТ отмечается отчетливая гиперпродукция IgE, которая достигает своего максимума при аутоиммунных заболеваниях, ассоциированных с патологией соединительной ткани. У всех пациентов отмечается снижение уровня IgA.

Состав лимфоидной ткани, определяемый содержанием ламинина и коллагена IV типа в В- и Т-зависимых зонах лимфоидной стромы, по-видимому, играет определенную роль в регуляции и поддержании не только архитектоники исследованных В- и Т-зависимых зон лимфоидной ткани, но и их функции [5, 11, 15–17].

Недостаточность фагоцитарной способности нейтрофильных гранулоцитов может быть обусловлена изменением поверхностной активности фагоцитируемого объекта. Известно, что особенно сильное стимулирующее действие на фагоцитоз оказывают различные сывороточные компоненты [5, 13, 17, 18].

Дефицит, прежде всего, С3- и С5-компонентов комплемента может приводить к нарушению процессов опсонизации, в результате чего возникают дефекты системы фагоцитоза [5].

У больных со всеми формами ДСТ отмечается клеточный иммунодефицит, проявляющийся достоверным снижением численности CD3+-лимфоцитов [12, 15, 18].

В литературе описаны результаты исследований, указывающие на изменения иммунного статуса у детей раннего возраста с бронхиальной астмой, у которых нарушено функционирование системы иммунитета: снижается уровень CD3+- и CD20-лимфоцитов, CD4+-хелперов, достоверно возрастают относительные значения CD8+- и CD16+-клеток. Наибольшие изменения отмечаются в содержании иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG, особенно IgE [19, 20]. Однако наиболее выраженная диспропорция между иммунорегуляторными клетками наблюдается у детей с бронхиальной астмой и ДСТ [20].

В доступной литературе имеются ограниченные сведения о влиянии медикаментов на иммунные показатели при ДСТ.

Целью исследования явилось выявление влияния энзимотерапии на изменения в иммунном статусе, встречающиеся у пациенток репродуктивного возраста с недифференцированными формами ДСТ.

Материал и методы

Были обследованы 212 пациенток репродуктивного возраста, обратившихся с жалобами на нарушения менструального цикла, бесплодие, косметические дефекты (угри на лице, гирсутизм). Возраст обследованных пациенток варьировал от 21 года до 44 лет (32,4±0,5).

Критериями включения в исследование являлись: репродуктивный возраст, клинические проявления гиперандрогении (ГА), бесплодие. Из исследования *исключались* пациентки с эндокринными заболеваниями в стадии декомпенсации, диффузными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит и др.), злокачественными новообразованиями различной локализации, острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза; тяжелыми соматическими патологиями.

В I группу включены 84 (39,6%) пациентки с признаками ДСТ, их средний возраст составил 35,6±0,7 года. Во II груп-

пу вошли 128 (60,4%) женщин без признаков ДСТ, их средний возраст составил 31,4±0,5 года.

Обе группы, в свою очередь, были разделены на когорты в зависимости от наличия гормональных нарушений. В I группе (с ДСТ) у 47 (55,95%) пациенток нарушения со стороны гормонального статуса отсутствовали, у 37 (44,05%) — выявлена ГА различного генеза.

Во II группе (без ДСТ) у 73 (57%) пациенток гормональные нарушения отсутствовали, у 55 (43%) — выявлена ГА различного генеза. Интересно отметить, что встречаемость ГА различного генеза у пациенток с патологией соединительной ткани и без таковой практически одинакова.

Пациенткам было проведено исследование гуморального иммунитета, т. к., по данным литературы, изменения клеточного иммунитета при различных проявлениях ДСТ неспецифичны.

Определяли следующие показатели: IgA, IgG, IgM, IgE, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), С3- и С4-компоненты комплемента (С3С, С4С).

Как было сказано выше, у пациенток с любыми формами ДСТ отмечается отчетливая гиперпродукция IgE, которая достигает своего максимума при аутоиммунных заболеваниях, ассоциированных с патологией соединительной ткани. В связи с этим при выявленных изменениях со стороны показателей IgE пациенткам с патологией соединительной ткани назначали системную энзимотерапию, направленную на профилактику дальнейшего увеличения продукции IgE.

В качестве системной энзимотерапии пациенткам обеих групп был назначен препарат **Вобэнзим** с оценкой его возможного влияния на показатели иммунного статуса. Вобэнзим назначался по 5 драже 3 р./сут в течение 1 мес., далее по 3 драже 3 р./сут еще на 2 мес. [21]. Вобэнзим представляет собой комбинацию натуральных энзимов растительного и животного происхождения, которые оказывают иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное действие. Вобэнзим ограничивает патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, положительно влияет на показатели иммунологической реактивности организма. Стимулирует и регулирует функциональную активность моноцитов-макрофагов, естественных киллеров, стимулирует противоопухолевый иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, фагоцитарную активность клеток. Вобэнзим снижает повышенные показатели иммунного статуса и не влияет на нормальные.

На фоне назначенной терапии был проведен контроль за показателями иммунного статуса через 1 и 3 мес.

Результаты исследования

Среди обследованных пациенток роды в анамнезе были у 52,4% (111) женщин. В I группе у пациенток с ДСТ роды были у 60,7% (51) женщин, 2 родов и более — у 38,1% (32). Во II группе у пациенток без патологии соединительной ткани роды были у 46,9% (60) женщин, из них 2 и более раз — у 28,9% (37).

Осложнения, связанные с родами (стремительные, затяжные, преждевременное излитие вод, разрывы промежности), в I группе наблюдались у 23,5% (12 из числа рожавших) пациенток, во II группе — у 8,3% (5 из числа рожавших).

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с патологией соединительной ткани частота встречаемости осложнений, связанных с родами, выше в несколько раз, чем у пациенток с нормальным метаболизмом коллагена, несмотря на то, что количество родов принципиально не отличается у пациенток обеих групп.

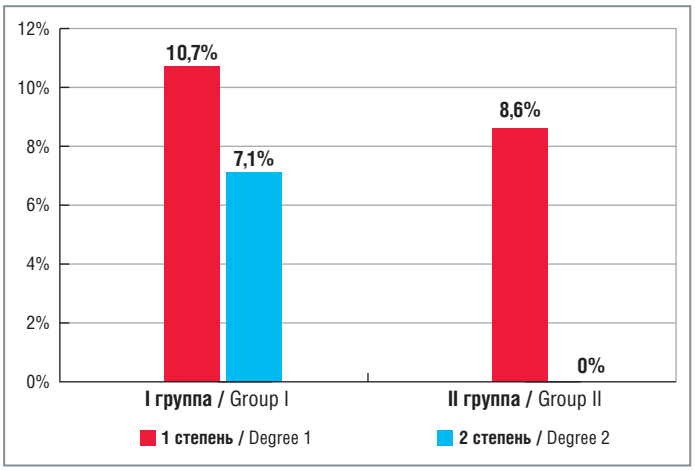


Рис. 1. Встречаемость пролапса гениталий различной степени выраженности у пациенток репродуктивного возраста

Fig. 1. The occurence of genital prolapse in women of reproductive age

При гинекологическом осмотре с целью оценки состояния промежности и мышц тазового дна пользовались классификацией POP-Q и получили следующие результаты.

В I группе среди пациенток репродуктивного возраста с ДСТ был выявлен генитальный пролапс (ГП) незначительной степени выраженности. Так, ГП 1 степени встречался у 10,7% (9) пациенток, 2 степени — у 7,1% (6), 3 и 4 степени выявлены не были. Данная степень выраженности ГП не имела клинических проявлений и не требовала оперативного вмешательства.

Во II группе у пациенток репродуктивного возраста без ДСТ ГП 1 степени наблюдался у 8,6% (11) пациенток, 2 и последующие степени ГП не выявлены (рис. 1). Показания к оперативному лечению также отсутствовали.

Как видно, у пациенток с патологией соединительной ткани частота встречаемости ГП выше, чем у пациенток с нормальным метаболизмом коллагена.

При исследовании иммунного статуса у женщин с ДСТ и без таковой были получены показатели, представленные в таблице 1.

При сравнительном анализе некоторых показателей иммунного статуса обращает на себя внимание тот факт, что уровни всех значений сопоставимы. Исключение составляет уровень IgE у женщин с патологией соединительной ткани, который почти в 1,5 раза выше, чем у пациенток без ДСТ, причем изменения у пациенток с гормональными нарушениями были более выраженными.

Результаты системной энзимотерапии препаратом Вобэнзим у пациенток с патологией соединительной ткани и выявленными изменениями со стороны показателей IgE оценивались через 1 и 3 мес. Результаты, полученные через год, практически не отличались от показателей, зарегистрированных через 3 мес. терапии. Уровни показателей иммунного статуса у больных с ДСТ и ГА различного генеза представлены в таблице 1.

В группе пациенток без признаков ДСТ были получены показатели, представленные в таблице 1. Принципиальных изменений изначально нормальных показателей на фоне системной энзимотерапии не обнаружено. Также в этой таблице представлены результаты обследования па-

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса, полученных до лечения и на фоне проведенной системной энзимотерапии у пациенток с ДСТ и без ДСТ при наличии или отсутствии гормональных изменений

Table 1. Comparative evaluation of immune parameters before and after systemic enzyme therapy in women with or without CTD and with or without hormonal abnormalities

Показатели Parameters	Пациентки с ДСТ Women with CTD						Пациентки без ДСТ Women without CTD					
	I группа без ГА Group I without HA			I группа с ГА Group I with HA			II группа без ГА Group II without HA			II группа с ГА Group II with HA		
	до лечения Before treatment	через 1 мес. 1 month	через 3 мес. 3 month	до лечения Before treatment	через 1 мес. 1 month	через 3 мес. 3 month	до лечения Before treatment	через 1 мес. 1 month	через 3 мес. 3 month	до лечения Before treatment	через 1 мес. 1 month	через 3 мес. 3 month
IgG, г/л IgG, g/L	14,44±0,38	14,3±0,5	13,8±0,9	14,17±0,52	14,8±1,2	15,1±0,9	13,72±0,39	13,6±0,4	13,2±0,5	12,7±0,39	13,2±1,3	13,4±1,1
IgM, г/л IgM, g/L	1,28±0,05	1,3±0,2	1,24±0,3	1,36±0,06	1,4±0,2	1,35±0,2	1,26±0,04	1,3±0,4	1,28±0,3	1,24±0,05	1,2±0,8	1,24±0,6
IgA, г/л IgA, g/L	2,57±0,15	2,6±0,3	2,5±0,3	2,89±0,14	2,7±0,2	2,82±0,3	2,63±0,12	2,6±0,35	2,56±0,7	2,45±0,11	2,4±0,6	2,45±0,4
IgE, МЕ/мл IgE, IU/mL	132,2±2,34*	128,6±6,7	122,5±7,2	162,4±9,8*	154,6±2,5	134,3±1,9**	93,7±3,7	91,6±6,6	96,7±7,2	84,9±4,6	82,5±3,2	80,53±3,1
ЦИК, опт. пл. CIC, optical density	144,8±3,8	140,8±4,2	138,0±4,5	136,5±4,23	152,6±3,2	150,9±1,5	136,5±4,23	134,6±3,6	131,4±4,1	150,4±4,8	147,8±2,8	143,6±3,4
C3C, мг/дл C3, mg/dL	148,1±2,79	145,2±3,6	152,3±2,7	153,4±3,35	148,6±2,7	150,5±2,1	162,0±1,59	160,2±3,2	156,8±2,7	151,6±2,34	148,6±2,8	153,2±3,1
C4C, мг/дл C4, mg/dL	28,66±0,87	25,6±2,6	29,6±1,9	29,8±0,5	32,1±1,5	31,7±1,7	32,7±0,5	31,5±2,3	34,2±1,9	28,4±0,8	30,1±1,9	27,4±2,1

Примечание. **p<0,05 при сравнении с показателями соответствующей группы пациенток без ДСТ; **p<0,05 при сравнении с исходными данными; ГА – гиперандрогения.*

Note. ** p<0.05 as compared with women without CTD; ** p<0.05 as compared with baseline; HA – hyperandrogenism.*

циенток без патологии соединительной ткани с гормональными изменениями.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что у пациенток репродуктивного возраста как с патологией соединительной ткани, так и без таковой на фоне гормональных нарушений, особенно при повышенном уровне 17-ОН-прогестерона, наблюдается повышенный распад коллагена, поэтому помимо терапии, направленной на коррекцию гормональных нарушений, необходимо проведение метаболической терапии.

Кроме того, пациенткам репродуктивного возраста с недифференцированными формами ДСТ, помимо метаболической терапии, направленной на нормализацию синтеза коллагена, рекомендуется назначение системной энзимотерапии в связи с тем, что у них возможны изменения некоторых показателей иммунного статуса, характерные для патологии соединительной ткани. Терапия препаратом Вобэнзим, обладающим иммуномодулирующим действием, удобна и комфортна для пациенток, поскольку не требует обязательного регулярного контроля показателей иммунного статуса, т. к. препарат снижает повышенные показатели иммунного статуса и не влияет на нормальные.

Литература

1. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. СПб.: Невский диалект; 2000.
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2009.
3. Ильина И.Ю. Особенности диагностики, лечения, ведения гинекологических заболеваний у больных с дисплазией соединительной ткани. Автореф. дис. … д-ра. мед. наук. М.; 2013.
4. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Типография БЛАНКОМ; 2007.
5. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь; 2005.
6. Vanderberg P. Molecular basis of heritable connective tissue disease. Biochem. Med. Metab. Biol. 1993;4(1):234–254.
7. Смольнова Т.Ю. Патогенетическое обоснование выбора метода хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1999.
8. Ulmsten U., Falconer C., Johnson P. et al. A multicenter study of Tension-Free Vaginal Tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. Int Urogynecol J. 1998;9:210.
9. Кудинова Е.Г. Репродуктивное здоровье женщин с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани. Автореф. дис. … д-ра мед. наук. Барнаул; 2015.
10. Коненков В.И. Медицинская и экологическая иммуногенетика. Новосибирск; 1999.
11. Константинов Н.А. Иммунные комплексы и повреждение тканей. М.: Медицина; 1996.
12. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С., Юмина С.В. Возможные нарушения иммунного статуса у женщин с дисплазией соединительной ткани. Иммунология. Медицина. 2009;1:57–59.
13. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулова А.В. Иммунология и аллергология. М.: Практическая медицина; 2006.
14. Cheng T.O. Antiphospholipid antibodies in mitral valve prolapsed. Cardiology. 1992; 80(1):1–6.
15. Купер М.Д., Лаутон А.Р. Недостаточность иммунной системы. Внутренние болезни. Под ред. Браунвальда Ю.М. М.: Медицина. 1996;7:338–353.
16. Козлов И.Г. Коллаген как фактор функционального микроокружения клеток иммунной системы. Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М.; 1996.
17. Лозовой В.П., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Гельфгам Е.Л. Иммуногенетический подход к типологии иммунного статуса здорового и больного человека. Клиническая иммунология и иммуногенетика. Новосибирск; 1988.
18. Серов В.В. Иммунопатология. Общая патология человека. М., 1990;2:74–148.
19. Шибельгут Н.М. Клинико-биохимические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у беременных с варикозной болезнью вен малого таза. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010;6(1):56–60.
20. Файзиев А.Н. Иммунологический статус детей раннего возраста с бронхиальной астмой при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Молодой ученый. 2017;16:92–94.
21. Мазуров В.И., Лила А.М., Столов С.В., Кнорринг Г.Ю. Иммунологические аспекты применения системной энзимотерапии при некоторых заболеваниях внутренних органов. Доктор.Ру. Энзимотерапия. 2007.

References

1. Kadurina T.I. Hereditary collagenopathies: clinic, diagnosis, treatment, clinical examination. SPb.: Nevsky dialect; 2000 (in Russ.).
2. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. SPb.: ELBI-SPb; 2009 (in Russ.).
3. Ilina I.Yu. Features of diagnosis, treatment, management of gynecological diseases in patients with connective tissue dysplasia. Thesis. M.; 2013 (in Russ.).

4. Nechaeva G.I., Viktorova I.A. Connective tissue dysplasia: terminology, diagnosis, patient management tactics. Omsk: Printing House Blanc LLC; 2007 (in Russ.).
5. Yakovlev V.M., Glotov A.V., Yagoda A.V. Immunopathological syndromes in hereditary connective tissue dysplasia. Stavropol; 2005 (in Russ.).
6. Vanderberg P. Molecular basis of heritable connective tissue disease. Biochem. Med. Metab. Biol. 1993;4(1):234–254.
7. Smolnova T.Yu. Pathogenetic rationale for the choice of the method of surgical correction of genital prolapse in women of reproductive age. Thesis. M.; 1999 (in Russ.).
8. Ulmsten U., Falconer C., Johnson P. et al. A multicenter study of Tension-Free Vaginal Tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. Int. Urogynecol. J. 1998;9:210.
9. Kudinova E.G. Reproductive health of women with an unclassifiable phenotype of hereditary connective tissue disorders. Thesis. Barnaul; 2015 (in Russ.).
10. Konenkov V.I. Medical and environmental immunogenetics. Novosibirsk; 1999 (in Russ.).
11. Konstantinov N.A. Immune complexes and tissue damage. M.: Medicine; 1996 (in Russ.).
12. Ilina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Zhdanova M.S., Yumin S.V. Possible immune deficiencies in women with connective tissue dysplasia. Immunologiya. Meditsina. 2009;1:57–59 (in Russ.).
13. Vorobev A.A., Bykov A.S., Karaulova A.V. Immunology and Allergology. Moscow: Practical medicine; 2006 (in Russ.).
14. Cheng T.O. Antiphospholipid antibodies in mitral valve prolapsed. Cardiology; 1992;80(1):1–6.
15. Cooper M.D., Lawton A.R. Immune system failure. Internal illnesses. Edited by Braunwald Yu. M.: Medicine; 1996;7:338–353 (in Russ.).
16. Kozlov I.G. Collagen as a factor in the functional microenvironment of cells of the immune system. Thesis. M.; 1996 (in Russ.).
17. Lozovoi V.P., Konenkov V.I., Prokofiev V.F., Gelfgam E.L. Immunogenetic approach to the typology of the immune status of a healthy and sick person. Clinical immunology and immunogenetics. Novosibirsk; 1988 (in Russ.).
18. Serov V.V. Immunopathology. Obshchaya patologiya cheloveka. M.; 1990;2:74–148 (in Russ.).
19. Shibelgut N.M. Clinical and biochemical manifestations of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in pregnant women with varicose veins of the small pelvis. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2010;6(1):56–60.
20. Fayziev A.N. Immunological status of young children with bronchial asthma in undifferentiated connective tissue dysplasia. Molodoy uchenyy. 2017;16:92–94 (in Russ.).
21. Mazurov V.I., Lila A.M., Stolov S.V., Knorring G.Yu. Immunological aspects of the use of systemic enzyme therapy in certain diseases of the internal organs. Doctor.Ru. Enzyme therapy; 2007 (in Russ.).

Сведения об авторах:
Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета;
Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета;
Чикишева Айше Ахметовна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета;
Маликова Виктория Олеговна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета.
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Контактная информация: *Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: iliyina@mail.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *16.11.2018.*

About the authors:
Irina Yu. Ilina — MD, PhD, Professor of Obstetrics and Gynecology Department of the Medical faculty;
Yulia E. Dobrokhotova — MD, PhD, Professor, Head of Obstetrics and Gynecology Department of the Medical faculty;
Aishe A. Chikisheva — Assistant of Obstetrics and Gynecology Department of the Medical faculty;
Viktoria O. Malikova — Assistant of Obstetrics and Gynecology Department of the Medical faculty.
Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.
Contact information: *Irina Yu. Ilina, e-mail: iliyina@mail.ru.*
Financial Disclosure: *no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *16.11.2018.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-28-32

Опыт коррекции пролапса гениталий при помощи лапароскопической латеральной кольпопексии у пациенток, перенесших тотальную или субтотальную гистерэктомию

М.В. Гаврилов[1,2], И.А. Лапина[1,2], В.В. Таранов[1], Т.Г. Кольтинова[1]

[1]ФГБОУ ВО РНИМУ Минздрава России, Москва, Россия
[2]АО «Группа компаний «Медси», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Пролапс гениталий (ПГ) остается одной из актуальных проблем современной гинекологии. Различные подходы в лечении данной нозологии совершенствуются с каждым годом, основываясь на степени выраженности процесса и ряде других факторов.

Цель исследования: *оценить эффективность и безопасность выполнения лапароскопической латеральной кольпопексии у ранее оперированных пациенток с учетом анатомических и функциональных исходов для улучшения долгосрочных результатов хирургического лечения и повышения качества жизни наших пациенток.*

Материал и методы: *проведен анализ лечения 36 пациенток с верифицированным диагнозом апикального ПГ. Исследование включало: 24 пациентки с выпадением культи влагалища после экстирпации матки, 12 пациенток с ПГ после надвлагалищной ампутации матки. Основными жалобами на момент поступления явились: ощущение инородного тела в области промежности — у 31 (86%) пациентки, диспареуния — у 10 (28%), затрудненный акт дефекации — у 6 (17%). Анализ акушерского анамнеза показал, что 34 (94%) женщины перенесли роды через естественные родовые пути. Для оптимальной оценки степени дефекта тазового дна мы использовали классификацию POP-Q: ПГ II стадии выявлен в 16,7% случаев, III стадии — в 38,9%, IV стадии — в 44,4%. Всем пациенткам была выполнена лапароскопическая латеральная кольпопексия с использованием сетчатого имплантата.*

Результаты исследования: *по результатам влагалищного осмотра и данным УЗИ через 6 и 12 мес. не было выявлено ни одного рецидива ПГ. При проведении стандартизированного анкетирования с помощью опросника PFIQ-7 качество жизни пациенток улучшилось и составило 19,8±3,7. Согласно результатам опросника PISQ-12 было выявлено значительное улучшение показателей, касающихся сексуальной активности пациенток, до 20,1±2,4.*

Заключение: *учитывая полученные результаты, можно заключить, что применение лапароскопической латеральной кольпопексии с использованием синтетических материалов является эффективным, технически доступным и безопасным методом хирургической коррекции ПГ. При использовании данного метода наблюдается минимальное количество как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений, а также значительное улучшение качества жизни пациенток.*

Ключевые слова: *сакрокольпопексия, лапароскопическая латеральная кольпопексия, пролапс гениталий, апикальный пролапс, сетчатый имплантат, mesh-эрозии.*

Для цитирования: *Гаврилов М.В., Лапина И.А., Таранов В.В., Кольтинова Т.Г. Опыт коррекции пролапса гениталий при помощи лапароскопической латеральной кольпопексии у пациенток, перенесших тотальную или субтотальную гистерэктомию. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):28–32.*

Experience in the correction of genital prolapse with laparoscopic lateral suspension in patients underwent total or subtotal hysterectomy

M.V. Gavrilov[1,2], I.A. Lapina[1,2], V.V. Taranov[1], T.G. Koltinova[1]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[2]Group of companies «Medsi», Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Genital prolapse (GP) is still an important issue of modern gynecology. Advances in treatment approaches to this disorder based on its severity and many other factors are reported every year.

Patients and Methods: *36 women with verified apical genital prolapse (i.e., 24 women with posthysterectomy vaginal vault prolapse and 12 women with genital prolapse after supracervical hysterectomy) were enrolled in the study. At admission, the most common complaints were foreign body sensation in the perineum (31 women, 86%), dyspareunia (10 women, 28%), and obstructed defecation (6 women, 17%). 34 women (94%) had vaginal delivery. POP-Q system was used to stage pelvic organ prolapse. POP-Q stage 2 was diagnosed in 16.7%, stage 3 in 38.9%, and stage 4 in 44.4%. All women underwent laparoscopic lateral suspension with mesh.*

Results: *6 and 12 months after the surgery, no recurrent genital prolapse was diagnosed by gynecological (vaginal) examination and pelvic ultrasound. The quality of life assessed by the PFIQ-7 questionnaire has improved (19.8±3.7). Sexual activity assessed by the PISQ-12 questionnaire has significantly improved (20.1±2.4).*

Conclusion: *laparoscopic lateral suspension with synthetic mesh is an effective, simple, and safe technique for genital prolapse surgery. This procedure provides minimal early and late postoperative complications and significantly improves the qulity of life.*
Keywords: *sacrocolpopexy, laparoscopic lateral suspension, genital prolapse, apical prolapse, mesh implant, mesh erosion.*
For citation: *Gavrilov M.V., Lapina I.A., Taranov V.V., Koltinova T.G. Experience in the correction of genital prolapse with laparoscopic lateral suspension in patients underwent total or subtotal hysterectomy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):28–32.*

Актуальность

Пролапс гениталий (ПГ) остается одной из актуальных проблем современной гинекологии, характерной для женского населения всех возрастов. При данной нозологии необходим мультидисциплинарный подход ввиду распространенности клинических проявлений и осложнений со стороны органов малого таза.

Среди всех гинекологических заболеваний пролапс тазовых органов занимает третье место и составляет 28–38,9% [1, 2]. А частота встречаемости у женщин, перенесших роды через естественные родовые пути либо путем операции кесарева сечения, приближается к 50% [2]. Особую эпидемиологическую настороженность вызывает период постменопаузы в связи с перестройкой гормонального статуса и возникновением дефицита эстрогенов, а также уменьшением синтеза компонентов соединительной ткани [3]. Число пациенток с ПГ имеет тенденцию к росту не только за счет увеличения продолжительности жизни популяции, но и в результате «омоложения» заболевания, а также увеличения количества рецидивирующих и осложненных форм.

На сегодняшний день насчитывается более 300 различных вариантов оперативного лечения, однако ни один из них не удовлетворяет полностью всем общепринятым требованиям ведения ПГ. Согласно мнению большого количества исследователей пластика собственными тканями сопровождается высоким риском возникновения рецидивов. По данным литературы, после передней кольпорафии частота рецидива достигает 26–37%, задней — 24–38% [4]. Усовершенствование синтетических материалов привело к уменьшению риска несостоятельности после хирургической коррекции. Так, при восполнении дефекта тазового дна собственными тканями частота рецидива достигает 32–45%, а при использовании полипропиленовых сетчатых конструкций в несколько раз меньше — 13% [5].

С другой стороны, широкое применение синтетических материалов в реконструкции тазового дна привело к возникновению новой проблемы, а именно mesh-ассоциированных эрозий, возникающих в результате имплантации сетчатой конструкции (mesh). Согласно данным литературных обзоров, частота экструзии имплантата и mesh-эрозий достигает 5,1% при применении влагалищного доступа и 1,2–1,7% при применении лапароскопического доступа [6].

В настоящее время особое место в оперативном лечении ПГ заняли лапароскопические операции, которые характеризуются малоинвазивным доступом с применением современных технологий, — так называемая «хайп-хирургия». Одним из наиболее эффективных вариантов хирургической коррекции апикального ПГ является лапароскопическая сакрокольпопексия [7]. Несмотря на обнадеживающие результаты многих исследований, необходимо признать ряд недостатков и ограничений этого метода. Так, выполнение диссекции в области промонториума сопровождается высоким риском повреждения сосудистых и нервных сплетений. При наличии ожирения, экзостозов мыса крестца, спаечного процесса осуществление прецизионной и безопасной лапароскопической сакрокольпопексии становится весьма трудной задачей не только для начинающего хирурга, но и для опытного специалиста.

Таким образом, проблема поиска новых методов лечения ПГ не перестает быть актуальной. Альтернативой сакрокольпопексии является применение лапароскопической латеральной кольпопексии, которая характеризуется субперитонеальным проведением сетчатой конструкции параллельно брюшной стенке, что позволяет предотвратить возникновение осложнений. В связи с этим **целью** нашего исследования стала оценка безопасности и эффективности выполнения лапароскопической латеральной кольпопексии с учетом анатомических и функциональных исходов для улучшения долгосрочных результатов хирургического лечения и повышения качества жизни больных.

Материал и методы

В настоящее исследование вошли 36 пациенток с верифицированным диагнозом апикального ПГ. Возраст пациенток колебался от 48 до 72 лет. Средний возраст наблюдаемых составил 56,4±6,0 года. Длительность заболевания с момента постановки диагноза составила в среднем 3,1±2,8 года. Оценку общего и гинекологического статусов проводили при помощи осмотра, бимануального и ультразвукового исследований (УЗИ).

Таблица 1. Данные соматического анамнеза пациенток (n=36)

Table 1. Somatic history data of patients (n=36)

Заболевание Disease	**Частота встречаемости** Frequency of the occurrence
Данные соматического анамнеза пациенток (n=36) Somatic history data of patients (n=36)	
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	58,3%
Стенокардия различных функциональных классов Angina pectoris of different functional types	16,7%
Сахарный диабет в стадии компенсации Diabetes mellitus in the stage of compensation	8,3%
Варикозное расширение вен нижних конечностей Varicose veins of lower extremities	22,2%
Частота генитальной патологии у обследованных больных (n=36) Frequency of genital pathology in examined patients (n=36)	
Миома матки Uterus myoma	94,6%
Эндометриоидные кисты яичников Ovarian endometriosis	19,4%
Воспалительные заболевания органов малого таза Pelvic inflammatory diseases	36,1%
Доброкачественные новообразования яичников Benign ovarian cysts	22,2%

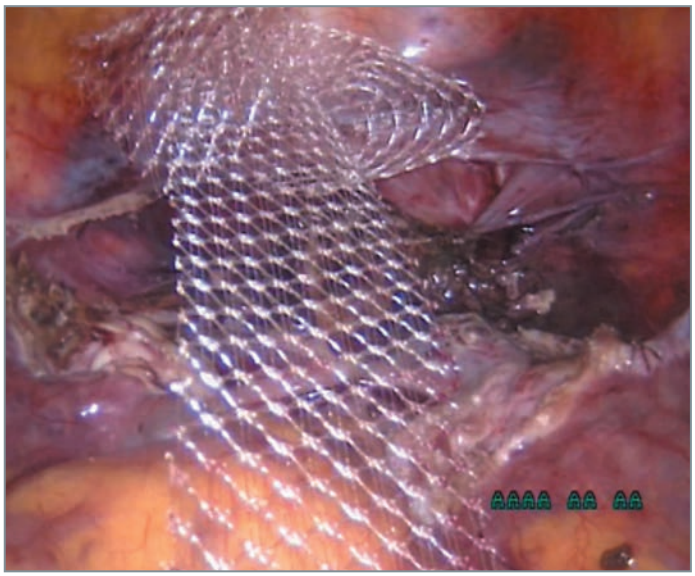


Рис. 1. Введение полипропиленового сетчатого имплантата
Fig. 1. Polypropylene mesh implantation

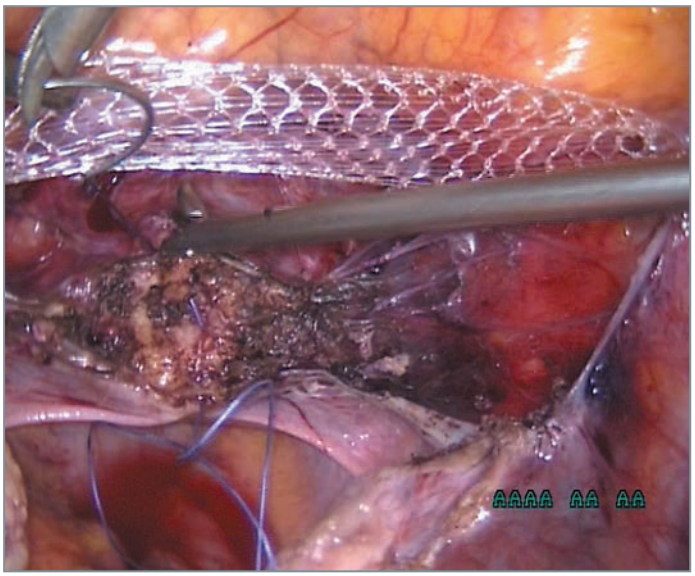


Рис. 2. Фиксация сетчатого протеза с помощью нерассасывающегося шовного материала
Fig. 2. Mesh fixation with non-absorbable suture material

Как видно из таблицы 1, при анализе соматической отягощенности выявился высокий процент артериальной гипертензии (58,3%) у обследуемого нами контингента больных. Принимая во внимание приверженность пациенток антигипертензивной терапии и невысокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у большинства наблюдаемых, отметим, что наличие артериальной гипертензии существенно не повлияло на тактику лечения ПГ.

Проводился учет репродуктивного анамнеза, в ходе которого было выявлено, что 34 (94%) женщины перенесли роды через естественные родовые пути и 2 (6%) — путем операции кесарева сечения. Каждая вторая обследуемая имела в анамнезе травматизацию промежности (разрыв, эпизиотомию).

Анализ генитальной патологии показал высокий процент миомы матки (94,6%) у обследуемых пациенток (см. табл. 1). Нельзя не учесть, что у каждой пациентки имелось по несколько заболеваний одновременно и среди них достаточно много заболеваний воспалительного генеза.

Экстирпация матки по поводу миомы матки, аденомиоза, CIN 2 (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) была выполнена 24 пациенткам. Надвлагалищная ампутация матки по поводу доброкачественных новообразований была выполнена 12 пациенткам (33,3%). Восьми пациенткам (22,2%) ранее выполнялись операции, направленные на восстановление структур тазового дна, в объеме передней и задней кольпорафии с использованием собственных тканей и сетчатых имплантатов. Рецидив заболевания был выявлен у 6 пациенток в промежутке от 3 до 7 лет после попытки хирургической коррекции. Основными жалобами были: ощущение инородного тела в промежности, затрудненный акт дефекации и диспареуния.

Комплекс обследований с целью диагностики ПГ, а также определения показаний к оперативному вмешательству включал несколько этапов. Первоначально всем пациенткам проводились стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования: общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, электрокардиограмма, рентгенография органов грудной клетки. На втором этапе диагностики мы использовали ряд инструментальных методов для верификации диагноза, а именно трансвагинальное и эндоанальное УЗИ, уродинамическое исследование. Пациенткам, перенесшим тотальную гистерэктомию и надвлагалищную ампутацию матки, проводилось цитологическое исследование, по результатам которого патологических изменений обнаружено не было.

С целью оптимальной оценки степени дефекта тазового дна мы использовали систему количественной оценки пролапса тазовых органов POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) на высоте пробы Вальсальвы (проба с натуживанием). В нашем исследовании ПГ II стадии выявлен у 6 (16,7%) пациенток, III стадии — у 14 (38,9%), IV стадии — у 16 (44,4%).

В результате полного обследования показаниями к операции явились: выпадение культи влагалища после тотальной гистерэктомии у 24 (67,7%) пациенток, апикальный ПГ после надвлагалищной ампутации матки у 12 (33,3%).

Всем пациенткам была выполнена лапароскопическая латеральная кольпопексия с установкой полипропиленового сетчатого протеза. Имплантат выкраивался из макропорированного монофиламентного материала (полипропилен) размером 30×25 см в виде Т-образного лоскута (рис. 1).

Фиксацию протеза производили в области купола влагалища, если была выполнена гистерэктомия, у 24 (67,7%) пациенток, в области культи шейки матки — при выполнении надвлагалищной ампутации матки — у 12 (33,3%) пациенток, с помощью нерассасывающегося шовного материала (рис. 2).

Рукава имплантата проводились экстраперитонеально под париетальной брюшиной из точки, расположенной на 4 см выше и на 2 см латеральнее от передней верхней подвздошной ости, без дополнительной фиксации (рис. 3).

Таким образом обеспечивается создание дополнительной круглой связки матки и дополнительной фасции Гальбана, а также полноценная поддержка апикального компартмента за счет надежной фиксации сетчатого протеза к шейке матки и стенкам влагалища (рис. 4).

Статистический анализ данных проводили с помощью современного пакета прикладных программ. Нормальность распределения определяли с применением критерия Колмогорова — Смирнова. Вычисляли среднюю арифме-

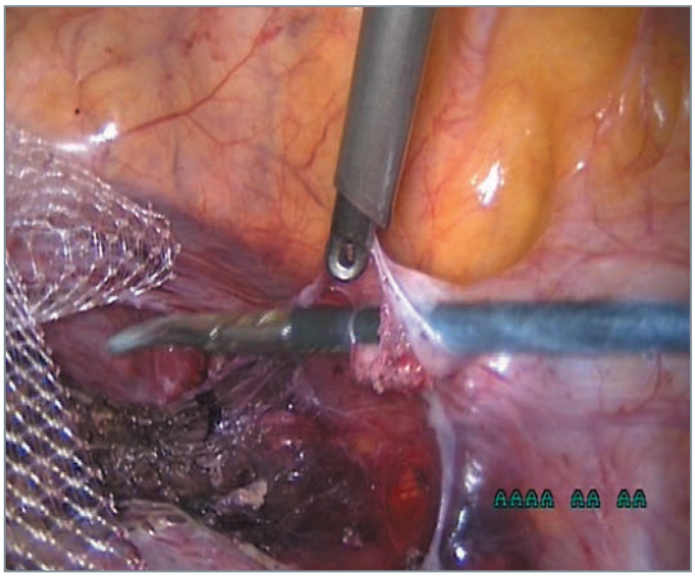


Рис. 3. Экстраперитонеальное проведение имплантата
Fig. 3. Extraperitoneal implantation of mesh

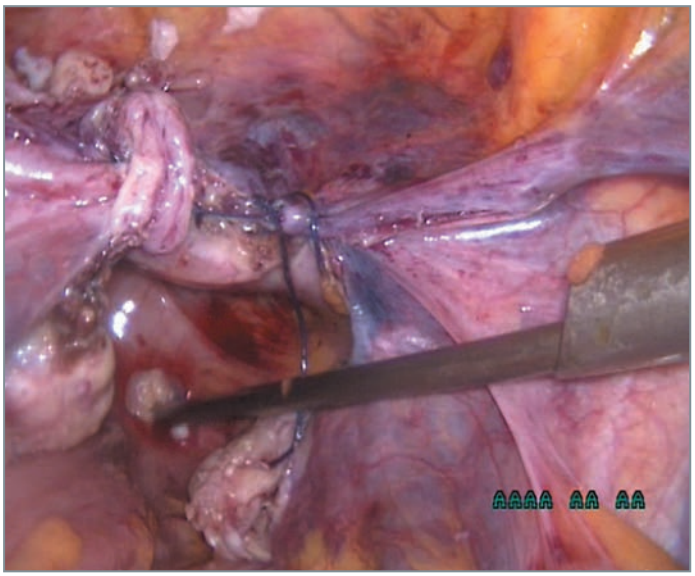


Рис. 4. Фиксация имплантата к шейке матки и стенкам влагалища
Fig. 4. Mesh fixation to the cervix and vaginal walls

тическую (M), стандартное отклонение (Sd). Производили расчет показателей структуры (%). Статистические гипотезы считались подтвержденными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Длительность операции варьировала от 30 до 100 мин, что было обусловлено имевшимся спаечным процессом у 10 пациенток. Объем кровопотери соответствовал объему проводимой операции и не превышал 150 мл. У одной (2,8%) пациентки произошло ранение мочевого пузыря протяженностью 10 мм на этапе его мобилизации. Дефект был устранен двухрядным швом лапароскопическим доступом, герметичность которого была подтверждена путем проведения цистоскопического исследования. У остальных 35 (97,2%) пациенток не было выявлено осложнений интра- и послеоперационного периода.

Таблица 2. Показатели эффективности лечения апикального ПГ
Table 2. Efficacy data of apical prolapse treatment

Точки POP-Q POP-Q points	До операции Prior to operation	Через 6 мес. After 6 months	Через 12 мес. After 12 months
Aa	-1,6±0,6	-1,9±0,5	-2,0±0,5
Ba	-1,8±0,9	-2,1±0,6	-2,0±0,6
C	+2,5±0,7*	-6,7±0,5*	-6,3±0,9*
Ap	-2,8±0,3	-2,7±0,6	-2,7±0,7
Bp	-2,9±0,2	-2,6±0,7	-2,6±0,7
Gh	3,7±0,8	3,2±1,3	3,2±1,1
Pb	2,5±0,5	2,6±0,4	2,6±0,5
Tvl	7,4±0,8	7,4±1,0	7,3±1,1

Примечание. ** Достоверность различий при p<0,001.*
Aa и Ba – дистальная и проксимальная части передней стенки влагалища; Ap и Bp – дистальная и проксимальная части задней стенки влагалища; C – шейка матки; Gh – генитальная щель; Pb – сухожильный центр промежности; Tvl – общая длина влагалища. Положение точек, расположенных выше плоскости гимена, обозначается со знаком «минус», ниже гимена – со знаком «плюс».

Note. ** Significance of differences p<0,001.*
Aa and Ba – distal and proximal parts of the anterior vaginal wall; Ap and Bp – distal and proximal portions of the posterior vaginal wall; C – cervix; Gh – genital hiatus; Pb – perineal body; Tvl – total vaginal length. The position of the points located above the hymen area is indicated with a minus sign, below the hymen – with a plus sign.

В результате проведенной хирургической коррекции отмечено восстановление анатомической целостности структур тазового дна, что подтверждается проведенной оценкой степени ПГ в послеоперационном периоде. Рецидивами считали опущение матки и стенок влагалища, соответствующее ПГ II–IV стадии согласно классификации POP-Q.

Анализируя данные, полученные при использовании системы POP-Q, выявили изменение значений для точки C, являющейся проводной точкой в рамках апикального пролапса, от +2,5 до -6,5 через 12 мес. после лапароскопической латеральной кольпопексии у пациенток с ПГ III стадии — 14 случаев (38,9%) (табл. 2). Для пациенток с ПГ II (16,7%) и IV (44,4%) стадии также отмечено возвращение значений точки C к нормальным показателям, выше уровня гименального кольца. Таким образом, установлено, что успешная анатомическая коррекция при лапароскопической латеральной кольпопексии в период наблюдения до 12 мес. включительно достигнута у 36 (100%) больных.

Оценка функциональной эффективности лечения базировалась на использовании стандартизированного анкетирования с помощью специализированных вопросников у 20 (55,6%) пациенток через 12 мес. после оперативного вмешательства. В нашем исследовании мы применяли 2 анкеты — Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ-7) для оценки качества жизни пациенток и Pelvic Organ Prolapse / Sexual Questionnaire (PISQ-12) для оценки сексуальной активности [8, 9].

Значения показателей анкеты PFIQ-7 до операции составляли 70,9±17,6, а через 12 мес. после лечения — 19,8±3,7 (p<0,001), что свидетельствует о высокой эффективности проведенной хирургической коррекции. Показатели анкеты PISQ-12 также имеют тенденцию к снижению — с 26,8±4,5 до 20,1±2,4 (p<0,05), что отражает положительные изменения в сексуальной жизни пациенток.

Всем пациенткам после гинекологического осмотра с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений проводился стандартный курс антибиотикотерапии.

Следует отметить отсутствие mesh-ассоциированной патологии в виде смещения протеза, развития эрозий влагалища и пролапса *de novo*. Среди обследуемых наблюдалась положительная динамика в результате коррекции диспареунии. В итоге 35 пациенток (97,2%) были выписаны на 3–4-е сут послеоперационного периода. Одна (2,8%) пациентка была выписана на 7-е сут в связи с установкой постоянного катетера.

Заключение

Таким образом, нами сделан вывод, что для обеспечения полноценной поддержки тазового дна у пациенток с пролапсом тазовых органов возможно выполнение лапароскопической латеральной кольпопексии. Данный метод может использоваться не только в качестве альтернативы общепринятым вариантам хирургической коррекции, но и как самостоятельный способ лечения ПГ, особенно у ранее оперированных пациенток. Применение латеральной кольпопексии характеризуется низкой вероятностью развития осложнений и рецидивов, а лапароскопический подход соответствует современным представлениям о безопасных и минимально инвазивных методах лечения. Представленные результаты свидетельствуют о достаточной эффективности и отсутствии трудновыполнимых этапов операции, поэтому такой способ может использоваться не только хирургами с многолетним опытом работы, но и начинающими практикующими специалистами. Данные специализированного анкетирования указывают на значительное улучшение качества жизни пациенток, в связи с чем следующим этапом нашего исследования является продолжение научной работы в данном направлении.

Литература/References

1. Maher C., Feiner B., Baessler K. et al. Surgery for women with anterior compartment prolapse. Cochrane Database Syst. Rev. 2016;(11):CD004014.
2. Lensen E., Withagen M., Kluivers K. et al. Surgical treatment of pelvic organ prolapse: a historical review with emphasis on the anterior compartment. Int Urogynecol J. 2013;24(10):1593–1602.
3. Siddiqui N.Y., Edenfield A.L. Clinical challenges of the vaginal prolapse. Int J Womens Health. 2014;16(6):83–94.
4. Glazener C., Cooper K., Mashayekhi A. Anterior vaginal repair for urinary incontinence in women. Cochrane Database of Syst. Rev. 2017;(7):CD006375.
5. Trochez R.D., Lane S., Duckett J. The use of synthetic mesh for vaginal prolapse in the UK: a review of cases submitted to the British Society of Urogynaecology database. Int Urogynecol J. 2018;29(6):899–904.
6. Dandolu V., Akiyama M., Allenback G. Mesh complications and failure rates after transvaginal mesh repair compared with abdominal or laparoscopic sacrocolpopexy and to native tissue repair in treating apical prolapse. Int Urogynecol J. 2017;28(2):215–222.
7. Dubuisson J., Veit-Rubin N., Bouquet de Jolinière J., Dubuisson J.B. Laparoscopic lateral suspension: benefits of a cross-shaped mesh to treat difficult vaginal vault prolapse. J Minim Invasive Gynecol. 2016;23(5):672.
8. Barber M.D., Walters R.C., Bump R.C. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). Am J Obstet Gynecol. 2005;193(1):103–113.
9. Rogers R.G., Kammerer-Doak D., Darrow A. et al. Sexual function after surgery for stress urinary incontinence and/or pelvic organ prolapse: a multicenter prospective study. Obstetr Gynecol. 2004;191(1):206–210.

Сведения об авторах:
[1,2]Гаврилов Михаил Владимирович — к.м.н., заведующий отделением гинекологии;
[1,2]Лапина Ирина Александровна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии;
[1]Таранов Владислав Витальевич — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии;
[1]Кольтинова Татьяна Геннадьевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии.
[1]ФГБОУ ВО РНИМУ Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
[2]АО «Группа компаний «Медси». 143442, Россия, Московская область, Красногорский район, Пятницкое шоссе, 6 км.
Контактная информация: *Лапина Ирина Александровна, e-mail: doclapina@mail.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *20.10.2018.*

About the authors:
[1,2]Michail V. Gavrilov — MD, PhD, Head of the Department of Gynecology;
[1,2]Irina A. Lapina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrician and Gynecology;
[1]Vladislav V. Taranov — Resident of the Department of Obstetrician and Gynecology;
[1]Tatiana G. Koltinova — Resident of the Department of Obstetrician and Gynecology.

[1]Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.
[2]Group of companies "Medsi". 6 km, Pyatnitskoe highway, Krasnogorsky district, Moscow region, 143442, Russian Federation.
Contact information: *Irina A. Lapina, e-mail: doclapina@mail.ru.* **Financial Disclosure:** *no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received***: 20.10.2018.*

III ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

24-26 апреля 2019, Москва

www.emergency-ncagip.ru

Ключевые темы конференции

Причины материнской смертности

- Кровотечения
- Преэклампсия/эклампсия
- Эмболические осложнения
- Сепсис
- Тяжелая сопутствующая патология

УЗИ навигация в акушерстве, анестезиологии и интенсивной терапии

Осложнения анестезии

Оценка рисков и фатальные ошибки в акушерстве:

- Проблемы организации командной работы и взаимодействия медицинского персонала

Разбор клинических случаев:

- Кровотечение
- Эклампсия
- Эмболия околоплодными водами
- Септический шок
- Остановка кровообращения

По вопросам участия

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 140
E-mail: nsa@ctogroup.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-34-38

Применение транексамовой кислоты для профилактики кровотечения в раннем послеродовом периоде

Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джохадзе

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

РЕЗЮМЕ

Акушерские кровотечения входят в тройку лидеров причин материнской смертности. При этом на ранние послеродовые кровотечения, возникающие в первые 24 ч после родов, приходится четверть всех случаев материнской смертности во всем мире. Изменения свертывающей системы крови во время беременности заключаются в постоянном снижении фибринолитической активности и повышении коагуляции крови. Эти изменения имеют выраженный адаптационный характер и направлены прежде всего на снижение объема физиологической кровопотери в родах. В статье рассмотрены наиболее частые причины и факторы риска послеродового кровотечения. Представлены возможности лечения послеродового кровотечения. Рекомендуется профилактическое применение транексамовой кислоты у пациенток групп риска. Транексамовая кислота относится к антифибринолитическим средствам. Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза. В обзоре представлены современные данные литературы о возможностях использования транексамовой кислоты. Показано, что применение транексамовой кислоты снижает смертность среди женщин с кровотечением в раннем послеродовом периоде независимо от способа родоразрешения и без увеличения риска тромбоэмболических осложнений. Некоторые авторы высказывают предположения о возможном рутинном использовании препарата в целях профилактики повышенной кровопотери в родах при кесаревом сечении, что особенно важно в группах риска по развитию кровотечений.

Ключевые слова: *послеродовое кровотечение, акушерские кровотечения, ранние послеродовые кровотечения, профилактика кровотечений, гемостаз, фибриноген, транексамовая кислота, Транексам.*

Для цитирования: *Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С. Применение транексамовой кислоты для профилактики кровотечения в раннем послеродовом периоде. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):34–38.*

Tranexamic acid to prevent early postpartum hemorrhages

Yu.E. Dobrokhotova, L.S. Djokhadze

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Obstetric hemorrhages are among three leading causes of maternal death. Early postpartum hemorrhages occurring within 24 hours after the delivery are responsible for a quarter of maternal deaths worldwide. Continuous decrease in fibrinolytic activity and hypercoagulation occur during pregnancy. These changes are clearly adaptive. They aim to prevent physiological hemorrhage during the delivery. The paper reviews the most common causes and risk factors for postpartum hemorrhages. Modalities for the treatment of postpartum hemorrhages are discussed. In high-risk patients, preventive administration of tranexamic acid (TXA) is recommended. TXA, an antifibrinolytic agent, provides local and systemic hemostasis resulted from increased fibrinolysis. The paper addresses current data on TXA clinical use. TXA reduces maternal death rate in women with early postpartum hemorrhages regardless of delivery methods and without increased embolism risk. Some authors discuss potential routine use of TXA to prevent increased hemorrhage during cesarean section that is of great importance in high-risk groups.

Keywords: *postpartum hemorrhage, obstetric hemorrhage, early postpartum hemorrhage, prevention of hemorrhages, hemostasis, fibrinogen, tranexamic acid, Tranexam.*

For citation: *Dobrokhotova Yu.E., Djokhadze L.S. Tranexamic acid to prevent early postpartum hemorrhages. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):34–38.*

Актуальность

За последние годы отмечается снижение уровня материнской смертности в развитых странах (за период 1990–2015 гг. материнская смертность в мире снизилась почти на 44%). Вероятно, это связано с активным внедрением принципов доказательной медицины и современных эффективных протоколов ведения пациенток. Материнская смертность является важным критерием оценки качества акушерской помощи во всем мире [1].

Акушерские кровотечения продолжают входить в тройку лидеров причин материнской заболеваемости и смертности наряду с инфекционными осложнениями и высоким артериальным давлением во время беременности (преэклампсия и эклампсия) [2].

На ранние послеродовые кровотечения, возникающие в первые 24 ч после родов, приходится четверть всех случаев материнской смертности во всем мире. В 2016 г. в России показатель материнской смертности от кровотечений в родах и послеродовом периоде составил 6,4% [3]. Частота кровотечений в раннем послеродовом периоде колеблется от 3 до 15% от всех родов [4–6]. Эти колебания частично связаны с использованием различных прото-

колов ведения и методов диагностики, а также отсутствием четко определенного временного интервала раннего послеродового периода — в некоторых странах ранним послеродовым периодом принято считать 2 ч после родов, в других — 24 ч.

Примерно в каждом пятом случае кровотечение переходит в массивное, что угрожает здоровью и жизни матери, увеличивает необходимость в реанимационных мероприятиях и переливании компонентов крови, что, в свою очередь, ведет к увеличению финансовых затрат на лечение и реабилитацию пациентки. Частота тяжелой материнской заболеваемости составляет 0,5–15% от всех родов, а основной ее причиной является кровотечение в раннем послеродовом периоде [4, 5, 7].

В России частота кровотечения в последовом и послеродовом периодах составила 10,8% от всех родов в 2017 г. и 10,9% — в 2016 г. [8].

Во время беременности в организме женщины возникают физиологические изменения практически во всех системах, что способствует лучшей адаптации материнского организма к меняющимся условиям по мере нарастания срока гестации и благополучному течению беременности и родов.

Особенности свертывающей системы крови во время беременности

Изменения свертывающей системы крови во время беременности заключаются в постоянном снижении фибринолитической активности и повышении коагуляции крови. Эти изменения имеют выраженный адаптационный характер и направлены прежде всего на снижение объема физиологической кровопотери в родах [9]. В норме изменения в системе гемостаза пропорциональны сроку гестации: с 6–8 нед. увеличивается объем циркулирующей крови, достигая максимума к 30 нед., отмечается некоторое снижение уровня тромбоцитов, увеличивается содержание прокоагулянтов, в то время как активность факторов фибринолитической системы, наоборот, снижается [10, 11]. К моменту родов удваиваются концентрации фибриногена, протромбина, проконвертина, фактора VIII, фактора Хагемана, за исключением факторов XI и XIII, снижается уровень антитромбина III, протеина C, а уровень протеина S снижен при беременности и после родов [9, 10]. В конце III триместра беременности отмечается повышение протромбинового времени, что свидетельствует о повышении генерации тромбина и активации внешнего пути свертывания крови. Этот процесс прогрессивно растет с увеличением срока беременности, сохраняется высоким во время родов и снижается в течение первых нескольких суток послеродового периода. К концу беременности наблюдается резкое снижение фибринолитической активности [12]. Эти механизмы носят компенсаторно-приспособительный характер и необходимы как для нормального формирования фетоплацентарного комплекса, так и для ограничения кровопотери в родах. В целом физиологический смысл гиперкоагуляции во время беременности заключается в обеспечении иммунологической толерантности материнского организма к растущему плоду и подготовке к процессу родов, когда необходима быстрая остановка кровотечения после отделения плаценты.

Таким образом, повышение гемостатического потенциала во время беременности обеспечивает физиологический гемостаз при отделении плаценты, который вместе с сокращением гладких мышц останавливает кровотечение из сосудов плацентарной площадки.

Причины послеродового кровотечения и возможности снижения объема кровопотери

Наиболее частыми причинами послеродового кровотечения являются: нарушение сокращения матки (гипотония или атония), задержка частей плаценты или сгустков крови в полости матки, травма родовых путей и разрыв матки, нарушения свертывающей системы крови [13]. Факторами риска послеродового кровотечения являются: отягощенный геморрагический анамнез, антенатальное или послеродовое кровотечение в анамнезе, исходные нарушения в системе гемостаза (болезнь Виллебранда, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, лейкозы и т. д.), предлежание плаценты, вращение плаценты, затяжные роды (особенно с родовозбуждением), миома матки или миомэктомия во время кесарева сечения, многоплодная беременность, крупный плод или многоводие, повторнородящие (многорожавшие — более 3 родов), ожирение II–III степени, возраст матери старше 40 лет [5, 14, 15]. Тем не менее большинство женщин, у которых развивается кровотечение в раннем послеродовом периоде, не имеют факторов риска по кровотечению [16, 17]. Учитывая вышесказанное, особенно важно проводить профилактику кровотечения в последовом и послеродовом периодах всем женщинам независимо от наличия факторов риска [18, 19].

На сегодняшний день с целью снижения объема кровопотери после родов широко применяется активное ведение третьего периода родов, включающее профилактическое введение утеротоников сразу после рождения ребенка, активные тракции за пуповину и массаж матки [20]. Применение окситоцина в третьем периоде родов снижает риск кровопотери свыше 500 мл на 50% и свыше 1000 мл на 40% [21, 22]. Однако, как показывают два крупных рандомизированных контролируемых исследования, активные тракции за пуповину, так же как и массаж матки, не оказывают существенного влияния на частоту послеродового кровотечения [23–25]. Таким образом, введение окситоцина после родов является единственным действенным методом профилактики кровотечения в послеродовом периоде.

Вместе с тем в последние годы появились данные о целесообразности применения прогемостатических препаратов с целью профилактики кровотечения наряду с введением окситоцина [26].

Эффективность применения транексамовой кислоты

Применение **транексамовой кислоты** рекомендуется для лечения послеродового кровотечения в случаях продолжающегося кровотечения после введения окситоцина или другого утеротонического препарата либо при кровотечении, связанном с травмой родовых путей [15, 18].

Транексамовая кислота относится к антифибринолитическим средствам. Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза, а также противовоспалительным, противоаллергическим, противоинфекционным и противоопухолевым действием за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих

в аллергических и воспалительных реакциях. В эксперименте подтверждена собственная анальгетическая активность транексамовой кислоты, а также сверхсуммарный потенцирующий эффект в отношении анальгетической активности опиатов. Гемостатический эффект реализуется путем специфического ингибирования активации профибринолизина (плазминогена) и его превращения в фибринолизин (плазмин).

Доказано, что антифибринолитические препараты уменьшают объем кровопотери при хирургических операциях, снижают смертность у пациентов с кровотечением после травм без увеличения риска осложнений [18]. Системные антифибринолитические средства широко используются в плановой хирургии для предотвращения раннего распада тромба (фибринолиза) и уменьшения периоперационной кровопотери [27]. Доказано, что применение транексамовой кислоты снижает необходимость переливания донорских компонентов крови на 39%, так же как и необходимость в повторной операции из-за кровотечения. Исследование CRASH-2 показало, что применение транексамовой кислоты сокращает смертность пациентов от кровопотери при травме в странах с высоким, средним и низким уровнем доходов [28]. Значительное снижение (на 26–54% по сравнению с применением плацебо) средней менструальной кровопотери было зарегистрировано у женщин с меноррагией, получавших транексамовую кислоту [29].

Эти данные позволяют предположить, что применение транексамовой кислоты может быть эффективным для профилактики не только кровопотери во время хирургических вмешательств, но и послеродового кровотечения.

У пациентов с кровотечением после травмы коагуляция происходит быстро в месте поврежденных кровеносных сосудов путем накопления фибрина в виде плотной сетки, а фибринолитическая система растворяет тромбы для предотвращения постоянной сосудистой окклюзии. Таким образом, коагуляционная и фибринолитическая системы находятся в состоянии динамического баланса.

Транексамовая кислота, являясь мощным антифибринолитическим средством, удлиняет время растворения тромбов и повышает эффективность собственных гемостатических механизмов организма, следовательно, уменьшает объем кровопотери [30]. Во время родов, когда плацента отделяется от стенки матки, одновременно включаются механические и гемостатические механизмы предотвращения кровотечения: матка сокращается, пережимая сосуды, повышается активность тромбоцитов, идет массовый выброс коагуляционных факторов, в то же время повышается активность фибринолитической системы [31]. Введение окситоцина усиливает сокращение матки, а введение транексамовой кислоты снижает активацию фибринолиза, что обеспечивает более надежный гемостаз. Как процессы коагуляции, так и процессы фибринолиза участвуют в контроле послеродовой кровопотери, что подтверждает гипотезу о том, что применение транексамовой кислоты может быть эффективно в профилактике кровотечения в раннем послеродовом периоде. Соответственно, существует четкое теоретическое обоснование использования антифибринолитических средств для снижения послеродовой кровопотери [32, 33].

Кохрейновский систематический обзор, опубликованный в 2011 г., выявил пять рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих использование транексамовой кислоты для предотвращения кровотечения в раннем послеродовом периоде, два из них были включены в метаанализ, который охватил в общей сложности 453 женщины [30]. Авторы пришли к выводу, что транексамовая кислота снижает объем послеродовой кровопотери, однако необходимо дальнейшее изучение этого вопроса, чтобы определить целесообразность рутинного назначения транексамовой кислоты для профилактики послеродового кровотечения [30]. С тех пор было опубликовано несколько дополнительных исследований.

Проанализировано 10 опубликованных рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность транексамовой кислоты в профилактике кровотечения в раннем послеродовом периоде после операции кесарева сечения [26]. Во всех исследованиях у женщин, получавших транексамовую кислоту, был меньший объем кровопотери, чем у женщин, получавших плацебо, в то же время не было зафиксировано увеличения частоты неблагоприятных исходов. Однако в этих исследованиях не оценивалась безопасность для новорожденного, хотя транексамовая кислота вводилась в среднем за 10 мин до извлечения плода.

H. Yang et al. (2001) сравнили эффективность применения транексамовой кислоты для предотвращения кровотечения в раннем послеродовом периоде при родах через естественные родовые пути в зависимости от дозы препарата. Женщины в 1-й группе (n=94) получали 1,0 г транексамовой кислоты внутривенно однократно, во 2-й группе (n=92) — 0,5 г транексамовой кислоты внутривенно, в 3-й группе (n=92) — 0,5 г аминометилбензойной кислоты внутривенно, в 4-й группе (контрольной, n=87) антифибринолитический препарат не вводился. Исследователи пришли к выводу о большей эффективности дозы 1 г транексамовой кислоты в отношении профилактики послеродового кровотечения [34].

В исследовании K. Gungorduk et al. (2013) показано, что применение транексамовой кислоты для профилактики послеродового кровотечения при естественных родах снижает объем кровопотери, частоту развития анемии и не увеличивает частоту тромбоэмболических осложнений. Следовательно, транексамовая кислота является перспективным препаратом для профилактики кровотечения в раннем послеродовом периоде вне зависимости от метода родоразрешения [35].

По данным Кохрейновского обзора 2018 г. (проанализированы два исследования, включающих 20 172 женщины), применение транексамовой кислоты уже при лечении кровотечения в послеродовом периоде снижает риски материнской смертности из-за кровотечения, причем препарат более эффективен при введении 1 г в течение 1–3 ч после родов, в то время как при введении препарата через 3 ч не было достоверной разницы в объеме кровопотери. Применение транексамовой кислоты снижает риски смерти после родов от всех причин и не влияет на частоту тяжелой материнской заболеваемости. Также было отмечено снижение необходимости в хирургическом гемостазе в группе женщин, получивших транексамовую кислоту [36].

Бесспорным преимуществом препаратов транексамовой кислоты является возможность их применения не только после родов, но и во время беременности. Препарат для гемостатической терапии, используемый в I и II триместрах беременности, должен отвечать ряду требований: не иметь эмбриотоксического и тератогенного эффектов,

действовать быстро и эффективно (т. к. при угрожающем и начавшемся аборте очень важен фактор времени), не иметь кумулятивного эффекта, оказывать незначительное системное влияние на гемостаз. Последний фактор является особенно важным, т. к. активация внутрисосудистого свертывания, с одной стороны, может вести к микротромбозу, что нарушает плацентацию, особенно в условиях физиологической гиперкоагуляции при беременности, а с другой стороны, небезопасно для организма матери в связи с риском развития тромбоза. Транексамовая кислота, являясь антифибринолитическим средством, ингибирует действие активатора плазмина и плазминогена. Это позволяет препарату оказывать гемостатическое действие без системного воздействия и выраженного влияния на гемостаз [33, 37, 38]. При применении транексамовой кислоты коагуляционный потенциал крови у беременных не повышался, следовательно, не было отмечено повышения частоты тромботических осложнений по сравнению с пациентками, не принимавшими препарат [39]. Во время беременности Транексам назначается по 500 мг 3–4 р./сут до полной остановки кровотечения. После внутривенного введения целесообразен переход на пероральный прием препарата [40].

Важным фармакологическим свойством транексамовой кислоты, особенно при беременности, является ее противовоспалительное действие, которое обусловлено подавлением образования кининов, провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина 1, интерлейкина 2) и других активных пептидов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях.

Таким образом, транексамовая кислота может быть использована в качестве гемостатического средства как во время беременности, так и после родов в комплексной терапии послеродового кровотечения.

При внутривенном введении транексамовая кислота снижает смертность среди женщин с кровотечением в раннем послеродовом периоде независимо от способа родоразрешения и без увеличения риска тромбоэмболических осложнений [36].

Заключение

Итак, в последние годы появляются данные, свидетельствующие о снижении объема кровопотери после родов и во время операций кесарева сечения на фоне приема транексамовой кислоты. В этой связи ряд авторов высказывают предположения о возможном рутинном использовании препарата в целях профилактики повышенной кровопотери в родах и при кесаревом сечении [33, 41, 42]. Особую значимость такой профилактический подход приобретает в группах риска по развитию кровотечений (у женщин с тромбоцитопенией, при миоме матки, низком прикреплении плаценты и т. п.) [33, 42]. Профилактическое использование транексамовой кислоты для предотвращения кровотечения в раннем послеродовом периоде продолжает изучаться.

Литература

1. Khan K.S., Wojdyla D., Say L. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006;367:1066–1074.
2. Say L., Chou D., Gemmill A. et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. Lancet Global Health. 2014;2(6):e323–e333.
3. Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю., Андреев Е.М. и др. Демографический ежегодник России. 2017. М.: Росстат; 2017.
4. Deneux-Tharaux C., Dupont C., Colin C. et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial BJOG. Int J Obstet Gynaecol. 2010;117:1278–1287.
5. Kramer M.S., Berg C., Abenhaim H. et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum haemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2013;209:449e1–7.
6. Calvert C., Thomas S.L., Ronsmans C. et al. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e41114.
7. Bateman B.T., Berman M.F., Riley L.E., Leffert L.R. The epidemiology of postpartum haemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. Anesth Analg. 2010;110:1368–1373.
8. Российский статистический ежегодник. М., Росстат; 2018.
9. Шевелева А.С. Физиологические изменения в системе гемостаза во время беременности. Медицина: вызовы сегодняшнего дня. Материалы V Междунар. науч. конф. (Санкт-Петербург, июль 2018 г.). СПб.: Свое издательство; 2018.
10. Кирющенков П.А. Физиология системы гемостаза и ее особенности при неосложненной беременности. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2010;4:18–22.
11. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск; 2014.
12. Ящук А.Г., Масленников А.В., Тимершина И.Р. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;4:17–19.
13. Callaghan W.M., Kuklina E.V., Berg C.J. Trends in postpartum haemorrhage: United States, 1994–2006. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:353e1–6.
14. Bateman B.T., Berman M.F., Riley L.E., Leffert L.R. The epidemiology of postpartum haemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. Anesth Analg. 2010;110:1368–1373.
15. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях. Клинические рекомендации (протокол). М., 2014.
16. Mathai M., Gülmezoglu A.M., Hill S. Saving women's lives: evidence-based recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage Bull World Health Org. 2007;85:322–323.
17. McCormick M.L., Sanghvi H.C.G., Kinzie B., McIntosh N. Preventing postpartum haemorrhage in low-resource settings. Int J Gynaecol Obstet. 2002;77:267–275.
18. World Health Organization Recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. WHO; 2012.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Prevention and management of postpartum haemorrhage, RCOG. Guidelines No 52. London; 2009.
20. Begley C.M., Gyte G.M.L., Devane D. et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2011;11:CD007412.
21. Westhoff G., Cotter A.M., Tolosa J.E. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2013;10:CD001808.
22. Deneux-Tharaux C., Sentilhes L., Maillard F. et al. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). BMJ. 2013;346:f1541.
23. Gülmezoglu A.M., Lumbiganon P., Landoulsi S. et al. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2012;379:1721–1727.
24. McDonald S.J., Middleton P., Dowswell T., Morris P.S. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2013;7:CD004074.
25. Chen M., Chang Q., Duan T. et al. Uterine massage to reduce blood loss after vaginal delivery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2013;122:290–295.
26. Sentilhes L., Lasocki S., Ducloy-Bouthors A.S. et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Br J Anaesth. 2015;114(4):576–587.
27. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2007;4:CD001886.
28. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376:23–32.
29. Matteson K.A., Rahn D.D., Wheeler T.L. et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. Obstet Gynecol. 2013;121(3):632–643.
30. Novikova N., Hofmeyr G.J. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2010;7:CD007872.
31. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. Semin Thromb Hemost. 2003;29:125–130.
32. Ducloy-Bouthors A.-S., Jude B., Duhamel A. et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. Crit Care. 2011;15:R117.
33. Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. Expert Opin Pharmacother. 2011;12:503–516.
34. Yang H., Zheng S., Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood lose: a randomized, comparative, multicenter trial. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2001;36:590–592.
35. Gungorduk K., Asıcıoğlu O., Yıldırım G. et al. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery? A randomized controlled study. Am J Perinatol. 2013;30:407–413.
36. Shakur H., Beaumont D., Pavord S. et al. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2:CD012964. DOI: 10.1002/14651858.CD012964.

37. De Lange N.M., Lancé M.D., de Groot R. et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. Obstet. Gynecol. Surv. 2012;67(7):426–435.
38. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Ионанидзе Т.Б. Гемостатическая терапия при кровотечениях во время беременности. Эффективная фармакотерапия. 2013;4:6–11.
39. Lindoff C., Rybo G., Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. Thromb. Haemost. 1993;70(2):238–240.
40. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Ионанидзе Т.Б. Кровотечения до 22 недель беременности: клиника, диагностика, гемостатическая терапия. Медицинский совет. 2014;9:60–63.
41. Баев О.Р. Профилактика кровотечений в последовом и раннем послеродовом периоде. Активная или выжидательная тактика? Акушерство и гинекология. 2011;6;27–30.
42. Onwuemene O., Green D., Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2012;119(1):3–5.

References

1. Khan K.S., Wojdyla D., Say L. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006;367:1066–1074.
2. Say L., Chou D., Gemmill A. et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. Lancet Global Health. 2014;2(6):e323–e333.
3. Oksenoyt G.K., Nikitina S.Yu., Andreev E.M. et al. Demographic Yearbook of Russia. 2017. M.: Rosstat; 2017 (in Russ.).
4. Deneux-Tharaux C., Dupont C., Colin C. et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial BJOG. Int J Obstet Gynaecol. 2010;117:1278–1287.
5. Kramer M.S., Berg C., Abenhaim H. et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum haemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2013;209:449e1–7.
6. Calvert C., Thomas S.L., Ronsmans C. et al. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e41114.
7. Bateman B.T., Berman M.F., Riley L.E., Leffert L.R. The epidemiology of postpartum haemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. Anesth Analg. 2010;110:1368–1373.
8. Russian statistical yearbook. M., Rosstat; 2018 (in Russ.).
9. Sheveleva A.S. Physiological changes in the hemostatic system during pregnancy. Medicine: the challenges of today. Materials V International. scientific conf. (St. Petersburg, July 2018). SPb.: Svoye izdatel'stvo; 2018 (in Russ.).
10. Kiryushenkov P.A. Physiology of the hemostatic system and its features in uncomplicated pregnancy. Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya. 2010;4:18–22 (in Russ.).
11. Wojciechowski V.V., Landyshev Yu.S., Tseluiko S.S., Zabolotskikh T.V. Hemorrhagic syndrome in clinical practice. Blagoveshchensk; 2014 (in Russ.).
12. Yashchuk A.G., Maslennikov A.V., Timershina I.R. The state of vascular platelet hemostasis during pregnancy: signs of normal and pathological conditions. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2010;4:17–19 (in Russ.).
13. Callaghan W.M., Kuklina E.V., Berg C.J. Trends in postpartum haemorrhage: United States, 1994–2006. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:353e1–6.
14. Bateman B.T., Berman M.F., Riley L.E., Leffert L.R. The epidemiology of postpartum haemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. Anesth Analg. 2010;110:1368–1373.
15. Prevention, treatment and maintenance algorithm for obstetric hemorrhage. Clinical recommendations (protocol). M., 2014 (in Russ.).
16. Mathai M., Gülmezoglu A.M., Hill S. Saving women's lives: evidence-based recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage Bull World Health Org. 2007;85:322–323.
17. McCormick M.L., Sanghvi H.C.G., Kinzie B., McIntosh N. Preventing postpartum haemorrhage in low-resource settings. Int J Gynaecol Obstet. 2002;77:267–275.
18. World Health Organization Recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. WHO; 2012.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Prevention and management of postpartum haemorrhage, RCOG. Guidelines No 52. London; 2009.
20. Begley C.M., Gyte G.M.L., Devane D. et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2011;11:CD007412.
21. Westhoff G., Cotter A.M., Tolosa J.E. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2013;10:CD001808.
22. Deneux-Tharaux C., Sentilhes L., Maillard F. et al. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). BMJ. 2013;346:f1541.
23. Gülmezoglu A.M., Lumbiganon P., Landoulsi S. et al. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2012;379:1721–1727.
24. McDonald S.J., Middleton P., Dowswell T., Morris P.S. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2013;7:CD004074.
25. Chen M., Chang Q., Duan T. et al. Uterine massage to reduce blood loss after vaginal delivery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2013;122:290–295.
26. Sentilhes L., Lasocki S., Ducloy-Bouthors A.S. et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Br J Anaesth. 2015;114(4):576–587.
27. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2007;4:CD001886.
28. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376:23–32.
29. Matteson K.A., Rahn D.D., Wheeler T.L. et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. Obstet Gynecol. 2013;121(3):632–643.
30. Novikova N., Hofmeyr G.J. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2010;7:CD007872.
31. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. Semin Thromb Hemost. 2003;29:125–130.
32. Ducloy-Bouthors A.-S., Jude B., Duhamel A. et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. Crit Care. 2011;15:R117.
33. Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. Expert Opin Pharmacother. 2011;12:503–516.
34. Yang H., Zheng S., Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood lose: a randomized, comparative, multicenter trial. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2001;36:590–592.
35. Gungorduk K., Asıcıoğlu O., Yıldırım G. et al. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery? A randomized controlled study. Am J Perinatol. 2013;30:407–413.
36. Shakur H., Beaumont D., Pavord S. et al. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2:CD012964. DOI: 10.1002/14651858.CD012964.
37. De Lange N.M., Lancé M.D., de Groot R. et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. Obstet. Gynecol. Surv. 2012;67(7):426–435.
38. Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A., Ionanidze T.B. Hemostatic therapy for bleeding during pregnancy. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013;4:6–11 (in Russ.).
39. Lindoff C., Rybo G., Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. Thromb. Haemost. 1993;70(2):238–240.
40. Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A., Ionanidze T.B. Bleeding up to 22 weeks of pregnancy: clinic, diagnosis, hemostatic therapy. Meditsinskiy sovet. 2014;9:60–63 (in Russ.).
41. Baev O.R. Prevention of bleeding in the sequence and the early postpartum period. Active or expectant tactics? Akusherstvo i ginekologiya. 2011;6:27–30 (in Russ.).
42. Onwuemene O., Green D., Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2012;119(1):3–5.

Сведения об авторах:
Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета;
Джохадзе Лела Сергеевна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета.
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Контактная информация: *Джохадзе Лела Сергеевна, e-mail: anton-b1@mail.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *23.10.2018.*

About the authors:
Yulia E. Dobrokhotova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty;
Lela S. Djokhadze — MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty.
Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.
Contact information: *Lela S. Djokhadze, e-mail: anton-b1@mail.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *23.10.2018.*

STADA

КОГДА КАЖДАЯ СЕКУНДА НА СЧЕТУ!

В 2 РАЗА УДОБНЕЕ*

РУ ЛП-004676 от 26.01.18

Реклама

2 АМПУЛЫ*
ВМЕСТО ЧЕТЫРЕХ[3]

Рекомендуемая разовая доза[2,4]
для взрослого пациента
1 г транексамовой кислоты

40%

Уменьшает объем периоперационной кровопотери на 40%[1,5]

Снижает потребность в донорских элементах крови на 30%[1,5]

Оказывает системный противовоспалительный эффект[2]

Не повышает риск тромботических осложнений[6]

*В СРАВНЕНИИ С ФОРМОЙ ВЫПУСКА ТРАНЕКСАМ Р-Р 50 МГ/МЛ

АО «Нижфарм». 119017, г. Москва, ул. Большая Ордынка, д. 44, стр. 4
тел./факс: (495) 783-13-03
www.stada.ru

Материал подлежит распространению в местах проведения медицинских выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Распространение иным образом и иным лицам запрещено. Федеральный закон от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе». Дата печати: февраль 2019.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

1. Яворовский А. Г., Зюляева Л. П., Чарная М. А. с соавт. Эффективность и безопасность транексамовой и аминокапроновой кислоты при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения // Анестезиология и реаниматология. 2009, No 5, С. 10-15.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Транексам р-р 100 мг/мл. РУ ЛП-004676-260118.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Транексам р-р 50 мг/мл. РУ ЛСР – 001709/07 от 11.09.12.
4. www.ema.europa.eu Краткое описание продукта (транексамовая кислота).
5. Генри Д.А., Карлесс П.А., Моксей А.Д. и др. Применение антифибринолитиков для минимизации периоперационных аллогенных гемотрансфузий. Кохрейновская база данных. Сист. Обзор 2007; (3): CD001886.
6. Гайет-Агерон А., Прето-Мерино Д., Кер К. и др. Влияние задержки лечения на эффективность и безопасность антифибринолитиков при остром тяжелом кровотечении: мета-анализ отдельных данных у 40 138 пациентов с кровотечением. www.thelancet.com Том 391, 2018 г.

DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-40-43

К вопросу о женском интимном здоровье

М.С. Селихова, Н.Д. Углова

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания репродуктивной системы женщины остаются актуальной проблемой и существенно снижают репродуктивный потенциал. Среди возбудителей этой группы заболеваний все бóльшую роль играют вирусные инфекции. Основной путь инфицирования внутренних половых путей женщины — восходящий. В настоящее время в России отсутствует четкая система медико-санитарных мероприятий, направленных на создание здорового образа жизни и формирование гигиенических навыков у девочек и женщин репродуктивного возраста. Отмечается низкая приверженность использованию специальных средств интимной гигиены. Возрастает роль врача акушера-гинеколога в проведении превентивных мер и формировании ответственного отношения у девочки и женщины к ее репродуктивному здоровью. Современная линейка средств для ухода за деликатными зонами позволяет восстанавливать и поддерживать нормобиоценоз. При выборе средств гигиены следует учитывать аллергический фон пациентки, а также наличие дополнительных положительных эффектов. Например, активированную глицирризиновую кислоту, составляющую основу геля Эпиген Интим, — природный иммуностимулятор с противовоспалительным действием — можно считать средством выбора для молодых женщин, имеющих факторы риска развития воспалительных заболеваний половой сферы или иммунодефицитные состояния, в т. ч. во время беременности.

Ключевые слова: *репродуктивное здоровье, интимная гигиена, вирус простого герпеса, вирус папилломы человека, активированная глицирризиновая кислота, иммуностимулятор, гель Эпиген Интим.*

Для цитирования: *Селихова М.С., Углова Н.Д. К вопросу о женском интимном здоровье. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):40–43.*

Female intimate health

M.S. Selikhova, N.D. Uglova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

IInflammatory disorders of the female reproductive system are still an important issue since they significantly reduce reproductive potential. Viral infections have an increasing role among the pathogens of these disorders. The most common mode of infection is the ascending pathway. Currently, there is no efficient medical sanitary measures to cultivate a healthy lifestyle and personal hygiene habits in girls and women of reproductive age. Low intimate hygiene compliance is reported. There is an increasing role of a gynecologist to realize preventive measures and to cultivate in girls and women a responsibility for reproductive health. Modern intimate hygiene products recover and maintain healthy vaginal biocoenosis. When selecting an intimate hygiene product, allergies and additional benefits should be considered. Activated glycyrrhizic acid, a base for Epigen Intim Gel, is a natural immunostimulator with anti-inflammatory activity which should be considered as a product of choice for young women who have risk factors for genital inflammatory disorders or immunodeficiencies (even in pregnancy).

Keywords: *reproductive health, intimate hygiene, herpes simplex virus, human papillomavirus, activated glycyrrhizic acid, immunostimulator, Epigen Intim Gel.*

For citation: *Selikhova M.S., Uglova N.D. Female intimate health. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):40–43.*

Одним из приоритетных направлений развития медицины в Российской Федерации в настоящее время является охрана материнства и детства. Сохранение репродуктивного здоровья женщины приобретает особую значимость в условиях крайне сложной демографической ситуации в стране: угроза депопуляции населения сохраняется, уровень репродуктивного потенциала низкий, гинекологические заболевания широко распространены, частота абортов, невынашивания беременности, в т. ч. у молодых и нерожавших женщин, высока [1]. Воспалительные заболевания репродуктивной системы женщины в настоящее время занимают первое место в структуре гинекологических заболеваний, показывая рост частоты за последние годы [2, 3].

Основной путь инфицирования внутренних половых путей женщины — восходящий. При скрининговом исследовании нарушения микробиоценоза влагалища регистрируются у 9–24% клинически здоровых женщин, а у пациенток гинекологических стационаров — в 45–86% случаев. Особенно острым становится этот вопрос во время беременности. Преждевременные роды в сроках 28–33 нед. обусловлены инфекционными причинами в каждом втором случае [4]. Именно восходящая бактериальная инфекция у 40–50% женщин ассоциирована с преждевременными родами, а если бактериальный вагиноз диагностирован у беременной в I триместре, в сроке менее 16 нед., риски преждевременных родов увеличиваются вдвое [5].

Таким образом, слизистые оболочки нижних половых путей женщины представляют собой главные ворота для входа инфекции и играют фундаментальную роль в патогенезе первичной инфекции.

Для защиты внутренних половых органов женщины природа создала несколько барьеров на пути возбудителей заболеваний. С анатомо-физиологической точки зрения именно вульва представляет собой первый барьер на пути патогенных факторов. Прежде всего, это анатомические особенности девочки, а именно девственная плева, которая играет защитную роль. В области преддверия влагалища расположены устья протоков парауретральных желез, многочисленных больших и малых желез, которые обеспечивают увлажненность среды. Кожа, образующая большие половые губы, содержит значительное количество потовых и сальных желез. Большие железы преддверия (бартолиновы) расположены в основании больших половых губ на глубине около 1 см. При их инфицировании образуются кисты, в которых в дальнейшем могут развиться воспаление и нагноение, требующие оперативного лечения. Воспалительным процессам подвержены и малые железы преддверия, выстланные цилиндрическим однорядным эпителием, секретирующим слизь.

К механизмам физиологической защиты влагалища относятся естественная десквамация эпителия и влагалищные выделения. Вагинальный секрет — это серозный транссудат, секрет желез слизистой оболочки цервикального канала и больших желез преддверия влагалища, он содержит лейкоциты и клетки слущенного эпителия. Таким образом, влагалищные выделения имеют физиологический характер и являются абсолютной нормой для здоровой женщины, что и определяет особенности интимной гигиены.

Для здоровья женщины важно, чтобы во влагалище сохранялась кислая среда с pH 3,5–4,5 [6]. В норме микрофлора влагалища на 95% состоит из лактобактерий, которые продуцируют молочную кислоту. Именно кислая среда является следующим после девственной плевы естественным барьером. Смещение pH в щелочную сторону создает благоприятные условия для размножения патогенных микроорганизмов.

Почему же эти защитные барьеры в настоящее время не срабатывают? Почему на сегодняшний день одними из самых распространенных воспалений являются вульвовагинальные инфекции [7]?

Проведенные исследования свидетельствуют, что половую жизнь до 17 лет начинают две трети подростков, при этом до наступления совершеннолетия четверть сексуально активных девушек успевают сменить трех и более половых партнеров [1]. Из числа гинекологических больных в возрасте 15–19 лет инфекционно-воспалительными заболеваниями гениталий страдают от 20 до 45% пациенток. Эксперты ВОЗ убеждены, что в нашей стране опасность заражения инфекциями, передающимися половым путем, в частности ВИЧ, крайне высока [8].

Наиболее сложной является ситуация с плохо контролируемыми вирусными инфекциями человека [9]. Генитальный герпес — одна из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем [10]. Для типичной клинической картины генитального герпеса характерны единичные или множественные везикулезные элементы на слизистых оболочках половых органов и прилежащих участках кожи, возникающие на эритематозном фоне. Через 1–2 дня после появления они вскрываются, образуя везикулы, мокнущие эрозии, реже язвочки с эпителизацией под коркой. В то же время, согласно данным литературы, в 40–75% случаев генитальный герпес протекает атипично, без характерных герпетических высыпаний [10]. Генитальный герпес в 91–97% случаев передается половым путем. Установлена прямо пропорциональная связь наличия антител к вирусу простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) с числом сексуальных партнеров и обратно пропорциональная — с возрастом первого полового контакта. Если в 14–15 лет только 0,5% девушек серопозитивны к ВПГ-2, в 19–20 лет — 2,5%, то к 30–32 годам — уже 25% [10]. При инфицировании чаще всего поражаются вход во влагалище, устье мочеиспускательного канала или половые губы; необходимо помнить об атипичном течении генитального герпеса [10]. Согласно современным представлениям о патогенезе ВПГ вирус, попав в организм, сохраняется в нем в течение всей жизни человека. Таким образом, единственный способ избежать заболевания заключается в формировании ответственного отношения к своему здоровью и проведении превентивных мероприятий.

Преимущественно половой путь передачи имеет и другая группа вирусов — вирус папилломы человека (ВПЧ). Им в течение жизни инфицируются более 80% сексуально активного населения мира, при этом у большинства людей происходит самоэлиминация вирусов. Около 10% пациентов имеют клинические проявления. Особый интерес исследователей к этой группе вирусов обусловлен их онкогенным потенциалом, особенно 16-го и 18-го типов. Клиническое течение папилломавирусной инфекции делят на три периода: латентный, субклинический и клинический с развитием экзофитных кондилом и неоплазий. Экзофитные кондиломы, видимые невооруженным глазом, оказывают выраженное влияние на качество жизни женщин. Эти пациентки страдают от боли, зуда, дизурии, диспареунии, что приводит к снижению самооценки женщины. У 41% женщин меняется стиль жизни, 13% отказываются от половой жизни [11]. Частота заболеваемости аногенитальными кондиломами, по данным Минздрава России, в 2001 г. составила 26 человек на 100 тыс. населения, в 2011 г. — 29,4 на 100 тыс. населения. В последнее десятилетие в разных странах отмечен значительный рост этого показателя [11, 12].

Лечение вирусных поражений представляет серьезные трудности и включает деструкцию экзофитных образований, цитотоксические препараты, иммунокорригирующие средства, препараты, действующие на репликацию, транскрипцию и трансформацию ДНК ВПЧ, неспецифические средства. Кроме того, все шире внедряется профилактическая вакцинация и изучаются перспективы терапевтической вакцинации.

Несмотря на сложную демографическую ситуацию, первые роды в России, по статистике, приходятся на 28,8 года, т. е. между половым дебютом и первыми родами проходит около 10 лет. Безусловно, врач акушер-гинеколог не может осуществлять контроль над рисковым сексуальным поведением молодежи, это не его сфера влияния. Но в сложившейся ситуации возрастает роль врача акушера-гинеколога в санитарно-гигиеническом просвещении девочек и женщин активного репродуктивного возраста. Именно врач должен донести до пациенток информацию о значимости интимной гигиены для сохранения репродуктивного здоровья женщины.

Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н, который является основным документом, регламентирующим деятельность врача акушера-гинеколога в настоящее время, включает раздел «Порядок оказания медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями». Особое внимание в нем уделяется санитарно-гигиеническому просвещению девочек: «...первичная медико-санитарная помощь девочкам включает персонифицированное консультирование девочек и их законных представителей по вопросам интимной гигиены, риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем...» (пункт 88). В соответствии с данным приказом акушер-гинеколог должен проводить профилактические осмотры девочек в возрасте 3, 7, 12, 14, 15, 16 и 17 лет. Целью осмотров являются оценка степени полового развития и консультирование по вопросам личной гигиены, что отражено в пункте 92 приказа [13].

Кроме того, в пункте 84 указано, что «основной задачей первичной медико-санитарной помощи гинекологическим больным является профилактика, раннее выявление и лечение наиболее распространенных гинекологических заболеваний, а также оказание медицинской помощи при неотложных состояниях, санитарно-гигиеническое образование».

К сожалению, нужно признать, что в своей повседневной работе врач акушер-гинеколог вопросам санитарно-гигиенического образования уделяет минимальное внимание. Вместе с тем несоблюдение правил интимной гигиены приводит к нарушению нормального биоценоза влагалища и способствует развитию воспалительных процессов. До сих пор широко бытует мнение о целесообразности использования мыла в целях интимной гигиены, но мыло, ощелачивая среду, нарушает нормальные показатели pH влагалища. Важно объяснить пациентке, что для этой цели должны использоваться средства, специально разработанные для ухода за деликатными зонами. Гигиенические процедуры необходимо проводить ежедневно дважды (утром и вечером), дополнительно после интимной близости, в период менструации рекомендуется увеличить количество процедур до 4 раз в день.

Среди средств интимной гигиены заслуживает особого внимания **гель Эпиген Интим**. Этот гель не является лекарственным средством, он относится к косметической продукции и подходит для частого применения. Гель комфортен для использования благодаря нейтральному pH.

Активным компонентом геля Эпиген Интим является глицирризиновая кислота, содержащаяся в корне солодки голой. Ее целебные свойства известны еще с древних времен. Среди растений, применяемых в восточной медицине, солодка занимает главенствующее положение, в то время как знаменитый корень женьшеня — только третье. Не случайно в последнее время исследователями подробно изучаются эффекты глицирризиновой кислоты. Показано, что глицирризиновая кислота является природным иммуностимулятором, способствует торможению выброса кининов и синтеза простагландинов в зоне воспаления, что обусловливает ее противовоспалительный эффект [14]. Исследования B. Kukurtchu (2012) свидетельствуют об эффективности этого природного вещества в отношении многих вирусных инфекций [15]. Кроме того, глицирризиновая кислота при местном применении может оказывать регенерирующее воздействие, улучшая репарацию кожи и слизистых оболочек. Компанией-производителем линии средств Эпиген Интим разработан уникальный метод молекулярной активации глицирризиновой кислоты, который позволил повысить ее эффективность и усилить действие средств Эпиген Интим. В состав геля Эпиген Интим добавлена молочная кислота, позволяющая восстанавливать и поддерживать нормальную микрофлору. Показания к его применению сходны с показаниями к применению других средств данной группы, однако с учетом данных об активности входящей в его состав глицирризиновой кислоты противовоспалительного, регенерирующего и иммуностимулирующего характера гель Эпиген Интим можно отнести к гигиеническим средствам первой линии у пациенток, имеющих факторы риска развития воспалительных состояний половой сферы. Это, прежде всего, молодые женщины с нереализованной репродуктивной функцией и в данный момент не планирующие беременность, пациентки, серопозитивные к ВПГ-2 и ВПЧ, имеющие в анамнезе эпизоды вульвовагинальных инфекций, иммунодефицитные состояния любого генеза, в. т. ч. во время беременности. Средство не противопоказано при беременности. Более того, гигиенический уход с помощью геля Эпиген Интим в период беременности поможет поддержать интимную микрофлору, повысить защитные свойства слизистой оболочки влагалища и не допустить бактериального вагиноза или вульвовагинита, риск которых на фоне естественного изменения иммунитета беременной женщины существенно возрастает. Согласно данным опроса врачей (Prindex, весна 2018) гель Эпиген Интим является самым назначаемым гинекологами средством для интимной гигиены.

Таким образом, в современном мире стало очевидно, что проблему инфекций, в т. ч. воспалений репродуктивной системы женщины, не решить только с помощью антибиотиков. В постантибиотиковую эру, в которую уже шагнуло человечество, девиз «Предотвратить проще, чем вылечить» как никогда актуален. Очень важно, чтобы каждый врач акушер-гинеколог это осознал, тем более что санитарно-гигиеническое образование женщины является частью его работы, так же как выполнение приказа № 572н Минздрава в целом.

Литература

1. Хамошина М.Б., Дикке Г.Б., Бриль Ю.А., Лебедева М.Г. Без иллюзий и предубеждения. Репродуктивное здоровье молодых женщин: проблемы, перспективы и пути решения. Информационный бюллетень. М., 2017.
2. Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Малиновская В.В. Воспалительные заболевания репродуктивной системы женщины. М., 2017.
3. Радзинский В.Е., Ипастова И.Д. Субклинические ВЗОМТ: от осознания опасности к программе действий. Информационный бюллетень. М., 2017.
4. Wilkin S.S. The vaginal microbiome, vaginal antimicrobial defence mechanism and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. BJOG. 2015;122(2):213–218.
5. Guaschino S., de Seta F., Piccoli M. Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis. BJOG. 2006;113(suppl 3):46–51.
6. Роговская С.И., Ших Е.В., Рябинкина Т.С. Способы поддержания физиологического баланса вагинального биотопа. Status Praesens. 2018;3(47):60–65.
7. Радзинский В.Е., Тигиева А.В. Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2014;4(45):38–42.
8. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: WHO, 2015.
9. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. и др. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек-подростков в Московской области. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;10(5):46–49.
10. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции). Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М., 1999.
11. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей. М., 2015.
12. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Сапрыкина О.А. ВПЧ-ассоциированные поражения кожи и слизистых оболочек женских половых органов. Возможности локальной терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1:57-61.
13. Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология

(за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изм. и доп.). М., 2014.
14. Ваганова С.Е. Комбинированное лечение доброкачественных заболеваний шейки матки. Акушерство и гинекология. 2010;5:116–120.
15. Kukurtchu B. Activated glycyrrhizinic acid: significance against viral infections. Akush. Ginekol (Sofia). 2012;51(1):46–47.

References

1. Khamoshina M.B., Dikke G.B., Bril Yu.A., Lebedeva M.G. Without illusions and prejudices. Reproductive health of young women: problems, prospects and solutions. News bulletin. M., 2017 (in Russ.).
2. Strizhakov A.N., Kagramanova Z.A., Malinovskaya V.V. Inflammatory diseases of the reproductive system of women. M., 2017 (in Russ.).
3. Radzinsky V.E., Ipastova I.D. Subclinical PID: from the perception of danger to the program of action. News bulletin. M., 2017 (in Russ.).
4. Wilkin S.S. The vaginal microbiome, vaginal antimicrobial defence mechanism and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. BJOG. 2015;122(2):213–218.
5. Guaschino S., de Seta F., Piccoli M. Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis. BJOG. 2006;113(suppl 3):46–51.
6. Rogovskaya S.I., Shih E.V., Ryabinkina T.S. Ways to maintain the physiological balance of the vaginal biotope. StatusPraesens. 2018;3(47):60–65 (in Russ.).
7. Radzinsky V.E., Tigieva A.V. Vulvovaginal diseases: possibilities of pathogenetic therapy. Effektivnaya farmakoterapiya. 2014;4(45):38–42 (in Russ.).
8. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: WHO, 2015.
9. Krasnopolsky V.I., Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. and others. Infection with human papillomavirus among adolescent girls in the Moscow region. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2010;10(5):46–49 (in Russ.).
10. Diseases of the cervix, vagina and vulva (clinical lectures). Edited by prof. V.N. Prilepskaya. M., 1999 (in Russ.).
11. Rogovskaya S.I., Lipova E.V. The cervix, vagina, vulva. A guide for practitioners. M., 2015 (in Russ.).
12. Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V., Saprykina O.A. Lesions of skin and mucous membranes of female genital organs associated with human papillomavirus. Local treatment options. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):57–61 (in Russ.).
13. Order of the Ministry of Health of Russia dated November 1, 2012 No. 572n "On approval of the Procedure for rendering medical care in the profile" obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)" (with changes and additions). M., 2014 (in Russ.).
14. Vaganova S.E. Combined treatment of benign diseases of the cervix. Obstetrics and gynecology. 2010;5:116–120 (in Russ.).
15. Kukurtchu B. Activated glycyrrhizinic acid: significance against viral infections. Akush. Ginekol (Sofia). 2012;51(1):46–47.

Сведения об авторах:
Селихова Марина Сергеевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии;
Углова Наталия Дмитриевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии.
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1.
Контактная информация: *Селихова Марина Сергеевна, e-mail: selichovamarina@yandex.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *09.11.2018.*

About the autors:
Marina S. Selikhova — MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology;
Natalia D. Uglova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology.
Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov square, Volgograd, 400131, Russian Federation.
Contact information: *Marina S. Selikhova, e-mail: selichovamarina@yandex.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *09.11.2018.*

Единственный Гель для ежедневной интимной гигиены на основе **активированной** глицирризиновой кислоты[1]

НАТУРАЛЬНЫЙ ПРИЯТНЫЙ АРОМАТ И ЦВЕТ[3]
Бережно очищает интимную зону и обеспечивает ощущение чистоты и свежести в течение дня

АКТИВИРОВАННАЯ ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ КИСЛОТА В СОСТАВЕ
Обладает выраженным противовоспалительным и регенерирующим эффектом, способствует уменьшению дискомфорта[2]

СОДЕРЖИТ МОЛОЧНУЮ КИСЛОТУ
Поддерживает физиологический pH и естественную микрофлору слизистых оболочек половых органов

Орели Энгер, французская модель и актриса сериала «Элен и ребята»
* Согласно данным Prindex, проводимого ООО «Ипсос Комкон», в 2018 г. Эпиген Интим гель является средством часто назначаемым врачами-гинекологами.
Произведено по заказу «Хемигруп Франс», Франция для ООО «Инвар», Россия
www.epigen.ru
[1] Является косметическим средством [2] После эпиляции, ношения синтетического нижнего белья [3] Экстракт солодки голой в составе
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-44-48

Поражения вульвы красного цвета: дифференцированный подход к диагностике и терапии

Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова

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

РЕЗЮМЕ

Широкое распространение и клиническое многообразие заболеваний вульвы значительно затрудняют их диагностику, поскольку поражения могут быть локализованы на коже, слизистых оболочках половых органов или иметь дополнительные экстрагенитальные проявления. В статье предложен дифференцированный подход к диагностике заболеваний вульвы. Данный подход основан на клинических признаках и морфологической картине заболевания. При выявлении окрашенных в красный цвет образований вульвы следует проводить дифференциальную диагностику между грибковой инфекцией и дерматитами. Представлены методы дифференциальной диагностики и лечения образований вульвы красного цвета, как частых (кандидоз, атопический дерматит, лихен простой хронический, псориаз, контактный дерматит), так и редких (аллергический контактный дерматит, красный плоский лишай) и крайне редких (плазмоклеточный вульвит, болезнь Педжета внемаммарная, наследственный буллезный дискератоз). Описаны методы лечения (системного и топического с применением противогрибковых препаратов Тержинан® и Ломексин®) образований вульвы красного цвета. По мнению авторов, использование данной классификации, которая основана на клинических и морфологических признаках, может практически помочь клиницисту как в дифференциальной диагностике повреждений вульвы красного цвета, так и в выборе методов лечения.

Ключевые слова: *вульва, образования вульвы, дифференциальная диагностика, кандидоз, дерматит, лихен, псориаз, Тержинан, Ломексин.*

Для цитирования: *Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Поражения вульвы красного цвета: дифференцированный подход к диагностике и терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):44–48.*

Red lesions of the vulva: differentiated approach to diagnosis and treatment

Yu.E. Dobrokhotova, E.I. Borovkova

Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Widespread prevalence and clinical diversity of vulvar disorders significantly hamper their diagnosis since the lesions may affect skin and genital mucosa or manifest extragenitally. The authors discuss differentiated diagnostic approach to vulvar disorders. This appoach is based on clinical signs and morphology of the disorder. Red lesions of the vulva require differential diagnosis between fungal infection and dermatitis. The paper reviews differential diagnosis and treatment approaches to red lesions of the vulva, both common (i.e., candidiasis, atopic dermatitis, lichen simplex chronicus, psoriasis, contact dermatitis), rare (allergic contact dermatitis, lichen ruber planus), and very rare (plasma cell vulvitis, extramammary Paget's disease, benign familial pemphigus). Systemic and topical treatments using antifungal agents (Tergynan® or Lomexin®) for red lesions of the vulva are described. The authors conclude that this classification system based on clinical signs may provide differential diagnosis of red lesions of the vulva as well as facilitate treatment choice.

Keywords: *vulva, lesions of vulva, differential diagnosis, candidiasis, dermatitis, lichen, psoriasis, Tergynan, Lomexin.*

For citation: *Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Red lesions of the vulva: differentiated approach to diagnosis and treatment. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):44–48.*

Введение

Широкое распространение и клиническое многообразие заболеваний вульвы значительно затрудняют их диагностику. Поражения могут быть локализованы на коже, слизистых или иметь дополнительные экстрагенитальные проявления. Мы предлагаем дифференцированный подход к диагностике заболеваний вульвы, основанный на клинических признаках и морфологической картине.

Анатомически вульва включает преддверие влагалища, малые и большие половые губы и лобок. Преддверие влагалища ограничено спереди наружной поверхностью девственной плевы и уздечкой клитора, сзади — задней спайкой, по бокам — линией Харта (граница между неороговевающим плоским эпителием преддверия влагалища и ороговевающим эпителием вульвы).

При выявлении окрашенных в красный цвет образований вульвы дифференциальный поиск проводится между грибковой инфекцией и дерматитами (табл. 1).

Частые причины образования вульвы красного цвета

Кандидозный вульвовагинит

Заболевание клинически многообразно и характеризуется появлением ярко-красных, иногда эрозированных пятен и бляшек, локализованных на различных участках вульвы. В тяжелых случаях может быть задействована перианальная зона и верхняя треть внутренней поверхности бедра. Иногда поверх пятен формируются небольшие (1–2 мм) пустулы, а по периферии — красные, желтые или белые папулы либо пустулы. Пустулы легко вскрываются, оставляя небольшие эрозии с шелушением. При вовлечении в воспалительный процесс складок кожи и слизистых могут появляться линейные трещины [1].

Диагностика заболевания основывается на характерной клинической картине и положительном результате теста с гидроксидом калия на мицелий и споры грибка [1, 2]. В настоящее время выделяют неосложненное и осложненное рецидивирующее течение кандидозной инфекции.

Для неосложненного кандидозного вульвовагинита характерны [1]:

- единичные, нечастые эпизоды (≤3 эпизодов в год);
- легкое течение;
- инфицирование *Candida albicans*;
- заболевание соматически здоровых и небеременных женщин.

Выбор терапии при неосложненном кандидозном вульвовагините зависит от предпочтений пациентки, поскольку эффективность как местных, так и системных препаратов высока. В таблице 2 представлены варианты местной и системной терапии при неосложненном течении болезни [1, 2].

Ломексин® — противогрибковый препарат широкого спектра действия для местного применения. Фентиконазол (действующее вещество препарата Ломексин®) является синтетическим производным имидазола и оказывает местное фунгицидное, фунгистатическое, антибактериальное и противовоспалительное действие. Механизм действия заключается в ингибировании синтеза эргостерола, регулирующего проницаемость клеточной мембраны грибов. Препарат активен в отношении дрожжевых грибов *Candida spp.*, грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*), *Trichomonas vaginalis*. В отличие

Таблица 1. Образования вульвы красного цвета
Table 1. Red lesions of the vulva

Частые Common	Редкие Rare	Крайне редкие Very rare
Кандидоз Candidiasis	**Аллергический контактный дерматит** Allergic contact dermatitis	**Плазмоклеточный вульвит** Plasma cell vulvitis
Атопический дерматит (экзема) Atopic dermatitis (eczema)	**Красный плоский лишай** Lichen ruber planus	**Болезнь Педжета внемаммарная** Extramammary Paget's disease
Лихен простой хронический (лишай) Lichen simplex chronicus	**Экзема (эпидермофития) паховой области** Epidermophytia plicarum	**Наследственный буллезный дискератоз (болезнь Хейли-Хейли, доброкачественная пузырчатка)** Benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease)
Контактный дерматит Contact dermatitis	**Стрептококковая инфекция** Streptococcus infection	**Отрубевидный лишай** Chromophytosis
Псориаз Psoriasis	**Болезнь Боуэна** Bowen's disease	**Розовый лишай** Pityriasis rosea

Таблица 2. Терапия неосложненного кандидозного вульвовагинита
Table 2. Treatment for uncomplicated vulvovaginal candidiasis

Препараты Agents	Лекарственная форма и рекомендуемые дозы Release form and recommended dosage
Фентиконазол (Ломексин®) Fenticonazol (Lomexin®)	**Капсула вагинальная 600 мг интравагинально 1 р./сут дважды с интервалом 3 дня** Vaginal capsule, 600 mg intravaginally twice (interval 3 days)
Фентиконазол (Ломексин®) Fenticonazol (Lomexin®)	**Капсула вагинальная 1000 мг интравагинально однократно** Vaginal capsule, 1000 mg, intravaginally once
Фентиконазол (Ломексин®) Fenticonazol (Lomexin®)	**Крем для вагинального и наружного применения 2% 5 г 1–2 р./день в течение 7 дней (курс можно повторить через 10 дней)** Intravaginal and topical cream 2% 5 g, once or twice a day for 7 days (treatment course may be repeated after 10 days)
Бутаконазол Butaconazol	**Крем для наружного применения 2% 5 г в течение 3 дней** Topical cream 2% 5 g, 3 days
Натамицин Natamycin	**Суппозитории вагинальные или крем в течение 6 дней** Vaginal suppositories or cream, 6 days
Клотримазол Clotrimazol	**Крем для наружного применения 1% 5 г или таблетки вагинальные 100 мг интравагинально в течение 7–14 дней** Topical cream 1% 5 g or vaginal tablets, 100 mg, intravaginally for 7 to 14 days
Миконазол Miconazole	**Крем для наружного применения 2% 5 г в течение 7 дней** Topical cream 2% 5 g, 7 days
Тернидазол + неомицина сульфат + нистатин (Тержинан®) Ternidazol + Neomycin sulfate + Nystatin (Tergynan®)	**Таблетки вагинальные: по 1 таблетке (тернидазол 0,2 г + неомицина сульфат 0,1 г + нистатин 100 000 МЕ) в день интравагинально в течение 10 дней** Vaginal tablets (Ternidazol 0.2 g + Neomycin sulfate 0.1 g + Nystatin 100,000 IU), intravaginally, once a day, 10 days
Терконазол Terconazol	**Крем для наружного применения 0,4% 5 г в течение 7 дней** Topical cream 0.4% 5 g, 7 days
Флуконазол Fluconazol	**Таблетки для перорального приема 150 мг однократно** Tablets, 150 mg once per os
Итраконазол Itraconazol	**Таблетки для перорального приема 200 мг однократно** Tablets, 200 mg once per os

от других известных азольных соединений фентиконазол ингибирует биосинтез протеаз *Candida spp.* при концентрациях ниже минимальной подавляющей концентрации (от 0,25 до 16 мкг/мл). Это действие не зависит от величины антимикотической активности и обусловлено ингибированием одной из стадий образования протеолитических ферментов дрожжеподобными грибами. Препарат может быть использован в виде крема для наружного и вагинального применения и капсул вагинальных по 600 и 1000 мг.

При частоте рецидивов кандидозной инфекции более 4 раз в год и развитии заболевания у пациенток с сахарным диабетом, ожирением или на фоне беременности ставится диагноз осложненного кандидозного вульвовагинита. В этом случае лечебная тактика определяется типом возбудителя [2].

В случае рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, вызванного *C. albicans*, назначается следующее лечение: флуконазол 150 мг внутрь каждые 72 ч 3 дозы, далее по 150 мг 1 р./нед. в течение 6 мес., или клотримазол 200 мг (крем 2% 10 г) во влагалище 2 р./нед. либо по 500 мг во влагалище 1 р./нед. в течение 6 мес., или итраконазол 100–200 мг/сут внутрь курсом до 6 мес.

При неальбиканс-кандидозном вульвовагините рекомендованы следующие схемы терапии:

- *C. glabrata*: капсулы с борной кислотой 600 мг/сут в течение 14 дней, нистатин в лекарственной форме суппозитории вагинальные 250 000 или 500 000 ЕД по 1 суппозиторию 2 р./сут, нистатин в лекарственной форме мазь для наружного применения 2 р./день в течение 14 дней или Тержинан® в лекарственной форме таблетки вагинальные в течение 10 дней. При неэффективности: флюцитозин крем для наружного применения 17% по 5 г во влагалище на ночь в течение 14 дней;
- *C. krusei*: клотримазол, миконазол, натамицин или терконазол во влагалище в течение 7–14 дней;
- при других типах кандидозной инфекции – системная терапия флуконазолом.

При вульвовагините у беременных применяется местная терапия клотримазолом или миконазолом в течение 7 дней.

Терапия рецидивирующего кандидозного вульвовагинита проводится и системно, и местно, а длительность лечения определяется частотой рецидивов и эффективностью проводимого лечения.

Атопический дерматит (экзема)

Атопический дерматит — это хроническое экзематозное воспаление неясной этиологии. Заболевание характеризуется появлением красных образований с плохо очерченными краями, экскорифицированных или лихенизированных бляшек, преимущественно расположенных на наружной поверхности малых половых губ. Преобладающим симптомом является сильный зуд, приводящий к расчесам и царапинам, которые еще больше усиливают дискомфорт и вызывают болевые ощущения [3, 4].

Диагноз атопического дерматита основывается на клинических признаках, данных мазка-отпечатка или биопсии с идентификацией аллергена или исключением дерматоза. Примерно у 70% пациентов сопутствующим заболеванием является сезонная лихорадка или бронхиальная астма [5, 6]. При остро возникшем зуде необходимо дифференцировать заболевание с контактным аллергическим дерматитом, а при его длительности более 2 нед. — с псориазом.

Лечение симптоматическое, включает [3–5]:

- увлажняющие кремы после душа (Keri, Nutraderm, Nutraplus), гипоаллергенное мыло (Dove, Keri, Lowella);
- бетаметазон в лекарственной форме мазь для наружного применения 0,1% 2–3 р./сут в течение 2 нед. с постепенной отменой или переходом на триамцинолон мазь для наружного применения 0,1%;
- при тяжелом течении применяют такролимус в форме мази для наружного применения 0,1%;
- для быстрого купирования зуда — преднизолон 20–40 мг/сут в течение 7–10 сут или антигистаминные средства.

Лихен хронический

Лихен хронический — это эндогенная экзема, проявляющаяся неконтролируемым вульварным зудом, возникающим преимущественно в ночное время [6, 7].

Клинические проявления очень схожи с атопическим дерматитом, за исключением того, что бляшки могут быть более красными или красно-коричневыми. В некоторых случаях, например после неполного лечения, воспаление клинически не проявляется и бляшки окрашиваются в цвет кожи. По причине постоянного трения и экскориаций развиваются лихенизация и эрозии. Под воздействием влаги (пот, моча, выделения из влагалища) утолщенный красный эпидермис белеет, что напоминает изменения кончиков пальцев после длительного плавания [7, 8].

Диагностика заболевания основана на клинических признаках, биопсия проводится редко. Гистологически характерен акантоз эпителия и воспалительная инфильтрация поверхностного слоя дермы [7].

Лечение симптоматическое, включает [7, 8]:

- мази для наружного применения с кортикостероидами: слабого действия — триамцинолон 0,1%, умеренного действия — бетаметазон 0,1% 2–3 р./сут в течение 2 нед. с постепенной отменой или переходом на триамцинолон 0,1%;
- кортикостероид сильного действия (мазь клобетазол 2 р./сут) до улучшения, с переходом на триамцинолон;
- при тяжелом течении показаны инъекции триамцинолона в очаг нейродермита;
- пимекролимус крем для наружного применения 1% 2 р./сут длительно.

Псориаз

Псориаз — это папулезно-десквамативный дерматоз, характеризующийся образованием эритематозных папул и бляшек, покрытых белыми или серебристыми чешуйками. Заболевание проявляется одиночными или множественными резко очерченными возвышающимися красноватыми бляшками, преимущественно локализованными на больших половых губах. В большинстве случаев имеются типичные псориатические бляшки, расположенные на лобке, ягодицах, локтях и коленях. Крайне редко псориаз локализуется только на вульве [6, 8].

Зуд обычно незначительный или отсутствует вовсе, но иногда могут наблюдаться расчесы и лихенификация. Диагноз псориаза может быть поставлен клинически, если на теле есть типичные псориатические бляшки. Когда поражена только вульва, для окончательного диагноза необходимо проведение биопсии [6, 9].

Терапия по преимуществу симптоматическая и включает устранение психического перенапряжения, отказ от употребления алкоголя, назначение витаминов групп B и D, использование дегтярных шампуней, кортикостероидов

слабого (гидрокортизон 0,1%) или умеренного (бетаметазон 0,1%) действия и инъекции триамцинолона в длительно существующие отдельные бляшки [6, 9].

Редкие причины образований вульвы красного цвета

Аллергический контактный дерматит

Большинство аллергических контактных дерматитов вульвы развиваются после использования лекарств или косметических средств. Клинически они проявляются красными шелушащимися пятнами и бляшками с четкими границами, сходными с таковыми при атопическом дерматите [5, 7]. Возможно образование большого количества мелких пузырьков и булл. Везикулы легко вскрываются с образованием эрозий. Этот процесс нужно дифференцировать с экзематозным кандидозом или импетиго [1]. Воспаление, которое локально присутствует при аллергическом контактном дерматите, может вызвать эритему и отек вульвы [9].

Клинические симптомы неспецифичны и проявляются умеренным зудом, чувством жара в пораженной области и появлением царапин. Сочетание таких признаков, как эритема, образование чешуек, эрозии, корки, и данные об использовании местных препаратов позволяют поставить диагноз. Диагноз подтверждается исчезновением всех клинических проявлений в течение 10 дней после прекращения воздействия провоцирующих факторов [2, 5, 9].

Контактный дерматит неаллергического генеза

Самая распространенная причина этого заболевания — чрезмерная гигиена. В результате появляющейся при этом сухости вульвы формируются микротрещины. Недержание мочи и использование прокладок являются самостоятельными причинами дерматита, а местное применение имиквимода или фторурацила приводит к образованию эрозии, красных пятен и бляшек. Применение жидкого азота, ди- или трихлоруксусной кислоты для удаления генитальных бородавок, кантаридина для лечения контагиозного моллюска почти всегда приводит к появлению волдырей, которые, лопаясь, оставляют круговые эрозии и даже язвы с приподнятой тканью по периферии [5–7, 9].

Клинически обнаруживаются красные пятна и бляшки, похожие на другие экзематозные заболевания (атопический и аллергический контактный дерматит). Отличительной чертой служит выраженная эритема коричнево-красного цвета. Сильный зуд и появление царапин менее характерны [4, 9].

Диагностика неаллергического контактного дерматита основана на данных о чрезмерной гигиене, избытке влаги в зоне поражения (пеленочный дерматит, недержание мочи), применении химических веществ (неразбавленный отбеливатель, сильные детергенты, спирт) или каустических препаратов (подофиллин, фторурацил, имиквимод, ди- или трихлоруксусная кислота).

Лечение симптоматическое, включает [4, 5, 9]:

- устранение провоцирующих факторов;
- увлажняющие кремы после душа (Keri, Nutraderm, Nutraplus);
- гипоаллергенное мыло (Dove, Keri, Lowella);
- триамцинолон мазь для наружного применения 0,1% 2–3 р./сут в течение 2 нед.;
- антигистаминные средства.

Красный плоский лишай

Красный плоский лишай — это хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, реже поражающее ногти и волосы, типичными элементами которого являются лихеноидные папулы. Причина возникновения заболевания неизвестна, оно отнесено к аутоиммунным процессам, при которых экспрессия не идентифицированного до настоящего времени антигена кератиноцитами базального слоя приводит к активации и миграции в кожу Т-лимфоцитов с формированием иммунного ответа и воспалительной реакции [2, 9].

По клиническому течению выделяют типичную, гипертрофическую (веррукозную), атрофическую, пигментную, пузырную, эрозивно-язвенную и фолликулярную формы [7–9].

Красный плоский лишай может поражать различные области, но преимущественно локализуется в аногенитальной. Наиболее распространенным является эрозивный лишай, реже заболевание проявляется в виде резко очерченных папул с плоским верхом и/или бляшек красного или желтого цвета. Изредка обнаруживается феномен Кебнера (появление высыпаний на участках травмы), конфигурация образований может быть линейной или угловой, но не круглой. При поражении вульвы очаги чаще локализованы на коже больших половых губ, слизистые в патологический процесс не вовлекаются. Очень характерны экстрагенитальные очаги красного плоского лишая в виде кружевной сети тонких (<1 мм) белых или серых линий (бороздки Уикхема), которые обнаруживаются на щечных поверхностях полости рта [9].

Эрозивная форма сопровождается болевыми ощущениями или легким зудом либо протекает бессимптомно [9]. Зачастую диагноз ставится клинически, но рекомендуется подтвердить его биопсией. Наиболее распространенной гистологической находкой является лимфоцитарная (лихеноидная) воспалительная реакция [10]. Выбор участка для проведения биопсии основывается на наиболее выраженных изменениях кожи и ее пигментации, что значимо в целях исключения плоскоклеточной карциномы [10, 11].

Терапия симптоматическая, включает:

- 0,1% мазь бетаметазон 2 р./сут или 0,05% мазь клобетазол 2 р./сут;
- свечи с гидрокортизоном 25 мг во влагалище ежедневно или 0,1% крем бетаметазон в течение 2 нед. [9, 10].

Плоские внутриэпителиальные поражения вульвы

Плоские внутриэпителиальные поражения вульвы — это ассоциированное с вирусом папилломы человека (ВПЧ) заболевание (прежнее название — неоплазия Боуэна) [11–14].

Клинически заболевание проявляется резко очерченными папулами с плоскими вершинами красного или красно-коричневого цвета, локализованными на любых участках вульвы. В ряде случаев поражения окрашены в белый, коричневый, черный или телесный цвет. На их поверхности может наблюдаться гиперкератоз или эрозия [10, 12, 13].

Реже развивается «дифференцированный тип» неоплазии, не связанный с ВПЧ. Он представляет собой одиночную папулу или узелок диаметром от 2 до 5 см белого, красного или коричневого цвета [11].

Оба типа плоскоклеточных интраэпителиальных поражений протекают клинически бессимптомно. Зуд и болевые ощущения развиваются крайне редко и не бывают выраженными. Диагноз неоплазии должен быть подтвержден биопсией с забором биоптата из особо утолщенной области или края любой хронической эрозии или язвы,

которая не реагирует на медикаментозную терапию [14]. О возможности иммунокоррекции папилломавирусной инфекции, в т. ч. на фоне беременности, сообщала Т.Н. Бебнева (2018) [15].

Крайне редкие причины образований вульвы красного цвета

Крайне редкими причинами поражений вульвы красного цвета могут быть плазмоклеточный вульвит, болезнь Хейли-Хейли и внемаммарная болезнь Педжета.

Плазмоклеточный вульвит — это хроническое воспаление преддверия влагалища и малых половых губ, для которого характерны гиперемия и «бархатистость» поверхности. Причина заболевания не установлена. Клинически оно проявляется болью и зудом, локализованными в преддверии влагалища и связанными с появлением красноватых бляшек, легко травмируемых с формированием длительно незаживающих эрозий [6–8].

Диагноз устанавливается только на основании гистологического исследования при наличии в материале инфильтрации плазматическими клетками. Терапия симптоматическая и основана на применении кортикостероидных мазей (0,1% мазь бетаметазон), поверхностной лазерной деструкции эпителия и гиалуроновой кислоты [10].

Внемаммарная болезнь Педжета представляет собой единичные или множественные резко очерченные пятна или бляшки, похожие на псориаз, атопический или контактный дерматит. Заболевание чаще всего возникает у женщин старше 60 лет. Для диагностики требуется проведение биопсии [10].

Болезнь Хейли-Хейли — это наследственный буллезный дискератоз (доброкачественная пузырчатка), проявляющийся красными пятнами и бляшками с различной степенью эрозирования. Эти поражения имитируют картину псориаза, экземы, красного плоского лишая и внемаммарной болезни Педжета. Отличительной особенностью является побеление поверхности поражения под действием влаги. Болезнь манифестирует у молодых женщин, характеризуется симметричностью локализации бляшек на груди, спине и в подмышечных впадинах, отмечается семейный анамнез заболевания. Диагноз подтверждается гистологически [16].

Лечение симптоматическое: 0,1% мазь бетаметазон 3 р./сут, дапсон 50 мг/сут, системная терапия преднизолоном 60 мг/сут. Описан положительный эффект от применения комбинированных оральных контрацептивов [16].

Заключение

Клинико-морфологическое многообразие поражений вульвы обусловлено ее анатомическим строением и близостью перианальной области. Большинство поражений локализованы исключительно в пределах вульварного кольца и влагалища, экстрагенитальные поражения встречаются редко.

Использование классификации, основанной на клинических признаках, может помочь клиницисту в дифференциальной диагностике повреждений вульвы и в выборе методов лечения. Для лечения поражений вульвы применяют топические или системные препараты. Назначение топических препаратов (вагинальных суппозиториев, вагинальных таблеток или капсул, кремов и мазей для наружного и влагалищного применения) во многих клинических ситуациях является более предпочтительным в связи с меньшей частотой и тяжестью развития побочных эффектов.

Литература/References

1. Van Schalkwyk J., Yudin M.H., Infectious disease committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol Can. 2015;37:266.
2. Powell A.M., Nyirjesy P. Recurrent vulvovaginitis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014;28:967.
3. Gaydos C.A., Beqaj S., Schwebke J.R. Clinical Validation of a Test for the Diagnosis of Vaginitis. Obstet Gynecol. 2017;130:181.
4. Caro-Bruce E., Flaxman G. Vulvar pruritus in a postmenopausal woman. CMAJ. 2014;186:688.
5. Pichardo-Geisinger R. Atopic and Contact Dermatitis of the Vulva. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017;44:371.
6. Sand F.L., Thomsen S.F. Skin diseases of the vulva: eczematous diseases and contact urticaria. J Obstet Gynaecol. 2018;38:295.
7. Chibnall R. Vulvar Pruritus and Lichen Simplex Chronicus. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017;44:379.
8. Stewart K.M. Clinical care of vulvar pruritus, with emphasis on one common cause, lichen simplex chronicus. Dermatol Clin. 2010;28:669.
9. Lynch P.J., Moyal-Barracco M., Bogliatto F. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. J Reprod Med. 2007;52:3.
10. Cheng H., Oakley A., Rowan D., Lamont D. Diagnostic criteria in 72 women with erosive vulvovaginal lichen planus. Australas J Dermatol. 2015.
11. Yang E.J., Kong C.S., Longacre T.A. Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. Adv Anat Pathol. 2017;24:136.
12. Kuroki L.M., Frolova A.I., Wu N. Yield of Cytology Surveillance After High-Grade Vulvar Intraepithelial Neoplasia or Cancer. J Low Genit Tract Dis. 2017;21:193.
13. Faber M.T., Sand F.L., Albieri V. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. Int J Cancer. 2017;141:1161.
14. Bornstein J., Bogliatto F., Haefner H.K. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. J Low Genit Tract Dis. 2016;20:11.
15. Бебнева Т.Н. Современные представления о влиянии папилломавирусной инфекции на течение беременности. Возможности иммунокоррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;10:2–5.
[Bebneva T.N. Contemporary view ofthe effect of human papillomavirus infection on pregnancy. Immunocorrection capabilities. RMJ. Medical Review. 2018;10:2–5 (in Russ.)].
16. Von Felbert V., Hampl M., Talhari C. Squamous cell carcinoma arising from a localized vulval lesion of Hailey-Hailey disease after tacrolimus therapy. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203:e5.

Сведения об авторах:
Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии;
Боровкова Екатерина Игоревна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии.
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Контактная информация: *Доброхотова Юлия Эдуардовна, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.*

Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *14.01.2019.*

About the authors:
Yulia E. Dobrokhotova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology;
Ekaterina I. Borovkova — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology;
Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.
Contact information: *Yulia E. Dobrokhotova, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.*

Financial Disclosure: *no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *14.01.2019.*

ТЕРЖИНАН

с НИМ спорят,
ЕГО копируют ...

ТЕРЖИНАН - 20 лет, аналогов нет![1]

Препарат выбора для лечения вульвовагинитов[2,3]

- 20 лет успешного применения в России[2,3]
- Максимальный спектр действия на основных возбудителей вагинитов[4]
- Минимальное количество рецидивов после терапии[5]

РУ П N015129/01

Краткая инструкция по медицинскому применению Тержинана
Состав на 1 таблетку: тернидазол 0,2 г неомицина сульфат 0,1 г или 65000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ, преднизолона натрия метасульфобензоат 0,0047 г эквивалентно преднизолону 0,003 г. **Показания для применения:** лечение вагинитов, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, в т.ч.: бактериальный вагинит; трихомониаз влагалища; вагинит, вызванный грибами рода Candida; смешанный вагинит; профилактика урогенитальных инфекций / вагинитов, в т.ч.: перед гинекологическими операциями; перед родами и абортом; до и после установки внутриматочных средств; до и после диатермокоагуляции шейки матки; перед гистерографией. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** возможно применение препарата со второго триместра беременности. Применение препарата в первом триместре беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода или младенца. **Особые указания: в** случае лечения вагинитов, трихомониаза рекомендуется одновременное лечение половых партнеров. Не следует прекращать лечение во время менструации. **Побочное действие:** чувство жжения, зуд и раздражение во влагалище (особенно в начале лечения). В отдельных случаях возможны аллергические реакции. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Лаборатории БУШАРА-РЕКОРДАТИ, 70, авеню дю Женераль де Голль, иммебль «Ле Вильсон», 92800 Пюто, Франция. **Производитель:** СОФАРТЕКС, 21, рю дю Прессо, 28500 ВЕРНУЙЕ, Франция. **Зарегистрировано:** МЗ РФ, РУ П N015129/01 от 21.07.2008 г. **Организация, принимающая претензии:** ООО «Русфик», Россия, 123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д.12, тел. +7 495 225 80 01. Факс: +7 495 258 20 07. E-mail: info@rusfic.com. **Более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению.**

1. На текущую дату (июль 2018года)
2. Comcon Russia
3. IMS Healths
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Тержинан
5.В.Н.Прилепская, Е.А.Межевитинова, П.Р.Абакарова, Т.В.Бровкина, Ш.М.Погосян.
«Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность». Гинекология. 2013; 4: 4-9

ЛОМЕКСИН
Фентиконазол

Реклама

Современный антимикотик

- Отсутствие резистентности[1,2,3,]
- Длительная антирецидивная защита[4, 5]
- 1 капсула для лечения кандидоза[6,7]

ЛОМЕКСИН при молочнице НЕОБХОДИМ

Рег. Уд. ЛС-002508,
ЛСР-008990/10

Краткая инструкция по медицинскому применению Ломексина
Состав на 1 капсулу: фентиконазола нитрат 600 мг или 1000 мг. **Состав на 100 г крема:** фентиконазола нитрат 2,0 г. **Показания для применения:** вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомониаз. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, беременность, лактация, детский возраст. Препарат нельзя назначать во время менструации. **Особые указания:** при продолжительном применении препарата возможно развитие сенсибилизации. Во избежание реинфицирования рекомендуется одновременно проводить лечение партнера кремом. При отсутствии эффекта в течение 3 недель лечение следует прекратить и уточнить диагноз. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** в связи с недостаточностью данных безопасного применения препарата в периоды беременности и лактации, применение препарата в эти периоды не рекомендуется. **Побочное действие:** аллергические реакции - крапивница, сыпь, эритема; местные реакции - жжение, зуд, раздражение в месте применения препарата. **Условия отпуска:** отпускается без рецепта (крем); отпускают по рецепту (капсулы). **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд, Рахинз Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Произведено:** Каталент Итали С.П.А., Виа Неттунense км. 20, 100, Априлья, Италия (капсулы); Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.п.А., Виа М. Чивитали, 1, 20148 Милан, Италия (крем). **Зарегистрировано:** МЗ РФ, РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем). **Организация, принимающая претензии:** ООО "Русфик", Россия, 123610, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12. Тел.: +7 495 225 80 01. Факс: +7 495 258 20 07. E-mail: info@rusfic.com. **Более подробные сведения о препарате, показаниях, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержатся в инструкциях по медицинскому применению.**

1. Инструкции по применения препарата Ломексин;
2. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Байрамова Г.Р., Иванова Е.В. Современные возможности эффективного лечения острого вульвовагинального кандидоза. Акушерство и гинекология №7/2012 с.84, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России, Москва, Россия;
3. Robert A, Fromling. Clinical Microbiology review. Apr. 1988, p 187–217;
4. Доброхотова Ю.Э., Степанов А.В., Иванова И.И., Джибладзе З.М. «Применение Ломексина (фентиконазола) в гинекологической практике». Журнал «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», 2012, т. 11, №3;
5. Murina F., Graziottin A., Felice R., Di francesco S., Mantegazza V. «Il trattamento «short course» della candidosi vulvovaginale acuta: studio comparativo tra il fluconazolo ed il fenticonazolo intravaginale», Minerva Ginecol 2011;63:1–2;
6. J Int Med Res. 1987 Sep-Oct;15(5):319–25. Short-term treatment of vaginal candidiasis with fenticonazole ovules: a three-dose schedule comparative trial. Wiest W1, Ruffmann R. Author information, 1 Frauenklinik, Vinzenz Krankenhaus, Mainz, FRG;
7. Малиновец Е.Н. «Современные представления о вульвовагинальном кандидозе и его терапия». Журнал «Клиническая дерматология и венерология», №1, 2013

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО "Русфик", группа компаний Рекордати, по адресу:
Россия, 123610 г.Москва, Краснопресненская наб., д.12.
Телефон: +7 (495) 225 80 01; Факс: +7 (495) 258 20 07. E-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.ru

RECORDATI

2019
КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ
для акушеров-гинекологов

7–9 февраля Санкт-Петербург

V Общероссийская конференция с международным участием
«ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ К МАТЕРИНСТВУ»

ПРОВЕДЕНО
Зарегистрировано 2797 участников

Отель «Сан[illegible]»

14–16 марта Москва

IV Общероссийский семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ. ВЕСЕННИЕ ЧТЕНИЯ»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

Белгород, Омск, Красноярск, Уфа, Пермь, Воронеж, Краснодар

Цикл научно-практических конференций
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ — ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ»*

StatusPraesens
profmedia

МАРС РУДН

ФЕВРАЛЬ					
Пн		4	11	18	25
Вт		5	12	19	26
Ср		6	13	20	27
Чт		7	14	21	28
Пт	1	8	15	22	
Сб	2	9	16	23	
Вс	3	10	17	24	

МАРТ					
Пн		4	11	18	25
Вт		5	12	19	26
Ср		6	13	20	27
Чт		7	14	21	28
Пт	1	8	15	22	29
Сб	2	9	16	23	30
Вс	3	10	17	24	31

АПРЕЛЬ					
Пн	1	8	15	22	29
Вт	2	9	16	23	30
Ср	3	10	17	24	
Чт	4	11	18	25	
Пт	5	12	19	26	
Сб	6	13	20	27	
Вс	7	14	21	28	

МАЙ					
Пн		6	13	20	27
Вт		7	14	21	28
Ср	1	8	15	22	29
Чт	2	9	16	23	30
Пт	3	10	17	24	31
Сб	4	11	18	25	
Вс	5	12	19	26	

СЕНТЯБРЬ						
Пн		2	9	16	23	30
Вт		3	10	17	24	
Ср		4	11	18	25	
Чт		5	12	19	26	
Пт		6	13	20	27	
Сб		7	14	21	28	
Вс	1	8	15	22	29	

ОКТЯБРЬ					
Пн		7	14	21	28
Вт	1	8	15	22	29
Ср	2	9	16	23	30
Чт	3	10	17	24	31
Пт	4	11	18	25	
Сб	5	12	19	26	
Вс	6	13	20	27	

НОЯБРЬ					
Пн		4	11	18	25
Вт		5	12	19	26
Ср		6	13	20	27
Чт		7	14	21	28
Пт	1	8	15	22	29
Сб	2	9	16	23	30
Вс	3	10	17	24	

25–27 апреля Екатеринбург

IV Общероссийский научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: УРАЛЬСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Центр международной торговли

16–18 мая Москва

VII Общероссийский конгресс с международным участием
«РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ: ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ К ЗДОРОВОЙ ГЕСТАЦИИ. ПРОБЛЕМЫ ВРТ»

Отель «AZIMUT Олимпик»

7–10 сентября Сочи

XII Общероссийский научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»
X Всероссийская научно-практическая конференция и выставка **«ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»**

Зимний театр и гранд-отель «Жемчужина»

18–19 октября Ростов-на-Дону

III Общероссийский научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ДОНСКИЕ СЕЗОНЫ»

Конгресс-центр Don-Plaza

14–16 ноября Москва

VI Общероссийская конференция
«ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

+7 (499) 346 3902
info@praesens.ru
praesens.ru
vk.com/praesens
facebook.com/stpraesens
instagram.com/statuspraesens

* Даты и место проведения уточняйте на сайте praesens.ru.

DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-51-54

Значение определения овариального резерва у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий

Е.Ю. Антропова

КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Миома матки занимает лидирующее место по частоте заболеваний в репродуктивном возрасте. На данный момент вопрос органосохраняющей терапии миомы матки является актуальным не только для врачей, но и для большинства пациенток. К настоящему времени имеются существенные достижения в лечении миомы матки. В обзоре литературы представлен современный взгляд на оценку овариального резерва (ОР) у женщин репродуктивного возраста с миомой матки. Особое внимание уделено функции яичников после проведения эмболизации маточных артерий (ЭМА), с одной стороны, и после других оперативных методов лечения миомы матки — с другой. Женское бесплодие — актуальная проблема современной медицины, а восстановление репродуктивной функции — основная задача клинической практики. В настоящее время скрининг на ОР применяется как фундаментальная часть первоначальной оценки бесплодия у женщин любого возраста. Вопрос о состоянии репродуктивной функции после ЭМА остается открытым, а ее безопасность на сегодняшний день до конца не доказана.

Ключевые слова: *овариальный резерв, миома матки, эмболизация маточных артерий, бесплодие, репродуктивная функция.*

Для цитирования: *Антропова Е.Ю. Значение определения овариального резерва у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):51–54.*

Determination value of ovarian reserve in patients with uterine fibroids after uterine artery embolization

E.Yu. Antropova

Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

In the reproductive age, uterine fibroids take the lead in frequency. At present, an issue of organ preservation therapy of uterine fibroids is relevant not only among physicians but also the majority of patients. To date, there are significant advances in the treatment of uterine fibroids. The literature review presents data on the modern view on the evaluation of ovarian reserve in women of reproductive age with uterine fibroids. Special attention is paid to the data of foreign and domestic authors on the state of ovarian function after uterine artery embolization in comparison with other surgical methods of treatment of uterine fibroids. Female infertility is an actual problem of modern medicine, and the restoration of reproductive function is the main task of physicians in clinical practice. At the present moment, the ovarian reserve screening is a fundamental part of the initial assessment for patients with infertility of any age. The question about the state of reproductive function after uterine artery embolization remains open, and its safety has not been fully proven to date.

Keywords: *ovarian reserve, uterine fibroids, uterine artery embolization, sterility, reproductive function.*

For citation: *Antropova E.Yu. Determination value of ovarian reserve in patients with uterine fibroids after uterine artery embolization. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):51–54.*

Введение

Женское бесплодие является актуальной проблемой современной медицины, а восстановление репродуктивной функции — основной задачей клинической практики [1–3].

В настоящее время скрининг на овариальный резерв (ОР) применяется как фундаментальная часть первоначальной оценки бесплодия у женщин любого возраста. Термин «овариальный резерв» обозначает текущий запас яйцеклеток у женщин, тесно связан с понятием репродуктивного потенциала, используется для описания количества и качества ооцитов в яичниках. Прямое измерение пула примордиальных фолликулов невозможно. Биопсия ткани яичника в сочетании с компьютерным подсчетом дают оценку ОР, но не числа ооцитов, т. к. фолликулы распределяются в яичниках неравномерно [1, 2].

На данный момент существует три группы методов, на основании которых можно получить достаточную информацию о функциональном состоянии яичников: пассивные, функциональные и инструментальные [4, 5].

В опубликованном информативном письме «Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века» под редакцией В.Е. Радзинского (2015) определены категории женщин, которым необходима оценка ОР: в возрасте 30 лет и старше; с операциями на органах малого таза в анамнезе

(резекция, овариэктомия, удаление или перевязка маточных труб); с бесплодием неясного генеза; с отягощенным семейным анамнезом (ранняя менопауза у матери); перенесшие химиотерапию и/или лучевую терапию в прошлом; нуждающиеся во вспомогательных репродуктивных технологиях; заядлые курильщицы; подвергшиеся воздействию профессиональных вредностей [6].

Методы оценки овариального резерва

Для определения функциональной активности яичников в современной практике используются следующие показатели и методы: концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и/или лютеинизирующего гормона в сыворотке крови; содержание в крови антимюллерова гормона (АМГ, Mullerian-inhibiting substance); сывороточный уровень эстрадиола; активность ингибина В; ультразвуковое определение объема яичников, подсчет антральных фолликулов; динамические тесты с кломифена цитратом или агонистами гонадотропных рилизинг-гормонов [7, 8].

Общепризнанный мировой стандарт оценки функционального ОР включает:

- определение концентрации АМГ в крови;
- подсчет количества и оценку диаметра антральных фолликулов при УЗИ;
- определение объема яичников методом трансвагинального УЗИ [9, 10].

В последнее время для оценки ОР широко используют маркеры — ингибин В и АМГ.

Ингибин В — гормон яичника, который ингибирует высвобождение ФСГ (присутствует у овулирующих женщин и не встречается у женщин в постменопаузе) [11]. Уже в 1932 г. исследователи предположили, что может существовать нестероидный регулятор секреции ФСГ, но только в 1976 г. эта гипотеза была подтверждена [12].

К сожалению, первоначальный энтузиазм в отношении ингибина В как инструмента для проверки ОР снизился из-за отсутствия удовлетворительного способа его изучения. При измерении стандартными методами высвобождения ФСГ в сыворотке крови обнаружено более семи активных форм ингибина, а также его неактивных компонентов [13].

Оценка содержания АМГ является инновационным методом определения ОР. В многочисленных исследованиях было показано, что существует корреляция между АМГ, возрастом женщины и количеством антральных фолликулов [14].

АМГ секретируется клетками гранулезы яичниковых фолликулов и отвечает за переход примордиальных фолликулов, находящихся в состоянии покоя, в фазу активного роста, а также, возможно, за выбор чувствительных к ФСГ фолликулов на ранней антральной стадии. Концентрация АМГ прямо коррелирует с объемом яичников и с числом антральных фолликулов и находится в обратной корреляции с концентрацией ФСГ на 2–3-й день менструального цикла.

Причинами сниженного ОР могут быть как физиологические изменения, так и патологические состояния. К патологическим причинам снижения ОР относятся воспалительные и инфекционные заболевания, кисты яичников и оперативные вмешательства на яичниках, эмболизация маточных артерий (ЭМА), интоксикации различной этиологии. Потенциально обратимые причины низкого ОР должны быть устранены, особенно у молодых женщин. Для сохранности ОР у пациенток, требующих оперативного вмешательства, целесообразно максимально сохранить здоровую ткань яичника в любом объеме, отказаться от использования моно- и биполярной коагуляции, вызывающей наиболее глубокую деструкцию овариальной ткани [15].

Согласно приказу Минздрава России от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» перед экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО) не рекомендуется проведение ЭМА из-за риска «бедного ответа» [16].

Оценка овариального резерва у пациенток с миомой матки

В литературе отсутствуют данные по оценке ОР при миоме матки. Из многочисленных источников можно заключить, что причиной нарушения репродуктивной функции у пациенток с миомой матки являются гормональные изменения в различных отделах функциональной системы «гипоталамус — гипофиз — яичники — матка». В связи с этим у большинства больных выявляются ановуляторные циклы с различной степенью эстрогенной насыщенности и двухфазные — с недостаточностью лютеиновой фазы [1, 17].

В настоящее время ЭМА рассматривают как самостоятельный и достаточно эффективный метод лечения больных миомой матки [18–20]. В течение длительного времени предполагалось, что ЭМА может применяться для лечения миомы матки только у женщин с реализованной репродуктивной функцией или незаинтересованных в беременности. В основу этого мнения легли представления об отрицательном ишемическом влиянии ЭМА на состояние неизмененного миометрия, в результате которого может наступить нарушение его функциональной способности, и о риске непреднамеренной ЭМА с развитием аменореи [21].

Исследований, касающихся влияния ЭМА на ОР, мало, и они достаточно противоречивы. При изучении базального уровня ФСГ у 63 пациенток до ЭМА и спустя 3 и 6 мес. после нее не установлено значительных изменений, но наблюдалась статистически значимая разница в разных возрастных группах. Так, для пациенток в возрасте 45 лет и старше отмечена приблизительно 15% вероятность повышения уровня ФСГ до перименопаузального [22].

В исследовании Tropeano (2010), проведенном на пациентках моложе 40 лет, не отмечено существенного изменения содержания эстрадиола, ФСГ, АМГ в течение 5 лет после лечения, в отличие от пациенток контрольной группы [23].

Однако, подчеркнем, существуют доказательства того, что у женщин моложе 40 лет определение ФСГ не является чувствительным методом исследования ОР и что уровень АМГ — более точный показатель [24].

Mclucas et al. измеряли уровень АМГ до и через 6 мес. после ЭМА у пациенток моложе 40 лет и не наблюдали каких-либо существенных различий [25]. Напротив, Kim et al. сообщают о значительном снижении АМГ через 3 и 12 мес. после ЭМА [26]. Восстановление данного показателя через 12 мес. исследования наблюдали у пациенток моложе 40 лет. Эти результаты подтверждают гипотезу о влиянии ЭМА на яичники с восстановлением их функции у молодых пациенток.

Необходимо отметить, что ЭМА не единственный метод, который влияет на ОР и функцию яичников. Именно поэтому с практической точки зрения прямые сравнения различных методов лечения миомы матки дают наиболее важную информацию, позволяя выбрать подходящий вариант лечения в каждом конкретном случае.

Hovsepian et al. (2006) первыми предприняли попытку изучить влияние ЭМА (в сравнении с гистерэктомией и миомэктомией) на функцию яичников. Перед вмешательством на 3-й день менструального цикла и через 6 мес. после вмешательства измерялись сывороточные уровни ФСГ и эстрадиола у 55 женщин. За полугодовой период наблюдения значимой разницы в функции яичников у пациенток не выявлено [27].

В 2007 г. опубликованы результаты изучения снижения ОР в рандомизированном исследовании, сравнивающем ЭМА и гистерэктомию путем измерения ФСГ и АМГ. Были исследованы 177 женщин пременопаузального возраста (средний возраст составил 44,6±4,8 года) с меноррагией, вызванной миомой матки. Данное исследование показало, что оба типа вмешательств влияют на ОР и у женщин более старшего возраста приводят к менопаузе. В результате было сделано следующее заключение: применение ЭМА у женщин, которые в дальнейшем планируют беременность, должно рассматриваться только после соответствующей консультации [28].

В сравнении с лапароскопической миомэктомией ЭМА показала более низкие значения АМГ после ее проведения. Содержание ФСГ и эстрадиола существенно не различалось между группами сравнения [29]. Mara et al. (2008) также оценили влияние ЭМА и лапароскопической миомэктомии на функцию яичников и выявили значительно большее число случаев с повышенным уровнем ФСГ после ЭМА, чем после миомэктомии [30].

Российские исследования по данной теме немногочисленны и проведены на небольших выборках. Заслуживает внимания исследование Г.А. Грачева (2012), в котором установлено, что у больных, перенесших ЭМА, концентрация ингибина В была снижена более чем в 7,5 раза по сравнению с таковым у женщин аналогичного возраста с сохраненным ритмом менструации, а уровень АМГ — более чем в 3,5 раза. При определении содержания аутоантител к овариальному антигену данный параметр был позитивен у 81% пациенток. Полученные результаты позволили предположить наличие у пациенток, перенесших ЭМА, преждевременную недостаточность функции яичников аутоиммунного генеза [31].

Заключение

Миома матки занимает лидирующее место по частоте заболеваний в репродуктивном возрасте. На данный момент вопрос органосохраняющей терапии миомы матки является актуальным не только для врачей, но и для большинства пациенток. К настоящему времени имеются существенные достижения в вопросах лечения миомы матки, что представлено в работах отечественных и зарубежных авторов. В XXI в. на смену агрессивным методам лечения миомы матки приходят более щадящие: миомэктомия, гистерорезекция, ЭМА, применение которых гарантирует сохранение как менструальной, так и репродуктивной функции, а также поддержание надлежащего качества жизни пациентки. Особый интерес у гинекологов вызывает ЭМА. Дискутабельными остаются вопросы о сроках наступления беременности, состоянии репродуктивной функции после ЭМА, а также вопрос безопасности. Данный обзор литературы показывает, что, прежде чем рекомендовать применение этого метода в рутинной клинической практике, требуется проведение крупных проспективных рандомизированных исследований.

Литература

1. Адамян Л.В. Роль лапароскопии в ведении доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников. Диагностика и лечение гинекологических заболеваний. Иркутск, 2006.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002.
3. Щербина Н.А., Градиль О.Г. Оценка возрастных изменений овариального резерва у женщин с бесплодием. Таврический медико-биологический вестник. 2013;16(2):140–144.
4. Назаренко Т.А. Овариальный резерв: определение, диагностика и значение при стимуляции функции яичников. Стимуляция функции яичников. М., 2009.
5. Назаренко Т.А., Волков Н.И., Мишиева Н.Г. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия. Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2005;1:36–39.
6. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPresens; 2015.
7. Боярский К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия ЭКО и ПЭ. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. М., 2005.
8. Гайдуков С.Н. Роль эндовидеохирургии в диагностике и лечении доброкачественных новообразований яичников. Новые технологии, методы диагностики, лечения и профилактики в гинекологии. СПб., 2006.
9. Боярский К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв. Журнал акушерства и женских болезней. 2009;2:65–71.
10. Кузьмина С.А. Новый способ эхографической оценки фолликулярного аппарата яичников. Эхография. 2009;5(4):374—376.
11. Hazout A., Frydman R., Fanchin R., Dumont-Hassan M. Day 3 serum inhibin-B and estradiol are the best predictors factors of success in assisted reproductive technologies. Fertil Steril. 1999;72(Suppl 1):S9.
12. Klein N.A., Illingworth P.J., Groome N.P. et al. Decreased inhibin-B secretion is associated with the monotrophic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:2742–2745.
13. Kingsley D.M. The TGF superfamily: new members, new receptors and new genetic tests of function in different organisms. Gene Dev. 1994;8:133–146.
14. Hovsepian D.M., Ratts V.S., Rodriguez M. et al. A prospective comparison of the impact of uterine artery embolization, myomectomy, and hysterectomy on ovarian function. J Vasc Interv Radiol. 2006;17(7):1111–1115.
15. Kaump G.R., Spies J.B. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. J Vasc Interv Radiol. 2013;24:459–467.
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
17. Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия. Проблемы репродукции. 2008;4:62–65.
18. Гришин И.И., Рощина В.А., Каусева О.И., Доброхотова Ю.Э. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный подход в современных реалиях. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):169–172.
19. Доброхотова Ю.Э., Кнышева И.Г., Гришин И.И. и др. Эмболизация маточных артерий в акушерстве и гинекологии. Российский медицинский журнал. 2014;1:42–47.
20. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Ибрагимова Д.М. и др. Неожиданный исход эмболизации маточных артерий (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;10:26–28.
21. Ryu R.K., Chrisman H.B., Omary R.A. et al. The vascular impact of uterine artery embolization: prospective sonographic assessment of ovarian arterial circulation. J Vasc Interv Radiol. 2001;12:1071–1074.
22. Spies J.B., Roth A.R., Gonsalves S.M., Murphy-Skrzyniarz K.M. Ovarian function after uterine artery embolization for leiomyomata: assessment with use of serum follicle stimulating hormone assay. J Vasc Interv Radiol. 2001;12(4):437–442.
23. Tropeano G., Di Stasi C., Amoroso S. et al. Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: A prospective cohort study. Fertil Steril. 2010;94:2296–2300.
24. Munir S.S., Sultana M., Jabeen S., Khalid M. Antimullerian hormone as a marker of ovarian reserve. Pakistan J Med Heal Sci. 2016;10:37–41.
25. Mclucas B., Voorhees W.D. 3rd, Chua K.J.C. Anti Mullerian hormone levelsbefore and after uterine artery embolization: A preliminary report. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2015;24:242–245.
26. Kim C.-W., Shim H.S., Jang H., Song Y.G. The Effects of Uterine Artery Embolizationon Ovarian Reserve. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;206:172–176.

27. Hovsepian D.M., Ratts V.S., Rodriguez M. et al. A prospective comparison of the impact of uterine artery embolization, myomectomy, and hysterectomy on ovarian function. J Vasc Interv Radiol. 2006;17(7):1111–1115.
28. Hehenkamp W.J., Volkers N.A., Broekmans F.J. et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. Hum Reprod. 2007;22(7):1996–2005.
29. Arthur R., Kachura J., Liu G. et al. Laparoscopic Myomectomy Versus Uterine Artery Embolization: Long-Term Impact on Markers of Ovarian Reserve. J Obstet Gynaecol Canada. 2014;36:240–247.
30. Mara M., Maskova J., Fucikova Z. et al. Midterm clinical and first reproductiveresults of a randomized controlled trial comparing uterinefibroid embolization and myomectomy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2008;31:73–85.
31. Грачев Г.А., Соснова Е.А. Влияние ЭМА при лечении миомы матки на состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика — в эпицентре женского здоровья». 2012:190–191.

References

1. Adamyan L.V. The role of laparoscopy in the management of benign tumors and tumor-like formations of the ovaries. Diagnostics and treatment of gynecological diseases. 2006 (in Russ.).
2. Bohman Ya.V. Guide oncologic examination. SPb.: Foliant, 2002 (in Russ.).
3. Scherbina N.A., Gradil O.G. Assessment of age-related changes in ovarian reserve in women with infertility. Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2013;16(2):140–144 (in Russ.).
4. Nazarenko T.A. Ovarian reserve: definition, diagnosis, and significance in stimulating ovarian function. Stimulation of ovarian function. M., 2009 (in Russ.).
5. Nazarenko T.A., Volkov N.I., Mishieva N.G. Evaluation of ovarian reserve in women of reproductive age and its importance in predicting the success of infertility treatment. Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov. 2005;1:36–39 (in Russ.).
6. Ovarian reserve and fertility: the challenges of the 21st century. Rational approach to the preservation of the reproductive reserve as a guarantee of fertility and informed childbirth. Information mail. Ed. V.E. Radzinsky. M.: StatusPresens; 2015 (in Russ.).
7. Boyarsky K.Yu. The role of indicators of ovarian reserve in the treatment of infertility IVF and PE. Treatment of female and male infertility. Assisted reproductive technology. M., 2005 (in Russ.).
8. Gaidukov S.N. The role of endovideosurgery in the diagnosis and treatment of benign ovarian neoplasms. New technologies, methods of diagnosis, treatment and prevention in gynecology. SPb., 2006 (in Russ.).
9. Boyarsky K.Yu. Factors determining the ovarian reserve. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2009;2:65–71 (in Russ.).
10. Kuzmina S.A. A new method of echographic evaluation of the ovarian follicular apparatus. Ekhografiya. 2009;5(4):374–376 (in Russ.).
11. Hazout A., Frydman R., Fanchin R., Dumont-Hassan M. Day 3 serum inhibin-B and estradiol are the best predictors factors of success in assisted reproductive technologies. Fertil Steril. 1999;72(Suppl 1): S9.
12. Klein N.A., Illingworth P.J., Groome N.P. et al. Decreased inhibin-B secretion is associated with the monotrophic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:2742–2745.
13. Kingsley D.M. The TGF superfamily: new members, new receptors and new genetic tests of function in different organisms. Gene Dev. 1994;8:133–146.
14. Hovsepian D.M., Ratts V.S., Rodriguez M. et al. A prospective comparison of the impact of uterine artery embolization, myomectomy, and hysterectomy on ovarian function. J Vasc Interv Radiol. 2006;17(7):1111–1115.
15. Kaump G.R., Spies J.B. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. J Vasc Interv Radiol. 2013;24:459–467.
16. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 107n "On the procedure for the use of assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions to their use" August 30, 2012 (in Russ.).
17. Mishieva N.G., Nazarenko T.A. Evaluation of ovarian reserve in women of reproductive age and its importance in predicting the success of infertility treatment. Problemy reproduktsii. 2008;4:62–65 (in Russ.).
18. Grishin I.I., Roshchina V.A., Kauseva O.I., Dobrokhotova Yu.E. Embolization of the uterine arteries in treatment of uterine myoma: the actual approach in current realities. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):169–172 (in Russ.).
19. Dobrokhotova Yu.E., Knysheva I.G., Grishin I.I. et al. Embolization of the uterine arteries in obstetrics and gynecology. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2014;1:42–47 (in Russ.).
20. Dobrokhotova Yu.E., Grishin I.I., Ibragimova D.M. et al. Unexpected outcome of uterine artery embolization (Clinical observation). RMJ. Medical Review. 2018;10:26–28 (in Russ.).
21. Ryu R.K., Chrisman H.B., Omary R.A. et al. The vascular impact of uterine artery embolization: prospective sonographic assessment of ovarian arterial circulation. J Vasc Interv Radiol. 2001;12:1071–1074.
22. Spies J.B., Roth A.R., Gonsalves S.M., Murphy-Skrzyniarz K.M. Ovarian function after uterine artery embolization for leiomyomata: assessment with use of serum follicle stimulating hormone assay. J Vasc Interv Radiol. 2001;12 (4):437–442.
23. Tropeano G., Di Stasi C., Amoroso S. et al. Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: A prospective cohort study. Fertil Steril. 2010;94:2296–2300.
24. Munir S.S., Sultana M., Jabeen S., Khalid M. Antimullerian hormone as a marker of ovarian reserve. Pakistan J Med Heal Sci. 2016;10:37–41.
25. Mclucas B., Voorhees W.D. 3rd, Chua K.J.C. Anti Mullerian hormone levelsbefore and after uterine artery embolization: A preliminary report. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2015;24:242–245.
26. Kim C.-W., Shim H.S., Jang H., Song Y.G. The Effects of Uterine Artery Embolizationon Ovarian Reserve. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;206:172–176.
27. Hovsepian D.M., Ratts V.S., Rodriguez M. et al. A prospective comparison of the impact of uterine artery embolization, myomectomy, and hysterectomy on ovarian function. J Vasc Interv Radiol. 2006;17(7):1111–1115.
28. Hehenkamp W.J., Volkers N.A., Broekmans F.J. et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. Hum Reprod. 2007;22(7):1996–2005.
29. Arthur R., Kachura J., Liu G. et al. Laparoscopic Myomectomy Versus Uterine Artery Embolization: Long-Term Impact on Markers of Ovarian Reserve. J Obstet Gynaecol Canada. 2014;36:240–247.
30. Mara M., Maskova J., Fucikova Z. et al. Midterm clinical and first reproductiveresults of a randomized controlled trial comparing uterinefibroid embolization and myomectomy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2008;31:73–85.
31. Grachev G.A., Sosnova E.A. The effect of EMA in the treatment of uterine fibroids on the state of ovarian reserve in women of reproductive age. All-Russian Congress with international participation "Outpatient practice — at the epicenter of women's health". 2012:190–191 (in Russ.).

Сведения об авторе:
Антропова Елена Юрьевна — доцент кафедры акушерства и гинекологии.
КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 420039, Россия, г. Казань, ул. Гагарина, д. 54.
Контактная информация: *Антропова Елена Юрьевна, e-mail: antropoval@mail.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *02.10.2018.*

About the author:
Elena Yu. Antropova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology.
Kazan State Medical Academy, the branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. 54, Gagarina str., Kazan, 420039, Russian Federation.
Contact information: *Elena Yu. Antropova, e-mail: antropoval@mail.ru.* **Financial Disclosure:** *author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *02.10.2018.*

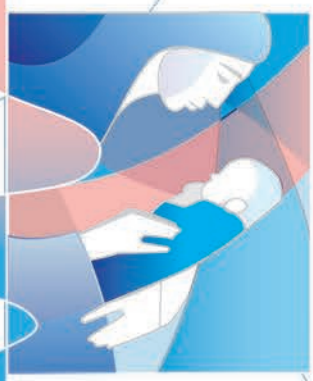
сайт
для практикующих
врачей
всегда на связи

www.rmj.ru

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

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

Реклама



Первый национальный
конгресс с международным участием

ЛАБРиН 2019

Лабораторные технологии в репродуктивной медицине
и неонатологии: от науки к практике

22-23 апреля 2019 года, Москва

Организаторы:

ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ

АНО ДПО «Институт лабораторной медицины»

При поддержке:

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Департамент здравоохранения города Москвы

Российское общество акушеров-гинекологов

Российское общество неонатологов

Ключевые темы

- Клинические аспекты диагностики отдельных состояний
- Клиническая микробиология
- Молекулярно-генетические исследования
- Инфекционный контроль
- Общеклинические, биохимические и гемостазиологические исследования
- Иммунологические исследования
- Патоморфологические исследования (цитология, гистология)
- Генетика человека, пренатальный скрининг
- Биобанкинг
- Разработка и внедрение инноваций в лабораторной службе
- Клеточные технологии
- Химико-токсикологические исследования и лекарственный мониторинг
- Управление качеством лабораторий

Контакты:

За информацией по поводу участия обращайтесь:

САВЕЛЬЕВА АЛИСА

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 222

Моб.: +7 929 908-40-77

e-mail: info@labrin.pro

www.labrin.pro

DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-57-64

Менопаузальный синдром: симптомы и механизм их возникновения — ключ к пониманию альтернатив патогенетического лечения

Г.Б. Дикке

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре опубликованных клинических исследований обосновано патогенетическое действие негормональных средств (тофизопама и сухого экстракта красного клевера) в терапии менопаузальных симптомов и дана оценка их эффективности. Показано, что менопаузальные симптомы имеют очевидную связь с нарушениями выработки нейротрансмиттеров (серотонина и норадреналина), что позволяет эффективно использовать атипичные бензодиазепины (Грандаксин) и изофлавоны (Феминал) для лечения расстройств, ассоциированных с инволютивными изменениями женской репродуктивной системы в период менопаузы. Оба препарата снижают частоту и выраженность приливов, тревожно-депрессивного синдрома, нарушений сна. Феминал, обладающий эстрогеноподобным эффектом, кроме того, оказывает положительное действие на состояние слизистых оболочек влагалища и мочевыводящих путей, улучшает когнитивные функции, снижает выраженность обменно-эндокринных нарушений у женщин в постменопаузе. Разработан алгоритм выбора схем лечения менопаузального синдрома (монотерапия или комбинация негормональных средств).

Таким образом, учитывая накопленные сведения об эффективности атипичного бензодиазепина Грандаксин и фитоэстрогена Феминал в лечении расстройств, ассоциированных с менопаузой, можно рекомендовать их использование в случаях, когда применение менопаузальной гормональной терапии ограничено.

Ключевые слова: *менопауза, менопаузальный синдром, серотонин, норадреналин, тофизопам, Грандаксин, фитоэстрогены, изофлавоны, гинестеин, Феминал.*

Для цитирования: *Дикке Г.Б. Менопаузальный синдром: симптомы и механизм их возникновения — ключ к пониманию альтернатив патогенетического лечения. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):57–64.*

Menopausal syndrome: associated symptoms and their mechanisms are the keys to comprehend alternative pathogenic treatment

G.B. Dikke

Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

This article provides pathogenic basis for the effect of non-hormonal medications (i.e., tofisopam and red clover dry extract) to manage menopausal symptoms and evaluates their efficacy by the results of clinical trials. Menopausal symptoms are clearly related with abnormal neurotransmitter production (serotonin and noradrenalin). Therefore, atypical benzodiazepines (e.g., Grandaxin) and/or isoflavones (Feminal) may be effective for the disorders associated with the involution of female reproductive system after menopause. Both agents reduce the rate and severity of hot flashes, anxious depression, and sleep disorders. In addition, Feminal which demonstrates estrogen-like effect improves vaginal and urinary mucosa health and cognitive functions and reduces the severity of metabolic endocrine disorders in postmenopausal women. The algorithm of treatment choice for menopausal syndrome (i.e., monotherapy of combination of non-hormonal medications) was developed.

Hence, the data on the efficacy of atypical benzodiazepine, Grandaxin, and isoflavone, Feminal, for menopausal symptoms allow to recommend these agents when menopause hormonal therapy is limited.

Keywords: *menopause, menopausal syndrome, serotonin, noradrenalin, tofisopam, Grandaxin, phytoestrogens, isoflavones, gynestein, Feminal.*

For citation: *Dikke G.B. Menopausal syndrome: associated symptoms and their mechanisms are the keys to comprehend alternative pathogenic treatment. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):57–64.*

В настоящее время клиническая картина и последствия дефицита эстрогенов в организме женщин, наступающие вследствие инволютивных изменений в период пери- и постменопаузы, хорошо изучены, описаны в периодической литературе и известны практикующим врачам. Менопаузальный синдром характеризуется многочисленными симптомами, которые разделены на три категории: ранние — нейровегетативные (вегетативно-сосудистые) и психоэмоциональные, средневременные — генитоуринарный синдром и поздние — эндокринно-метаболические нарушения (сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз) [1].

Однако, как выяснилось в последние годы, не все симптомы, о которых сообщают женщины, обусловлены именно менопаузой. Экспертами получены убедитель-

ные доказательства связи с менопаузой только четырех из них — вазомоторных симптомов (приливов), нарушений сна / бессонницы, лабильности настроения / депрессии и сухости влагалища / диспареунии [2, 3]. Позднее к ним добавили расстройства когнитивной функции [2, 4]. Относительно других симптомов, в т. ч. таких как недержание мочи и сексуальная дисфункция, нет однозначных данных об их связи с менопаузой и эффективности их лечения эстрогенами.

Характеристика и патогенез симптомов, связанных с менопаузой

Вазомоторные симптомы возникают у большинства женщин во время менопаузального перехода. О приливах сообщают до 85% женщин [5]. При этом у 55% они начинаются до начала нарушения менструального цикла, которое определяет вступление в менопаузальный переход [6]. Их частота и степень тяжести возрастают по мере приближения к менопаузе, достигая пика в конце его и снижаясь в течение следующих нескольких лет [7].

Метаанализ 10 исследований с общим количеством женщин 35 445 подтвердил среднюю 4–5-летнюю длительность приливов, при этом они начинались примерно за год до последней менструации [8]. Вазомоторные симптомы могут продолжаться дольше, чем считалось ранее, — до 10 и более лет [2].

Причина возникновения приливов до настоящего времени точно не установлена. Наиболее приемлема теория, подразумевающая перестройку и сужение сосудов кровеносной системы в связи с колебаниями или потерей выработки эстрогенов, которые оказывают влияние на центр терморегуляции. Норадреналин — нейротрансмиттер, который отвечает за снижение установочной точки терморегуляции. Показано, что до прилива и во время него уровень метаболитов норадреналина в плазме крови повышается, в результате установочная точка терморегуляции снижается, что приводит к вазодилатации и ощущению прилива.

Ингибируют продукцию норадреналина в головном мозге серотонин и эндорфины. Когда уровень эстрогенов в плазме крови снижается, концентрация серотонина и эндорфинов также снижается и их тормозящее влияние на секрецию норадреналина уменьшается [9]. Некоторые авторы связывают действие серотонина с активацией рецептора 5-гидрокситриптамина (серотонина, 5-HT 2A) в гипоталамусе, в результате чего изменяется регуляция температуры тела, что и вызывает «горячие вспышки» [6]. Независимо от причины, вызывающей приливы, гормональные и негормональные схемы лечения облегчают вазомоторные симптомы.

Ко времени наступления постменопаузы более 50% женщин сообщают о *нарушении сна* [10]. Объективно подтвержденная фрагментация сна (частые пробуждения) коррелирует с высокой частотой умеренных/тяжелых приливов, что, в свою очередь, связано с повышением уровня артериального давления (АД). Отмечается значимая корреляция уровня ночного АД с цереброваскулярными и кардиальными осложнениями и повышением общей смертности у женщин [11].

Отмечается, что корреляция между уровнем ночного АД и общей смертностью от сердечно-сосудистых событий для женщин достоверно выше, чем для мужчин (p=0,023). При этом доля потенциально предупреждаемых сердечно-сосудистых причин смертности составила 23,1% против 12,3% соответственно [11].

Анализ особенностей инсомнии может помочь выработать оптимальное лечение. Так, женщины, которые сообщают о ночных пробуждениях в сочетании с ночным гипергидрозом, являются кандидатами на гормональную терапию. При расстройствах настроения, тревожности и депрессии, трудностях с засыпанием и/или ранних пробуждениях может потребоваться применение анксиолитиков. Апноэ во сне часто лечат с помощью устройств постоянного положительного давления в дыхательных путях. Синдром «беспокойных ног» можно лечить агонистами дофамина и опиоидов [12].

Несколько крупных когортных исследований показали повышенный риск *лабильности настроения* и *тревоги* во время менопаузального перехода и приблизительно трехкратное повышение риска развития *депрессии* во время постменопаузы по сравнению с пременопаузой; в какой-то момент менопаузы примерно 20% женщин подвержены депрессии [13].

Доказано, что депрессия — это результат нарушений регуляции моноаминергических путей в центральной нервной системе (в серотонинергической и норадренергической системах), находящихся под влиянием изменений уровня эстрогенов. В моделях на животных введение эстрогена вызывает изменения в нейротрансмиссии серотонина в миндалевидном теле, гиппокампе и гипоталамусе [14].

В обзоре N. Santoro et al. отмечается, что низкий уровень эстрогена в перименопаузе является важным фактором развития депрессии у некоторых женщин, но полностью не объясняет повышенного риска депрессии в этой популяции. Кроме того, эти данные указывают на возможность антидепрессивного действия эстрадиола у женщин с перименопаузальной, но не постменопаузальной депрессией в ответ на терапию эстрогенами [2]. В этой же работе подчеркивается, что менопаузальную гормональную терапию (МГТ) следует использовать с осторожностью у женщин с депрессией и сопутствующими вазомоторными симптомами, поскольку они с меньшей вероятностью реагируют на терапию эстрогенами. Препаратов с эстрогенами также следует избегать при лечении депрессивных симптомов у женщин в постменопаузе из-за отсутствия доказанной эффективности и повышенного риска побочных эффектов.

Многие женщины жалуются на *изменения когнитивных функций* во время перименопаузы, при этом 62–82% из них сообщают об ухудшении памяти и концентрации внимания. В целом когнитивные симптомы более распространены в постменопаузе, нежели на ранних стадиях перехода к менопаузе [15]. Это подтверждается продольным обсервационным исследованием 2124 участниц со средним возрастом 54 года и продолжительностью наблюдения 6,5 года. Показано, что когнитивные функции в среднем снизились на 4,9% за 10 лет, а средние показатели вербальной эпизодической памяти — на 2% за тот же период [16]. Забывчивость и трудности с концентрацией внимания тесно коррелируют с приливами, тревогой, депрессивным настроением, нарушением сна и негативным восприятием своего здоровья [17]. L. Drogos et al. доказали корреляцию объективных/субъективных изменений памяти и вазомоторных проявлений средней и тяжелой степени (R^2=0,057) [18].

Серотонин также играет существенную роль в рассматриваемых процессах: исследования на животных показали,

что изменения в серотонинергической передаче оказывают влияние на память. Введение эстрадиола овариэктомизированным грызунам приводило к изменениям уровня серотонина и его метаболизма [19]. В исследованиях на людях неоднократно было показано, что память ухудшается из-за истощения триптофана и серотонина в мозге, и в настоящее время имеются доказательства эффективности применения эстрогенов при данных процессах [19].

Взаимосвязь между эстрогенами и когнитивными функциями оказалась весьма сложной, с проявлением различных эффектов, обусловленных составом препаратов для МГТ и сроками начала терапии. На практике это вызывает определенные затруднения в выборе препарата и получении желаемого эффекта от его применения [20–22].

Таким образом, все рассматриваемые выше менопаузальные симптомы возникают на фоне гипоэстрогении, наступающей вследствие возрастных инволютивных процессов или искусственной (хирургической, медикаментозной) менопаузы, и в то же время имеют очевидную связь с нарушениями выработки нейротрансмиттеров (в первую очередь серотонина и норадреналина). Это позволяет предположить иные, кроме эстрогенсодержащих препаратов, средства воздействия на механизмы возникновения менопаузальных симптомов с целью их редукции, которые требуются в ситуациях недостаточной эффективности МГТ, при наличии противопоказаний или ее неприемлемости (например, при отказе пациентки). То есть препараты, влияющие на приливы и другие симптомы, должны повышать уровень серотонина и эндорфинов или снижать продукцию норадреналина.

Механизм действия и клиническая эффективность негормональных лекарственных средств — атипичных бензодиазепинов

Среди немногих негормональных препаратов, устраняющих различные формы вегетативных расстройств, привлекают внимание бензодиазепины, а среди них атипичное производное — тофизопам (**Грандаксин**), являющийся психовегетативным регулятором.

Как и все транквилизаторы бензодиазепинового ряда, тофизопам оказывает влияние на основной неспецифический тормозной медиатор — гамма-аминомасляную кислоту, что и обусловливает широкий спектр влияний как на эмоциональную сферу (уменьшение тревоги, страха, напряжения), так и на вегетативные функции организма (вегетостабилизирующий эффект) [23].

Атипичность химической структуры тофизопама заключается в расположении нитрогенной группы в положении 2–3 (в отличие от традиционных бензодиазепинов, у которых она расположена в положении 1–4), что придает ему уникальные свойства. Так, тофизопам не вызывает физической зависимости, не оказывает потенцирующего действия при взаимодействии с алкоголем, не влияет на когнитивные функции, не вызывает кардиотоксического эффекта (напротив, показано улучшение коронарного кровотока и снабжения миокарда кислородом). У препарата отсутствует седативный и миорелаксирующий эффект, он оказывает умеренное стимулирующее действие и считается дневным транквилизатором [24, 25].

Тофизопам уменьшает возбудимость подкорковых структур головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), что проявляется в уменьшении эмоционального напряжения, ослаблении тревоги, страха, беспокойства. Кроме того, прямое торможение двигательных нервов и функции мышц, а также усиление вагусных влияний обеспечивают широкий спектр тормозящего действия на вегетативные функции организма [26].

Изучение сравнительной эффективности терапии психоэмоциональных расстройств препаратами тофизопам, диазепам, тетраметилтетраазабициклооктандион и метофеназат (препарат не зарегистрирован в РФ) показало, что тофизопам достоверно чаще, чем диазепам, купировал или значительно ослаблял психопатологические проявления астенического компонента менопаузального синдрома и чаще, чем тетраметилтетраазабициклооктандион, купировал проявления тревожно-депрессивного компонента. Применение тофизопама в течение 1,5–2,0 нед. купировало или значительно ослабляло вегетативно-сосудистые симптомы (снижало частоту в 4–6 раз) и выраженные астенические проявления (исчезала быстрая утомляемость, вялость, патологическая сонливость). У большинства пациенток уменьшалась частота приливов в ночное время, восстанавливался сон и в результате исчезали агрипнические расстройства (утрата привычного ощущения отдыха, свежести после пробуждения). У пациенток с тревожно-депрессивными симптомами уже через 5–6 дней появлялись первые признаки нормализации настроения, исчезновение эмоциональной лабильности и расстройств тревожного ряда [27].

Ю.Э. Доброхотова и соавт. изучали действие тофизопама у женщин со спонтанной менопаузой и после хирургической гистерэктомии/овариэктомии [28]. Авторы отметили, что более тяжелая степень психоэмоциональных и нейровегетативных расстройств наблюдалась у пациенток с хирургической менопаузой (16 и 38 баллов соответственно при оценке с помощью модифицированного менопаузального индекса, ММИ), чем со спонтанной (12 и 25 баллов соответственно). С целью их коррекции пациенткам назначался Грандаксин (тофизопам) по 1 таблетке 2 р./день в течение 3 мес. На фоне лечения наблюдалось существенное улучшение практически всех показателей ММИ. Так, тяжелая степень менопаузального синдрома уже через 2 нед. после начала терапии не выявлялась ни у одной женщины, а частота средней степени снизилась на 10%. Частота приливов за этот период уменьшилась в 2 раза, лабильность настроения и нарушение сна — в 3 раза. В течение дальнейшего лечения их частота еще немного уменьшилась и стабилизировалась на уровне легких проявлений.

При оценке тревожности и депрессии через 3 мес. после лечения в том же исследовании отмечалась значительная положительная динамика: снижение частоты тревожно-депрессивного синдрома с 80 до 27% у оперированных больных и с 53 до 13% при спонтанной менопаузе. Авторы особо отмечают значительное уменьшение не только частоты, но и выраженности тревожно-депрессивного синдрома.

Во время приема Грандаксина не было выявлено ни одного из возможных побочных эффектов, переносимость пациентками отмечена как хорошая и отличная. Кроме того, прием тофизопама у пациенток с сахарным диабетом (1 или 2 типа) и наличием тревожно-депрессивного синдрома сопровождается положительной динамикой АД (снижение систолического АД с 141,7±10,5 до 128,4±12,3 мм рт. ст., $p<0,01$, и диастолического — с 80,8±6,4 до 76,3±6,9 мм рт. ст., $p<0,01$), а также

улучшением еще двух факторов сердечно-сосудистого риска — частоты сердечных сокращений (p<0,05) и уровня гликированного гемоглобина (p<0,01) [29].

Важным является наблюдение А.Е. Боброва и соавт., в котором тофизопам, в отличие от других средств бензодиазепинового ряда, не приводит к ухудшению когнитивных функций. При анализе динамики теста на запоминание оказалось, что тофизопам не ухудшал скорость запоминания, и даже наблюдалось небольшое улучшение запоминания при первом прочтении [29].

По окончании трехмесячного курса лечения тофизопамом одномоментное прекращение его приема, без постепенного снижения дозы, не вызывает синдрома отмены. Повторное обследование через месяц демонстрирует отсутствие рецидивов психических симптомов тревожных расстройств и их соматических эквивалентов [29].

Режим дозирования устанавливают индивидуально с учетом состояния пациентки, клинической формы заболевания и индивидуальной чувствительности к препарату. Обычно назначают по 50–100 мг (1–2 табл.) 1–3 р./день. При нерегулярном применении можно принять 1–2 табл. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. Непрерывный курс применения Грандаксина длится до 3 мес. При комплексной терапии психосоматических расстройств в перименопаузальном периоде Грандаксин применяется длительно, до 2 лет, при этом используется перемежающийся режим: после 2 мес. лечения делают 3-недельный перерыв, далее прием возобновляют [25].

При менопаузальных расстройствах препарат применяется как в качестве монотерапии, так и в сочетании с гормональными и негормональными препаратами [27].

Механизм действия и клиническая эффективность негормональных средств с эстрогеноподобным действием — фитоэстрогенов

Благодаря многочисленным работам по изучению соединений, способных уменьшить тяжесть менопаузальных симптомов, были открыты биологически активные вещества или их предшественники, содержащиеся в некоторых растениях. Такие соединения, названные фитоэстрогенами, были подразделены на 2 группы: изофлавоны, соответствующие по структуре гетероциклическим фенолам, и лигнаны, структурно относящиеся к классу дифенолов. Связь между более высоким поглощением изофлавонов и снижением частоты приливов, связанных с менопаузой, впервые была описана в 1992 г. на основе более низкой частоты приливов в странах с высоким потреблением сои в рационе.

На сегодняшний день наиболее изучены *изофлавоны* (генистеин, дайдзеин и глицитин) — производные Р-гликозидов. Они содержатся в больших количествах в соевых бобах, капусте и красном клевере. В кишечнике Р-гликозиды подвергаются метаболизму, в результате чего образуются эстрогеноподобные вещества, часть из которых (формононетин и биоканин-А) метаболизируются до дайдзеина, эквола и генистеина, обладающих наибольшей эстрогенной активностью [30].

Изофлавоны связываются с рецепторами эстрогенов и оказывают влияние, подобное эстрогенам [31]. В зависимости от эстрогенной насыщенности организма они оказывают слабое антиэстрогенное или, наоборот, эстрогенное воздействие, т. е. действуют как селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, но в отличие от эндогенных эстрогенов не вызывают пролиферации гормонозависимых тканей.

Взаимодействуя в основном с рецепторами типа b, широко представленными в лимбико-ретикулярном комплексе и гипоталамусе, фитоэстрогены оказывают основное влияние на сосуды и нервную систему — нормализуют синтез и обмен катехоламинов (серотонина, дофамина, норадреналина) и повышают уровни β-эндорфина и нейротензина. При этом происходит нормализация активности центра терморегуляции и тонуса вегетативной нервной системы, достигается незначительный гипотензивный и седативный эффект и улучшается качество сна [30].

Метаанализ 19 исследований, выполненный K. Taku et al., показал, что прием соевых изофлавонов (медианная доза 54 мг) в течение 1,5–12,0 мес. снизил частоту приливов на 20,6% (p<0,001) и их тяжесть на 26,2% (p=0,001) по сравнению с плацебо. Добавки изофлавона, содержащие более 18,8 мг генистеина (медиана для всех исследований), были более чем в 2 раза эффективнее в снижении частоты приливов, чем добавки с более низким содержанием [32]. Более поздний метаанализ и систематический обзор подтвердили, что фитоэстрогены приводят к значительно большему снижению частоты приливов по сравнению с плацебо (объединенная средняя разница 0,89, p<0,005) [33].

Однако данные разных исследователей неоднозначны и часто подвергаются сомнению, поскольку ряд экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на ответ на лечение, недостаточно учитываются, на это обращают внимание эксперты Кохрейновского сообщества [34]. В частности, фитопрепараты содержат Р-гликозиды, которые должны в результате метаболизма перейти в агликолевую форму, для чего необходима нормальная работа микробиоты кишечника, что далеко не всегда характеризует женщин в постменопаузе. Создание синтетических средств в агликолевой форме предполагает исключение этого недостатка, а также обеспечивает подбор адекватной дозы, что также важно для обеспечения желаемого эффекта (при изучении потребления соевых пищевых продуктов испытуемыми выявлено, что среднее потребляемое ими количество не обеспечивало поступления 30 мг изофлавонов, т. е. было недостаточным для облегчения приливов) [30].

Состав изофлавонов также имеет значение. Так, средства с преимущественным содержанием генистеина оказывают большее действие, поскольку он проявляет максимальные среди фитогормонов эстрогеноподобные свойства [30, 31]. Для того чтобы обеспечить достаточный уровень генистеина, вдвое превышающий пороговый уровень воздействия, необходимый для облегчения приливов, в организм должно поступать не менее 30 мг/сут синтетического генистеина [34], именно столько поступает в организм азиатских женщин, употребляющих традиционную пищу.

В настоящее время накоплено немало информации о влиянии 30–50 мг синтетического генистеина на приливы жара у женщин в постменопаузе. Выводы, сделанные в 2018 г. на основании последнего систематического обзора, объединившего исследования 2013–2017 гг. (25 статей, в т. ч. 7 метаанализов, 14 рандомизированных, 2 когортных и 2 перекрестных исследования), более не оставляют сомнений: фитоэстрогены, обладающие эстрогеноподобным эффектом, могут рассматриваться в качестве терапии для

купирования симптомов менопаузы и улучшения качества жизни женщин [35].

Анализ 11 рандомизированных клинических исследований в систематическом обзоре 2015 г. показал, что изофлавоны экстракта красного клевера снижают частоту приливов по сравнению с плацебо (среднее отклонение —1,99; p=0,07), при этом отмечалось уменьшение интенсивности приливов на 47–85% против остававшихся стабильными базовых показателей в группах плацебо. Максимальные статистически значимые изменения происходили к 10-й нед. и после 12-й нед. стабилизировались и оставались практически постоянными. При приеме экстракта красного клевера и препаратов МГТ частота приливов у пациенток снизилась на 51 и 93% соответственно (p=0,01). Число пациенток, сообщивших о ночной потливости, уменьшилось с 96 до 30% в группе принимавших экстракт красного клевера против уменьшения с 96 до 92% в группе плацебо (p<0,05) [33]. В одном из анализируемых источников частота этого симптома снизилась еще больше — на 73% [36].

Применение суммарно 80 мг изофлавонов в течение 90 дней было связано со значительным снижением тревожности на 77% и частоты депрессивных симптомов на 80,6% [37].

Проведены 13 исследований по изучению влияния изофлавонов сои и красного клевера на когнитивные функции. Пять исследований показали значительные улучшения для пространственной памяти и для тестов исполнительной функции [38]. В тесте на невербальную кратковременную память женщины, употреблявшие изофлавоны, показали большее улучшение, чем употреблявшие плацебо, но не претерпели изменений долговременная память и постоянное внимание. Тем не менее лечение дало значительно лучшие результаты в двух тестах функции лобной доли: умственной гибкости и способности планирования.

В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у 72 женщин в период менопаузы со средним значением индекса Куппермана 15 баллов (средняя степень тяжести), которые были случайным образом распределены на группу с приемом плацебо и группу с приемом 45 мг изофлавонов красного клевера, в течение 8 нед. изучали качество жизни по опроснику MENQoL (Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire), состоящему из 4 доменов и 29 пунктов. В результате лечения была значительно снижена, по сравнению с исходными значениями, средняя оценка общего качества жизни, вазомоторного, психосоциального и физического доменов. Однако различия между двумя группами не были статистически значимыми, что можно объяснить недостаточной продолжительностью курса лечения (2 мес.) и выраженным плацебо-эффектом, который мог скрывать реальную эффективность красного клевера [39].

Учеными Венского университета доказано, что действие изофлавонов красного клевера, содержащегося в Феминале, совпадает с действием эстрогена на женский организм в большей степени, чем действие изофлавонов сои и цимицифуги [40].

Российскими исследователями изучалась эффективность применения **Феминала** у женщин, находящихся в хирургической менопаузе и медикаментозной псевдоменопаузе (при приеме агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ)). Для устранения симптомов гипоэстрогенемии Феминал назначался по 1 капсуле (100 мг сухого экстракта красного клевера, стандартизованного до 40% изофлавонов, т. е. 40 мг) 1 р./день в течение 3 мес. с 7–10-х сут послеоперационного периода или с конца 1-го мес. применения аГнРГ [41].

Авторами выявлена высокая частота клинических проявлений менопаузального синдрома: в 1-й группе они отмечены у 77% пациенток на 5–7-е сут послеоперационного периода, во 2-й — у 41% на 3–4-й нед. от начала приема аГнРГ. Эффект Феминала проявлялся уже через 2–4 нед. и достигал максимума через 3 мес., что выражалось в исчезновении или уменьшении нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов у 57 и 68% пациенток соответствующих групп (уровень статистической достоверности не указан). При анализе липидного спектра крови авторами отмечено снижение общего холестерина и триглицеридов [41].

В исследовании И.Ю. Ильиной и соавт. у пациенток с типичными проявлениями менопаузального синдрома, применявших Феминал, ММИ снизился с 30,6±4,2 до 9,2±2,8 балла против 31,3±4,3 и 32,4±4,4 у пациенток, отказавшихся от лечения (уровень статистической достоверности не указан). Степень депрессии составила 15,1±6,0 балла до лечения и 3,2±3,4 балла после лечения против 16,7±5,2 и 21,3±5,5 балла соответственно. Степень тревожности снизилась с 14,1±13,8 до 4,9±7,9 балла против 16,5±14,5 и 20,1±11,9 балла соответственно [42].

Среди женщин в пери- и ранней постменопаузе (до 3 лет) в среднем возрасте 51,3 года с наличием менопаузальных симптомов средней степени тяжести, получавших экстракт красного клевера в дозе 40 мг/день на протяжении года, статистически значимое снижение ММИ было достигнуто через 3 мес. и сохранялось на протяжении 6 мес., но к 12-му мес. терапии достигнутый эффект сохранялся лишь у 24% пациенток. Авторы установили, что у женщин, принимавших Феминал, уровни гонадотропных гормонов в крови, так же как и уровень эстрадиола ($Э_2$), не претерпевали значимых изменений, тогда как у женщин, не принимавших Феминал, концентрация $Э_2$ снижалась (p=0,007) [43].

Важной является динамика уровней серотонина и дофамина в сыворотке крови, свидетельствующая о патогенетической составляющей действия экстракта красного клевера: к 3-му мес. произошло повышение уровня серотонина с 116,8±43,5 до 136,0±71,8 нг/мл (p=0,04), дофамина — с 0,063±0,02 до 0,088±0,03 мг/мл (p=0,002) в отличие от контроля, где эти изменения не были статистически значимыми. К 12-му мес. достигнутые показатели оставались выше по сравнению с исходными значениями. Влияния Феминала, принимаемого в течение года, на показатели толщины эндометрия и маммографической плотности молочной железы не выявлено [43].

Интересен факт увеличения уровня тестостерона на 22%, выявленный M. Imhof et al. [44]. Данное обстоятельство говорит о возможном влиянии изофлавонов на состояние урогенитального тракта и сексуальную функцию. Действительно, позднее в исследовании M. Lipovac et al. было показано увеличение либидо на 18 против 5% в группе плацебо (по шкале 0–100) через 3 мес. На мочевые симптомы, такие как недержание мочи и дизурия, изофлавоны влияния не оказали [37].

Эксперты Международного общества по менопаузе обращают внимание на некоторые данные о полезной активности фитоэстрогенов при явлениях урогенитальной атрофии — всего 8-недельное пероральное применение 40 мг

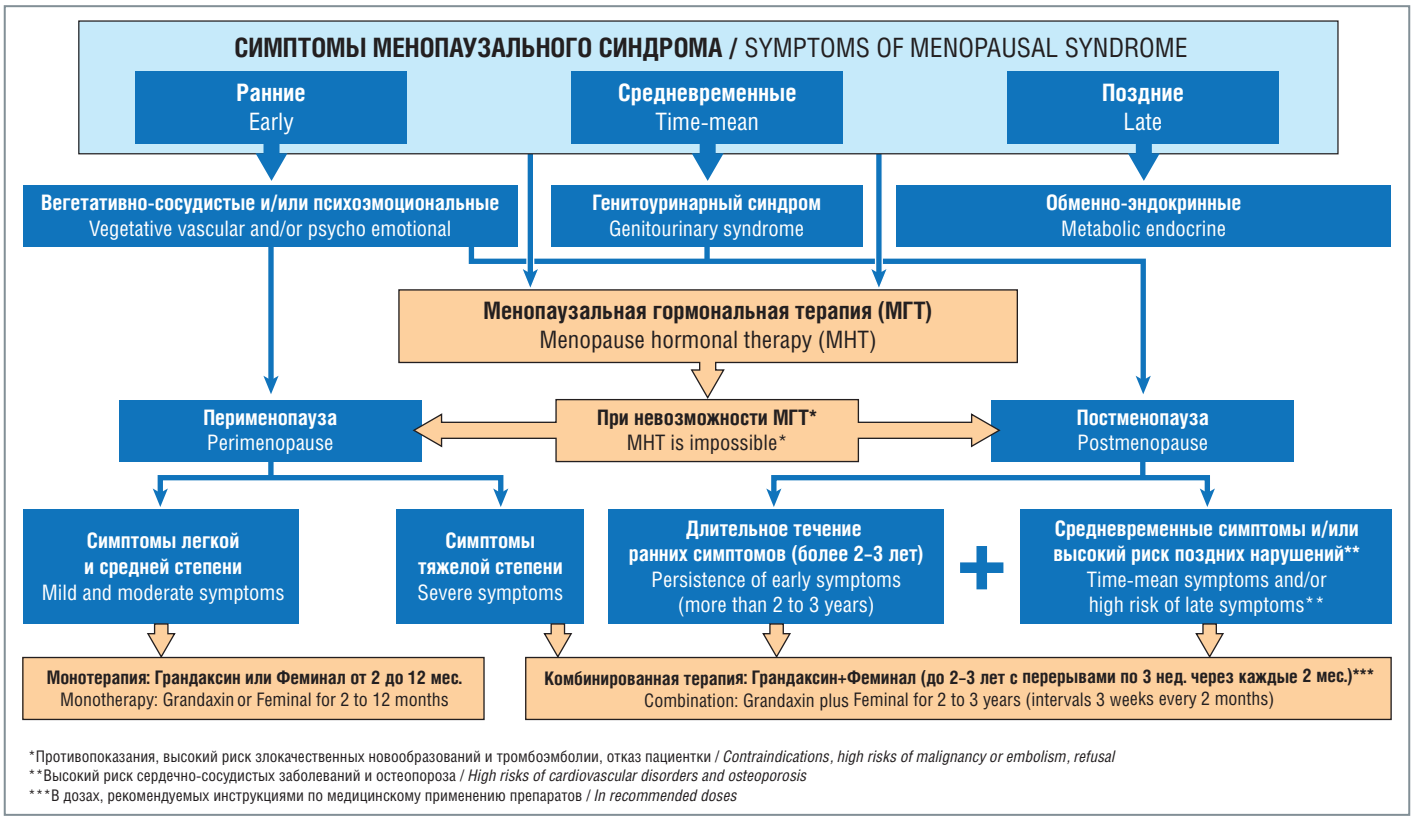


Рис. 1. Алгоритм выбора схем терапии менопаузального синдрома негормональными средствами
Fig. 1. Algorithm of treatment choice for menopausal syndrome with non-hormonal medications

изофлавонов красного клевера привело к снижению количества парабазальных и увеличению поверхностных клеток, что увеличило индекс созревания эпителия влагалища [45].

Особого внимания заслуживают результаты исследований о влиянии изофлавонов на обменно-эндокринные функции организма у женщин в постменопаузе, обзор которых представлен в обновленном в 2018 г. анализе [46]. Так, у женщин с сахарным диабетом 2 типа, которым ежедневно давали 50 мг изофлавонов в течение 4-х нед., было отмечено снижение систолического (на 8 мм рт. ст.) и диастолического (на 3,4 мм рт. ст.) АД относительно контроля. У женщин в постменопаузе (но не в пременопаузе) уровень триглицеридов снижался на 9–10% при приеме изофлавонов в течение 3 мес., причем результаты были значительно выше при базовых уровнях триглицеридов более 178 мг/дл. Добавление в рацион 40 мг изофлавонов 1 р./день показало увеличение липопротеидов высокой плотности на 21% к 3-му мес., которое сохранялось на том же уровне через год при продолжении приема. Отмечено снижение концентрации липопротеидов низкой плотности и общего холестерина у женщин в постменопаузе с избыточным весом.

Экстракты красного клевера не оказывают существенного влияния на резистентность к инсулину, наблюдаемую у женщин в постменопаузе, либо даже несколько снижают ее, не способствуют снижению массы тела, даже если их употреблять в более высоких дозах (80 мг) в течение года [47].

Метаанализ показывает, что потребление фитоэстрогенов может предотвратить резорбцию кости (ослабление потери минеральной плотности кости до 5% при приеме 40 мг экстракта красного клевера в течение года). Этот благоприятный эффект наблюдался даже при низких дозах по крайней мере в течение 3 нед. приема фитоэстрогенов [48].

В одном исследовании у женщин в постменопаузе отмечено улучшение качества кожи при приеме в течение 90 дней добавок изофлавонов — общее улучшение составило 17,7–18,6 балла (по шкале 0–100), тогда при приеме плацебо улучшение составило лишь 5,0–6,2 балла, улучшилось также качество волос на 6,3–7,3 балла (при приеме плацебо — на 0,2–4,2 балла) [37].

Подтверждение безопасности долговременного приема генистеина в дозе 54 мг/день было получено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью до 3 лет, проведенном с участием женщин в постменопаузе. Оценку профиля безопасности агликона генистеина проводили в отношении рака молочной железы, эндометрия и влияния на кости. Через 36 мес. генистеин существенно не изменил маммографическую плотность молочной железы или толщину эндометрия, экспрессия BRCA1 и BRCA2 сохранялась, тогда как обмен сестринских хроматид уменьшился по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо.

Увеличение минеральной плотности шейки бедра и поясничного отдела позвоночника было выше при использовании генистеина, чем при приеме плацебо [49].

Отсутствие влияния на толщину эндометрия подтверждается систематическим обзором, в котором показано статистически незначимое увеличение М-ЭХО (стандартизированная разница средних 0,022; 95% доверительный интервал: от -0,380 до 0,424, p=0,92) либо снижение на 0,55 мм (p<0,001) по сравнению со снижением на 0,18 мм (p=0,15) в контроле (статистическая разница между группами достоверна, p=0,001) [36].

Таким образом, Феминал рекомендуют принимать по одной капсуле (40 мг) в день в течение 3–6 мес. или

2–3 лет. Количество изофлавонов в каждой капсуле соответствует суточной потребности организма европейской женщины. Показаниями к применению являются менопаузальные симптомы у женщин, находящихся в доменопаузальном и менопаузальном периодах [50].

К факторам, которые необходимо учитывать при выборе между МГТ, бензодиазепинами и фитотерапией или их комбинацией, относятся: наличие гормонально зависимых заболеваний органов репродуктивной системы, факторов риска тромбоэмболии и онкологических заболеваний, нарушения липидного спектра крови и другие факторы риска, желание пациентки, а также степень выраженности и продолжительность симптомов (рис. 1).

Заключение

Учитывая все накопленные на сегодняшний день данные, можно рекомендовать в качестве альтернативы МГТ использование атипичных бензодиазепинов (Грандаксин) и/или изофлавонов (Феминал) для лечения расстройств, ассоциированных с инволютивными изменениями женской репродуктивной системы в период менопаузы.

Литература

1. Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса. Вятский медицинский вестник. 2017;1(53):3–8.
2. Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal symptoms and their management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(3):497–515. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
3. Sherman S., Miller H., Nerukar L. et al. NIH State-of-the-science conference on management of menopause-related symptoms, March 21–25, 2005. Am J Med. 2005;118 (suppl 2):1–172. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182952228.
4. Greendale G.A., Huang M.H., Wight R.G. et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. Neurology. 2009;72:1850–1857.
5. ACOG practice bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2014;123:202–216.
6. Reed S.D., Lampe J.W., Qu C. et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. Menopause. 2014;21:153–158. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182952228.
7. Col N.F., Guthrie J.R., Politi M. et al. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. Menopause. 2009;16:453–457.
8. Politi M.C., Schleinitz M.D., Col N.F. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. J Gen Int Med. 2008;23:1507–1513.
9. Мосягина И.В. Место негормональных препаратов в лечении климактерического синдрома. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2010;1:22–27.
10. Kligman L., Younus J. Management of hot flashes in women with breast cancer. Curr Oncol. 2010;17:81–86.
11. Boggia J., Thijs L., Hansen T.W. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. Hypertension. 2011;57:397–405. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156828.
12. Kravitz H.M., Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011;38:567–586.
13. Earley C.J. Latest guidelines and advances for treatment of restless legs syndrome. J Clin Psychiatry. 2014;75: e08. DOI: 10.4088/JCP.12074nr3c.
14. Dalal P.K., Agarwal M. Postmenopausal syndrome. Indian J Psychiatry. 2015;57 (suppl 2): S222–S232. DOI: 10.4103/0019-5545.161483.
15. Sliwinski J.R., Johnson A.K., Elkins G.R. Memory decline in peri- and post-menopausal women: the potential of mind-body medicine to improve cognitive performance. Integr Med Insights. 2014;9:17–23. DOI: 10.4137/IMI.S15682.
16. Karlamangla A.S., Lachman M.E., Han W. et al. Evidence for Cognitive Aging in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. PLoS ONE. 2017;12(1): e0169008. DOI: 10.1371/journal.pone.0169008.
17. Mitchell E.S., Woods N.F. Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause. Climacteric. 2011;14:252–261.
18. Drogos L.L., Rubin L.H., Geller S.E. et al. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. Menopause. 2013;20:1236–1242.
19. Epperson C.N., Amin Z., Ruparel K. et al. Interactive effects of estrogen and serotonin on brain activation during working memory and affective processing in menopausal women. Psychoneuroendocrinology. 2011;37(3):372–382.
20. Espeland M.A., Shumaker S.A., Leng I. et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. JAMA Intern Med. 2013;173:1429.
21. Henderson V.W., St John J.A., Hodis H.N. et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. Neurology. 2016;87:699–708. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002980.
22. Gibbs R.B. Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis. Endocr Rev. 2010;31:224.
23. Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2009;9:44–48.
24. Khan H., Kar S.K. Tofisopam: Does this old molecule hold a new promise? Indian journal of applied research. 2014;4(10):419–420. DOI: 10.15373/2249555X.
25. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Грандаксин. (Электронный ресурс). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72d05187–9ed7–48ca-8e50–20e0527a3860&t=. Дата обращения: 05.10.2018.
26. Поплавская О.В., Цыбуля Ю.В. Современные подходы к применению грандаксина (тофизопама) в терапии астенических состояний. Лекарственный вестник. 2017;1(65):32–38.
27. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Тофизопам: возможность негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме. Медицинский совет. 2017;2:88–91.
28. Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А., Джобава Э.М., Алиева Д.Н. Грандаксин в коррекции психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений при климактерическом синдроме и хирургической менопаузе. Проблемы репродукции. 2005;11(6):67–69.
29. Бобров А.Е., Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н. Бензодиазепиновая проблема: о чем свидетельствует опыт применения тофизопама (Грандаксина). Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012;4:19–25.
30. Кузнецова И.В. Эффективность и безопасность генистеина в лечении вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе (обзор исследований). Гинекология. 2013;15(3):4–9.
31. Rimbach G., Boesch-Saadatmandi C., Frank J. et al. Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease — a molecular perspective. Food Chem Toxicol. 2008;46:1308–1319.
32. Taku K., Melby M.K., Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Menopause. 2012;19(7):76–90. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182410159.
33. Chen M.N., Lin C.C., Liu C. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. Climacteric. 2015;18(2):260–269. DOI: 10.3109/13697137.2014.966241.
34. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F. et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12):CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
35. Keshavarz Z., Golezar S., Hajifoghaha M., Alizadeh S. The effect of phytoestrogens on menopause symptoms: A systematic review. J Isfahan Med Sch. 2018;36(477):446–459. DOI: 10.22122/jims.v36i477.9503.
36. Ghazanfarpour M., Sadeghi R., Latifnejad Roudsari R. et al. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. Avicenna J Phytomed. 2015;5(6):498–511.
37. 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;65(3):258–261. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.10.014.
38. Lamporta D.J., Dyeb L., Wightmanc J.D., Lawtonb C.L. The effects of flavonoid and other polyphenol consumption on cognitive performance: A systematic research review of human experimental and epidemiological studies. Nutrition and Aging. 2012;1:5–25. DOI: 10.3233/NUA-2012-0002.
39. Ehsanpour S., Salehi K., Zolfaghari B., Bakhtiari S. The effects of red clover on quality of life in post-menopausal women. Iran J Nurs Midwifery Res. 2012;17(1):34–40.
40. Зайдиева Я.З. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии. РМЖ. Мать и дитя. 2017:12:873–878.
41. Буянова С.Н., Юдина Н.В. Эффективность применения феминала в послеоперационном периоде у женщин, находящихся в хирургической менопаузе и медикаментозной псевдоменопаузе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;4:81–87.
42. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М. Альтернативные методы лечения климактерического синдрома. РМЖ. Мать и дитя. 2018;2(I):8–12.
43. Балан В.Е., Рафаэлян И.В., Левкович Е.А. и др. Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациенток с климактерическим синдромом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;5:58–62.
44. Imhof M., Gocan A., Reithmayr F. et al. Effects of a red clover extract (MF11RCE) on endometrium and sex hormones in postmenopausal women. Maturitas. 2006;55(1):76–81.
45. Sturdee D.W., Panay N. International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric. 2010;13(6):509–522. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875.
46. Red Clover Extract: primary information, benefits, effects, and important facts. (Электронный ресурс). URL: https://examine.com/supplements/red-clover-extract/. Дата обращения: 05.10.2018.
47. Lee C.C., Bloem C.J., Kasa-Vubu J.Z., Liang L.J. Effect of oral phytoestrogen on androgenicity and insulin sensitivity in postmenopausal women. Diabetes Obes Metab. 2012;14(4):315–319. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01532.x.
48. Salari S.P., Nikfar S., Abdollahi M. Prevention of bone resorption by intake of phytoestrogens in postmenopausal women: a meta-analysis. Age (Dordr). 2010;33(3):421–431.
49. Marini H., Bitto A., Altavilla D. et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4787–4796. DOI: 10.1210/jc.2008-1087.

50. Инструкция по применению биологически активной добавки Феминал. (Электронный ресурс). URL: https://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_36477.htm. Дата обращения: 05.10.2018.

References

1. Dvoryansky S.A., Emelyanova D.I., Yagovkina N.V. Climacteric syndrome: current state of the issue. Vyatskiy meditsinskiy vestnik. 2017;1(53):3–8 (in Russ.).
2. Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal symptoms and their management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(3):497–515. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
3. Sherman S., Miller H., Nerukar L. et al. NIH State-of-the-science conference on management of menopause-related symptoms, March 21–25, 2005. Am J Med. 2005;118 (suppl 2):1–172. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182952228.
4. Greendale G.A., Huang M.H., Wight R.G. et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. Neurology. 2009;72:1850–1857.
5. ACOG practice bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2014;123:202–216.
6. Reed S.D., Lampe J.W., Qu C. et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. Menopause. 2014;21:153–158. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182952228.
7. Col N.F., Guthrie J.R., Politi M. et al. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. Menopause. 2009;16:453–457.
8. Politi M.C., Schleinitz M.D., Col N.F. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. J Gen Int Med. 2008;23:1507–1513.
9. Mosyagina I.V. Place of non-hormonal drugs in the treatment of menopausal syndrome. Bulletin of the North-West State Medical University. I.I. Mechnikov. 2010;1:22–27 (in Russ.).
10. Kligman L., Younus J. Management of hot flashes in women with breast cancer. Curr Oncol. 2010;17:81–86.
11. Boggia J., Thijs L., Hansen T.W. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. Hypertension. 2011;57:397–405. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156828.
12. Kravitz H.M., Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011;38:567–586.
13. Earley C.J. Latest guidelines and advances for treatment of restless legs syndrome. J Clin Psychiatry. 2014;75: e08. DOI: 10.4088/JCP.12074nr3c.
14. Dalal P.K., Agarwal M. Postmenopausal syndrome. Indian J Psychiatry. 2015;57 (suppl 2): S222–S232. DOI: 10.4103/0019-5545.161483.
15. Sliwinski J.R., Johnson A.K., Elkins G.R. Memory decline in peri- and post-menopausal women: the potential of mind-body medicine to improve cognitive performance. Integr Med Insights. 2014;9:17–23. DOI: 10.4137/IMI.S15682.
16. Karlamangla A.S., Lachman M.E., Han W. et al. Evidence for Cognitive Aging in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. PLoS ONE. 2017;12(1): e0169008. DOI: 10.1371/journal.pone.0169008.
17. Mitchell E.S., Woods N.F. Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause. Climacteric. 2011;14:252–261.
18. Drogos L.L., Rubin L.H., Geller S.E. et al. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. Menopause. 2013;20:1236–1242.
19. Epperson C.N., Amin Z., Ruparel K. et al. Interactive effects of estrogen and serotonin on brain activation during working memory and affective processing in menopausal women. Psychoneuroendocrinology. 2011;37(3):372–382.
20. Espeland M.A., Shumaker S.A., Leng I. et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. JAMA Intern Med. 2013;173:1429.
21. Henderson V.W., St John J.A., Hodis H.N. et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. Neurology. 2016;87:699–708. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002980.
22. Gibbs R.B. Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis. Endocr Rev. 2010;31:224.
23. Dyukova G.M., Saksonova E.V., Golubev V.L. Grandaxine in neurological practice (multicenter study). Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2009;9:44–48 (in Russ.).
24. Khan H., Kar S.K. Tofisopam: Does this old molecule hold a new promise? Indian journal of applied research. 2014;4(10):419–420. DOI: 10.15373/2249555X.
25. Instructions for medical use of the drug Grandaxin. (Electronic resource). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72d05187–9ed7–48ca-8e50–20e0527a3860&t=. Access date: 05.10.2018 (in Russ.).
26. Poplavskaya O.V., Tsybulya Yu.V. Modern approaches to the use of grandaxine (tofisopam) in the treatment of asthenic conditions. Lekarstvennyy vestnik. 2017;1(65):32–38 (in Russ.).
27. Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V. Tofizopam: the possibility of non-hormonal therapy of neurovegetative and psycho-emotional disorders in menopausal syndrome. Meditsinskiy sovet. 2017;2:88–91 (in Russ.).
28. Dobrokhotova Yu.E., Chernyshenko T.A., Djobava E.M., Alieva D.N. Grandaxin in the correction of psycho-emotional and neuro-vegetative disorders in menopausal syndrome and surgical menopause. Problemy reproduktsii. 2005;11(6):67–69 (in Russ.).
29. Bobrov A.E., Starostina E.G., Moshnyaga E.N. Benzodiazepine problem: as evidenced by experience with tofisopam (Grandaxine). Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii. 2012;4:19–25 (in Russ.).
30. Kuznetsova I.V. Efficacy and safety of genistein in the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women (research review). Ginecologiya. 2013;15(3):4–9 (in Russ).
31. Rimbach G., Boesch-Saadatmandi C., Frank J. et al. Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease — a molecular perspective. Food Chem Toxicol. 2008;46:1308–1319.
32. Taku K., Melby M.K., Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Menopause. 2012;19(7):76–90. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182410159.
33. Chen M.N., Lin C.C., Liu C. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. Climacteric. 2015;18(2):260–269. DOI: 10.3109/13697137.2014.966241.
34. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F. et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12):CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
35. Keshavarz Z., Golezar S., Hajifoghaha M., Alizadeh S. The effect of phytoestrogens on menopause symptoms: A systematic review. J Isfahan Med Sch. 2018;36(477):446–459. DOI: 10.22122/jims.v36i477.9503.
36. Ghazanfarpour M., Sadeghi R., Latifnejad Roudsari R. et al. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. Avicenna J Phytomed. 2015;5(6):498–511.
37. 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;65(3):258–261. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.10.014.
38. Lamporta D.J., Dyeb L., Wightmanc J.D., Lawtonb C.L. The effects of flavonoid and other polyphenol consumption on cognitive performance: A systematic research review of human experimental and epidemiological studies. Nutrition and Aging. 2012;1:5–25. DOI: 10.3233/NUA-2012-0002.
39. Ehsanpour S., Salehi K., Zolfaghari B., Bakhtiari S. The effects of red clover on quality of life in post-menopausal women. Iran J Nurs Midwifery Res. 2012;17(1):34–40.
40. Zaydieva Ya.Z. Alternative therapy for menopausal disorders in women in menopause. RMJ of Wonan and child health. 2017:12:873–878 (in Russ.).
41. Buyanova S.N., Yudina N.V. The effectiveness of feminine use in the postoperative period in women who are in surgical menopause and drug pseudomenopause. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2014;4:81–87 (in Russ.).
42. Ilina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M. Alternative treatments for menopausal syndrome. RMJ. Mother and child health. 2018;2(I):8–12 (in Russ.).
43. Balan V.E., Rafaelyan I.V., Levkovich E.A. et al. Features of long-term use of phytoestrogens for the treatment of patients with menopausal syndrome. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2013;5:58–62 (in Russ.).
44. Imhof M., Gocan A., Reithmayr F. et al. Effects of a red clover extract (MF11RCE) on endometrium and sex hormones in postmenopausal women. Maturitas. 2006;55(1):76–81.
45. Sturdee D.W., Panay N. International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric. 2010;13(6):509–522. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875.
46. Red Clover Extract: primary information, benefits, effects, and important facts. (Electronic resource). URL: https://examine.com/supplements/red-clover-extract/. Access date: 05.10.2018.
47. Lee C.C., Bloem C.J., Kasa-Vubu J.Z., Liang L.J. Effect of oral phytoestrogen on androgenicity and insulin sensitivity in postmenopausal women. Diabetes Obes Metab. 2012;14(4):315–319. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01532.x.
48. Salari S.P., Nikfar S., Abdollahi M. Prevention of bone resorption by intake of phytoestrogens in postmenopausal women: a meta-analysis. Age (Dordr). 2010;33(3):421–431.
49. Marini H., Bitto A., Altavilla D. et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4787–4796. DOI: 10.1210/jc.2008-1087.
50. Instructions for use of dietary supplement Feminal. (Electronic resource). URL: https://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_36477.htm. Access date: 05.10.2018 (in Russ.).

Сведения об авторе:
Дикке Галина Борисовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины. АЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева». Россия, 190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литера М.
Контактная информация: *Дикке Галина Борисовна, e-mail: galadikke@yandex.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *17.01.2019.*

About the author:
Galina B. Dikke — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine. Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev. 22, letter M, Moskovskiy Ave, St. Petersburg, 190013, Russian Federarion.
Contact information: *Galina B. Dikke, e-mail: galadikke@yandex.ru.* **Financial Disclosure:** *author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *17.01.2019.*

Феминал®

ИЗОФЛАВОНЫ ЭКСТРАКТА КРАСНОГО КЛЕВЕРА В КАПСУЛАХ

КРАСНЫЙ КЛЕВЕР – ПРИРОДНЫЙ ИСТОЧНИК СРАЗУ ЧЕТЫРЕХ ИЗОФЛАВОНОВ, С НАИБОЛЬШЕЙ ИХ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ[1]:

- БИОКАНИН А (BIOCHANIN A)
- ФОРМОНОНЕТИН (FORMONONETIN)
- ДАЙДЗЕИН (DAIDZEIN)
- ГЕНИСТЕЙН (GENISTEIN)

- **Удобен в применении – одна капсула в день[1]**
- **Можно применять длительно[1]**

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

1. Инструкция по применению капсул Феминал®
СГР: № KZ.16.01.78.003.E.002673.11.14 от 21.11.2014

Реклама 02_2019

Грандаксин®

Таблетки 50 мг №20 и №60

ТОФИЗОПАМ

анксиолитик и вегетокорректор[1]

МАРКА №1 В РОССИИ BEST.RU

Бренд «Грандаксин» является победителем в категории «Успокаивающие средства» в 2018 г. по результатам общенационального голосования МАРКА №1 В РОССИИ*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ГРАНДАКСИН® (тофизопам)
Торговое название: ГРАНДАКСИН®. **Международное непатентованное название:** Тофизопам. **Фармакотерапевтическая группа:** анксиолитическое средство (транквилизатор). **КОД АТХ:** N05B A23. **Фармакодинамика.** Препарат из группы производных бензодиазепина (атипичное производное бензодиазепина), оказывает анксиолитический эффект, практически не сопровождающийся седативным, миорелаксирующим, противосудорожным действием. Является психовегетативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных расстройств. Обладает умеренной стимулирующей активностью. Вследствие отсутствия миорелаксирующего эффекта препарат может применяться и у больных с миопатией и миастенией. Вследствие атипичности химической структуры, в отличие от классических бензодиазепиновых производных, Грандаксин в терапевтических дозах практически не вызывает развитие физической, психической зависимости и синдрома отмены. Грандаксин относится к дневным анксиолитикам. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями; Реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами; Расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство); Климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами); Предменструальный синдром; Кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами); Алкогольный абстинентный синдром; Миастения, миопатии, неврогенные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к активному или любому другому компоненту препарата или любым другим бензодиазепинам; Состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией; Декомпенсированная дыхательная недостаточность; I триместр беременности и период кормления грудью; Синдром остановки дыхания во сне (в анамнезе); Одновременное применение с такролимусом, сиролимусом, циклоспорином; Непереносимость галактозы, врождённая недостаточность лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозы моногидрат). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. В отдельных случаях возможна застойная желтуха. Со стороны ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, возбуждение, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией. Аллергические реакции: экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд. Опорно-двигательный аппарат: напряжение мышц, боль в мышцах. Дыхательная система: угнетение дыхания. Грандаксин® существенно не снижает внимание и способность концентрироваться.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Грандаксин
* МАРКА №1 В РОССИИ® это национальный конкурс марочных потребительских товаров, вручается с 1998 года. Премия присуждается на основе итогов общенационального голосования покупателей. http://narodnayamarka.ru/

РН: П № 013243/01

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

EGIS

DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-66-72

Синдром Стивенса — Джонсона — иммунная катастрофа

С.И. Барденикова[1], О.С. Пеньтковская[2], Е.К. Исаева[2]

[1] ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия
[2] ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) относятся к редким острым жизнеугрожающим заболеваниям кожи и слизистых, индуцированным у детей преимущественно инфекциями и/или лекарственными средствами (ЛС). Согласно современной концепции ССД представляет «малую форму» ТЭН, когда общая площадь отслойки эпидермиса занимает не более 10%, однако при этом у пациента могут быть и глубокие поражения слизистых оболочек (как минимум двух органов): гортани, трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря или уретры. Собственно ТЭН сопровождается массивным эпидермолизом на площади более 30% поверхности тела. Полипрагмазия затрудняет распознавание индуктора заболевания, тяжесть синдрома зависит от скорости его отмены и элиминации. Болезнь редко встречается в практике педиатра. Верификация диагноза базируется преимущественно на клинической картине. Дебют ССД похож на ОРЗ и «сыпные» инфекции. Поздняя диагностика ухудшает прогноз. Алгоритмы лечения не унифицированы, требуется индивидуальный подбор лечебных схем. Представленный клинический случай подтверждает необходимость своевременной диагностики и ранней терапии.

Ключевые слова: *синдром Стивенса — Джонсона, дети, триггер, маска, дебют, клиника, алгоритм лечения.*

Для цитирования: *Барденикова С.И., Пеньтковская О.С., Исаева Е.К. Синдром Стивенса — Джонсона — иммунная катастрофа. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):66–72.*

Stevens-Johnson syndrome is an immune catastrophe

S.I. Bardenikova[1], O.S. Pentkovskaya[2], E.K. Isaeva[2]

[1] Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation
[2] Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare acute life-threatening skin and mucosal disorders provoked in children mainly by infections and/or medications. According to the modern concept, SJS is a minor variant of TEN characterized by a total area of epidermal detachment less than 10% of the body surface area. However, a patient may present with deep mucosal lesions of at least two organs, e.g., larynx, trachea, bronchi, gastrointestinal tract, bladder or urethra. TEN is characterized by massive epidermolysis which involves more than 30% of the body surface area. Polypragmasia make difficulties for trigger identification while the severity depends on trigger withdrawal and elimination. This disorder is uncommon in paediatrics. Diagnosis is verified mainly by clinical manifestations. SJS debut is similar to acute respiratory infections and rash infections. Late diagnosis is associated with poor outcomes. There are no uniform treatment algorithms, individual treatment choice is required. Clinical case demonstrates that early diagnosis and treatment are vital.

Keywords: *Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, epidermolysis, life-threatening condition, apoptosis, children, trigger, mask, treatment algorithm.*

For citation: *Bardenikova S.I., Pentkovskaya O.S., Isaeva E.K. Stevens-Johnson syndrome is an immune catastrophe. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):66–72.*

Актуальность

Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) относятся к редким острым жизнеугрожающим заболеваниям кожи и слизистых, индуцированным у детей преимущественно инфекциями и/или лекарственными средствами (ЛС) (тяжелые кожные побочные реакции; эпидермолитические лекарственные реакции) [1–6]. В современном классификаторе болезней (МКБ-10) ССД и ТЭН объединены в рубрике «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (L50–L54) под общим названием «эритема многоформная» с кодами L51.1 и L51.2 соответственно [2, 6]. Эти два синдрома рассматривают как разные по тяжести клинические варианты единого патологического процесса, отличающиеся по распространенности отслоения эпидермиса относительно общей площади поверхности тела пациента. Согласно современной концепции ССД представляет собой «малую форму» ТЭН, когда общая площадь отслойки эпидермиса занимает не более 10%, однако при этом у пациента могут быть и глубокие поражения слизистых оболочек (как минимум двух органов): гортани, трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря или уретры. Выделяют переходную форму — так называемый перекрестный (overlap) ССД/ТЭН, когда наблюдается отслойка эпидермиса 10–30% кожного покрова. Собственно ТЭН сопровождается массивным эпидермолизом на площади более 30% поверхности тела [1, 2, 4]. В каждом случае тяжесть течения

аллергической реакции соответствует тяжести прогноза жизни больного, поскольку распространенное отслоение эпидермиса и образование обширных эрозий на коже и слизистых оболочках сопровождаются тяжелыми водно-электролитными нарушениями, массивной потерей белка и серьезной угрозой развития сепсиса ввиду потери барьерной функции. Летальность при ССД составляет 5,0–7,5%, а при ТЭН возрастает до 30–35%, достигая 50%. Основной причиной смерти является сепсис: треть больных ТЭН погибают от инфекционных осложнений, вызванных золотистым стафилококком и синегнойной палочкой [1, 2, 4–6].

Частота встречаемости ССД, по разным данным, составляет 0,4–6,0 на 1 млн населения и увеличивается с возрастом пациентов. Синдром встречается во всех возрастных группах: часто у лиц 20–40 лет и крайне редко в первые 3 года жизни ребенка; сведения о гендерных различиях заболеваемости противоречивы [1, 2, 4].

Патогенез апоптоза кератиноцитов

ССД является системным иммунным повреждением тканей, развивающимся, как правило, у лиц с генетической предрасположенностью. Заболевание опосредуется антителонезависимой гиперчувствительностью замедленного типа (IV типа) с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL, Т-киллеров), главная функция которых в организме — лизис поврежденных клеток [1, 2, 4, 7]. Некоторые исследователи предполагают участие иммунокомплексных реакций (III тип реакции гиперчувствительности по классификации P. Gell, R. Coombs, 1968). Патогенез неконтролируемой, катастрофической гибели базальных кератиноцитов кожи и эпителия слизистых оболочек до конца не ясен. Активно изучаются два пути развития массивного апоптоза кератиноцитов: внешний путь — Fas-индуцированный (с участием рецепторов) и внутренний — перфорин/гранзим-опосредованный (собственный, с участием митохондрий). Т-клеточный рецептор, взаимодействуя с инфекционными антигенами, ЛС (или их метаболитами) или триггерами, индуцирует на поверхности эффекторных клеток экспрессию гена FasL и, связываясь на клетках-мишенях с Fas-рецептором (наиболее изученный рецептор смерти), активирует ICE-протеазы (interleukin-1-betaconverting enzime): сначала перфорин открывает в плазматической мембране высокопроницаемые каналы (поры) или они образуются при разрыве митохондриальной мембраны (повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий является ключевым событием данного пути апоптоза), а затем через них внутрь клеток (в цитозоль) проникают гранзимы (смесь сериновых протеаз), активирующие каспазы (внутриклеточные цистеиновые протеазы) — развивается апоптоз.

Недавно получены новые данные о запуске апоптоза с повреждения мембран клеточных митохондрий гранулизином — это токсический эффекторный межмембранный белок с ферментативной активностью, высвобождаемый Т-киллерами. Показано, что концентрация гранулизина в содержимом волдыря коррелирует с тяжестью заболевания, поэтому на сегодняшний день гранулизин считается самым важным медиатором апоптоза [1, 2, 7]. Другие исследования демонстрируют роль Fas-опосредованного пути программируемой клеточной гибели через Fas-рецептор, расположенный на поверхности клеток в виде кластеров тримеров, который связывается с растворимой формой специфического Fas-лиганда (из группы фактора некроза опухоли, ФНО) и индуцирует каскадную активацию каспаз внутри клетки с образованием сигнального комплекса, что приводит к ее гибели.

Апоптоз может быть результатом комбинированного действия обоих сигнальных путей, которые функционально тесно связаны друг с другом. Следует заметить, что рецепторный путь клеточной гибели является более коротким, чем опосредованный митохондриями, однако последний наиболее распространен в мире позвоночных. Существуют и другие механизмы инициации апоптоза, связанные с различными процессами: нарушением адгезии клеток; высвобождением лизосомальных цистеиновых протеаз (катепсинов) или прокаспазы-12, локализованной в эндоплазматическом ретикулуме; атакой цитотоксических Т-лимфоцитов на инфицированные клетки и пр. Таким образом, медиаторами, играющими роль в развитии апоптоза кератиноцитов и участвующими в патогенезе ССД/ТЭН, являются: ФНО-α, лиганд Fas/Fas, перфорин/гранзим В и гранулизин. Различные инициирующие пути конвертируются в один общий путь — апоптоз. Итогом программируемой клеточной гибели является деградация клетки: разрушение клеточных структур (гидролиз ядерных белков ламинов, цитоскелета), фрагментация на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной, которые очень быстро фагоцитируются макрофагами, минуя развитие воспалительной реакции («дермальное безмолвие») [1, 2].

Массивный апоптоз обусловливает отслоение эпидермиса от дермы и развитие деструктивных повреждений кожи и слизистых оболочек. Однако процесс апоптоза может быть блокирован белками-ингибиторами, способными быстро прервать эксфолиацию эпидермиса. Этот факт представляет практический интерес, поскольку обосновывает целесообразность эффективного применения в терапии ССД ЛС, содержащих естественные блокирующие антитела (внутривенные иммуноглобулины, содержащие анти-Fas-антитела, анти-ФНО-антитела) [1, 2, 7].

Триггерные факторы ССД

Среди *триггерных факторов* (индукторов) ССД в детском возрасте рассматривают в первую очередь инфекции: *вирусные* (вирус простого герпеса 1, 2 типа, вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), аденовирус, парвовирус В19, вирусы гриппа, вирус Коксаки, вирусы кори, эпидемического паротита, ветряной оспы, гепатита, ВИЧ), *бактериальные* респираторные (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycobacterium tuberculosis*) и кишечные (сальмонеллез, иерсиниоз), *грибковые* (*Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, дерматофиты). В алгоритм поиска индуктора заболевания необходимо обязательно включать поиск инфекционных факторов в крови (особенно из группы герпес-вирусов; антитела классов IgM, IgG, антигены), в жидкости из пузырьковых элементов и пр. Частота развития и тяжесть течения эпителиального некролиза высоки у реципиентов трансплантата («трансплантат против хозяина»), у взрослых пациентов риск повышается при наличии злокачественных (лимфомы, карциномы) и аутоиммунных (ревматологических) заболеваний.

ССД/ТЭН с *лекарственной ассоциацией* встречается чаще у взрослых пациентов, в среднем в 10% наблюдений (по некоторым данным, более 50% случаев ССД и до 95% случаев ТЭН). Из ЛС особое место занимают: антибактериальные (сульфаниламиды, аминопенициллины, хлорамфе-

никол, фторхинолоны, макролиды), нестероидные противовоспалительные (парацетамол, ибупрофен, индометацин, ацетилсалициловая кислота), противосудорожные (фенобарбитал, карбамазепин, вальпроевая кислота), противоподагрический препарат — аллопуринол. После приема внутрь «виновного» препарата обычно проходит 1–3 нед., однако важно понимать, что повторный прием медикамента может значительно сократить период сенсибилизации. Известно, что риск развития лекарственной гиперчувствительности особенно высок в первые 7 дней приема ЛС, причем наиболее опасны пролонгированные ЛС с длительным периодом элиминации. В группу высокого риска попадают больные с наследственным дефектом детоксикации лекарственных веществ, имеющие мутации генов ферментов, участвующих в метаболизме, — генотипом «медленных метаболизаторов». В результате ввиду низкой скорости лекарственной биотрансформации прием даже минимальной терапевтической дозы ЛС может стать причиной тяжелой интоксикации или аллергической реакции. Наиболее распространен полиморфизм аллельных вариантов гена микросомальной окислительной системы цитохрома P450, его изофермент CYP2D6 (локализован в области 22q13.1) участвует в метаболизме более 20% ЛС. Известно, что 10% европейцев имеют этот дефектный ген [1–3, 5, 8]. Изучается генетическая предрасположенность к заболеванию, опосредуемая аллелями генов HLA-системы. Однако доказано, что мутации генов, кодирующих синтез ферментов, принимающих участие в метаболизме ЛС, наследуются по аутосомно-рецессивному типу, поэтому дефект фермента проявляется только у гомозигот, а одновременное участие многих ферментов в метаболизме ЛС может маскировать генетический дефект.

В настоящее время в практической аллергологии отечественные и зарубежные специалисты на основании анализа «случай-контроль» активно разрабатывают алгоритмы оценки причинности ЛС в развитии ССД или ТЭН, например, ALDEN (an algorithm for assessment of drug causality in SJS/TEN), который признан эталонным инструментом и может принести существенную пользу в расшифровке этиологии жизнеугрожающего заболевания [1–3, 5]. Заметим, что триггером ССД/ТЭН может стать профилактическое введение вакцины; в специальной литературе описана связь между развитием ССД и вакцинацией против кори, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В, дифтерии, столбняка, полиомиелита и даже гриппа. Таким образом, вакцинация у детей может стать фактором риска развития тяжелых аллергических реакций, причем на любой компонент вакцины (антиген микроорганизмов, антибиотик, консервант). Однако в 25–50% случаев причинный фактор установить не удается вовсе — эти случаи отнесены к идиопатическому синдрому [1, 2, 4].

Клиническая картина ССД и ТЭН

В типичных случаях манифестации ССД предшествует клиническая картина банального острого респираторного заболевания (ОРЗ) с признаками поражения верхних дыхательных путей: стойкая лихорадка, симптомы интоксикации, боли в горле, мышцах и суставах; продромальный период может длиться от 1 сут до 3 нед. Дальнейшие события развиваются внезапно и стремительно: на коже лица, предплечий, голеней, кистей и стоп, в межпальцевых промежутках появляются множественные полиморфные высыпания (эритематозные, папулезные, везикуло-булезные с серозным или геморрагическим содержимым) багрово-синюшного цвета с пепельным оттенком (геморрагические) или сливающиеся ярко-красные (эритематозные); высыпания появляются волнообразно, с интервалом в несколько дней. В зоне высыпаний отмечается зуд или жжение. Пузыри на поверхности пятен появляются в течение нескольких часов, покрывают их частично или полностью; на ладонно-подошвенной поверхности пузыри напряженные, на гладкой коже — дряблые. Покрышки пузырей быстро и легко разрушаются ввиду отслоения эпидермиса (*положительный симптом Никольского)*, вскрываясь, они образуют обширные (в результате слияния) ярко-красные болезненные эрозированные мокнущие поверхности, окаймленные обрывками покрышек пузырей («эпидермальный воротник»), кожные лоскуты напоминают влажную папиросную бумагу. Площадь эксфолиации достигает максимума в течение 72 ч после манифестации. Площадь отслоения эпидермиса при обширных поражениях в разных анатомических областях у детей старше 15 лет определяют, используя «правило девяток», а у детей младше 15 лет — «правило ладони» (1%), и выражают в процентах от общей поверхности тела пациента [1, 2]. Начальные элементы на коже могут иметь неспецифический вид, но в течение 24–48 ч превращаются в плоскую атипичную мишеневидную форму — два цветовых кольца с нечеткими контурами (центробежное распространение пятна): центральный ярко-красный диск с пузырьком и более светлая зона периферии. Плоские атипичные мишеневидные элементы характерны для ССД, они отличаются от типичных, имеющих три четких кольца, определяющих диагноз экссудативной многоформной эритемы. Поражается преимущественно кожа лица, дистальных отделов конечностей и туловища, однако кожа волосистой части головы всегда интактна. Возможна стадия диффузной эритемы без высыпаний, симптом Никольского при этом отрицательный, поэтому крайне важно постоянно наблюдать за симптомом, контролируя начало эпидермально-дермального «расщепления». Для ССД характерно вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек, особенно в области естественных выходных отверстий: полости рта, носа, глаз, красной каймы губ, половых органов, перианальной области: из появившихся пузырьков быстро образуются эрозии, часто с геморрагическим содержимым или покрытые грязно-серым налетом (при присоединении бактериальной инфекции). При развитии стоматита пациенты жалуются на боль и жжение, повышенную саливацию, чувствительность при глотании (отказываются от приема пищи), затруднение артикуляции; элементы сыпи и эрозии обнаруживаются в преддверии рта, на небе, внутренней поверхности щек, небных дужках, задней стенке глотки, гортани, наблюдается отечность языка. На красной кайме губ образуются толстые буро-коричневые геморрагические корки, при снятии налетов и корок слизистые легко кровоточат. При поражении глаз беспокоит светобоязнь, наблюдается блефароконъюнктивит (в т. ч. мембранозный), возникает риск развития язвы роговицы и увеита. При поражении слизистой уретры больные жалуются на болезненное мочеиспускание, развиваются баланит, уретрит, вульвовагинит. В процесс может вовлекаться слизистая оболочка верхних отделов пищеварительного тракта, описаны поражения кишечника (эрозивный колит). Возможна вовлеченность в патологический процесс внутренних органов. При благоприятном течении регене-

раторный процесс на коже требует от 2 до 3 нед., повторных высыпаний в зоне ранее пораженных участков кожи обычно не наблюдается, эпителизация на слизистых оболочках происходит медленнее.

В исходе тяжелого заболевания с осложнениями больного могут развиться: хронические воспаления и рубцовые деформации, причем наиболее распространены (44%) кожные (хроническая экзема, гипо- или гиперпигментация, потеря или дистрофия ногтей, гипогидроз, формирование рубцов, алопеция) и офтальмические (синдром «сухого глаза», хронический конъюнктивит, трихиаз, эрозия роговицы, симблефарон — сращение конъюнктивы века с конъюнктивой глазного яблока) изменения; хронические эрозии полости рта, ксеростомия; в урогенитальном тракте — синехии, рубцовые стриктуры и стеноз влагалища, хронические эрозии половых органов; в желудочно-кишечном тракте — стенозы и стриктуры пищевода, перианальные абсцессы и рубцы [1, 2, 4, 6].

Диагностика

В настоящее время основополагающими в верификации диагноза ССД являются клинические критерии. Диагноз очевиден при наличии типичных по внешнему виду высыпаний, при быстром прогрессировании кольцевидных элементов в буллы с положительным симптомом Никольского и одновременном вовлечении в патологический процесс слизистых оболочек не менее двух органов. Высокоспецифических лабораторных показателей наукой не найдено, однако, поскольку гранулизин продуцируется естественными киллерами и цитотоксическими CD8+ Т-клетками уже на ранней стадии ССД/ТЭН, то его определение помогает при экспресс-диагностике.

Дифференциально-диагностическими критериями ССД в синдроме ССД/ТЭН являются: характер элементов сыпи (распространенные багрово-синюшные, красные пятна или плоские атипичные мишеневидные элементы) и площадь отслоения эпидермиса менее чем на 10% поверхности тела. Площадь поражения возможно оценить приблизительно через 72 ч при стабилизации процесса на фоне стартовой терапии и прекращении новых высыпаний; столько же времени отводится и на верификацию основного диагноза [1, 2]. Методом дополнительной и дифференциальной диагностики ССД/ТЭН (с аутоиммунными буллезными дерматозами, острым генерализованным пустулезом, стафилококковым синдромом обожженной кожи) может служить гистологическое исследование кожи (биопсия). При ССД/ТЭН наблюдаются: тотальный некроз кератиноцитов базального слоя эпидермиса; образование щели над базальной мембраной; отслойка эпидермиса с образованием субэпидермальных булл; вакуольная дегенерация в глубоких слоях эпидермиса; незначительная воспалительная (лимфоцитарная) инфильтрация в зоне перехода эпидермиса в дерму; в клеточном инфильтрате обнаруживаются макрофаги и дендроциты. В период реконвалесценции реэпителизация происходит за счет миграции кератиноцитов из здоровых участков кожи в пораженные. При иммуноморфологическом (иммунофлуоресцентном) исследовании биоптата (криостатные срезы) редко и непостоянно обнаруживается отложение иммунных комплексов в коже и в мелких сосудах сосочкового слоя дермы (периваскулярно), поскольку в генезе ССД превалирует гиперчувствительность замедленного (неиммунокомплексного) типа [1, 2].

Клиническая картина

Клинические проявления дебюта ССД/ТЭН, схожие с ОРЗ и инфекционными «сыпными» болезнями, а также сниженная настороженность педиатров ввиду редкости заболевания являются причиной поздней диагностики и неправильной тактики ведения пациента. По международным стандартам квалифицированную медицинскую помощь пациентам с ССД предпочтительнее оказывать в палате интенсивной терапии или госпитализировать больных в ожоговые центры. Тяжесть ССД/ТЭН предлагается оценивать в течение первых 24 ч наблюдения по шкале прогноза летального исхода — SCORTEN (сумма баллов оценки по 7 независимым факторам риска): возраст >40 лет, отслойка кожи >10%, частота сердечных сокращений >120 ударов в минуту, наличие гематологических и онкологических заболеваний, уровень мочевины в крови >10 ммоль/л, уровень глюкозы в крови >14 ммоль/л, уровень бикарбоната в крови <20 ммоль/л. Каждый фактор соответствует одному баллу, высокая сумма баллов коррелирует с высокой летальностью (1 балл — 3,2%, 5 баллов — 90%). Показано, что раннее выявление и немедленная отмена значимого причинного фактора (в частности, ЛС) напрямую связаны с благоприятным прогнозом заболевания (уровень убедительности рекомендаций D) [1, 2].

Лечение ССД и ТЭН

Международных стандартов по ведению пациентов с ССД/ТЭН, основанных на доказательной медицине, к настоящему моменту нет, универсальный алгоритм терапии данной жизнеугрожающей патологии не разработан. Единые согласительные национальные документы в РФ также не разработаны и существуют в виде профессиональных руководств: «Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с многоформной экссудативной эритемой и токсикодермией» (Союз педиатров России, 2015), «Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса — Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом» (Российское общество дерматологов и косметологов, 2015), «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии» (Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2014) [4–6].

Следует заметить, что профессиональные взгляды на ряд принципиальных позиций по ведению пациентов с ССД не всегда совпадают. Ведущее место в протоколах ведения пациентов с ССД и ТЭН занимают *системные глюкокортикостероиды* (ГКС), способные подавить клеточно-опосредованную иммунную реакцию на ранних стадиях болезни (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1+) и уменьшить вероятность развития аутоиммунных осложнений. В начальном периоде высокоэффективна пульс-терапия. Однако в случаях предшествующего триггерного воздействия вирусной (герпетической) инфекции ГКС или не применяются вовсе, или применяются невысокие суточные дозы короткими курсами [1, 2, 4, 6]. Накоплен опыт успешного лечения *внутривенными иммуноглобулинами* (ВВИГ), содержащими IgG-, IgA-, IgM-антитела, анти-Fas-антитела, цитокины, растворимые рецепторы CD4 и CD8, белки HLA. ВВИГ способны прервать патологический процесс и стабилизировать состояние больного с ССД, предотвратить отслойку эпидермиса, снизить возможность септи-

ческих осложнений и увеличить выживаемость пациентов (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1+). В среднем через 48 ч после введения ВВИГ высыпание свежих элементов прекращается [1, 2]. Сравнительными исследованиями у детей с ССД доказана эффективность использования высоких доз ВВИГ в первые 3 дня болезни. Вопрос о целесообразности применения иммуноглобулинов как препаратов первой линии в составе комплексной терапии с ГКС или монотерапии остается дискуссионным [1, 2, 4]. Противоречивы и результаты недавнего метаанализа эффективности используемых комбинированных с другими ЛС схем лечения.

В соответствии с тяжестью заболевания в комплексной терапии жизнеугрожающего синдрома применяются: *антибиотики* (с первых суток лечения) ввиду неизбежного наслоения бактериальной инфекции (требуется микробиологический мониторинг очагов на коже и слизистых оболочках); *противовирусные средства* (при подозрении на герпетическую инфекцию — ацикловир, ЦМВ — ганцикловир, причем лечение следует начинать рано, до получения результатов вирусологического исследования); *инфузионная терапия* (с целью дезинтоксикации и контроля водно-электролитного баланса) с обеспечением постоянного доступа к периферической вене вне зоны поражения (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 2++); *антикоагулянты* (т. к. высок риск диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоэмболии, в частности тромбоэмболии легочной артерии). Имеется клинический опыт лечения *цитостатиками* (циклофосфамид), *иммунодепрессантами* (циклоспорин), эффективного применения *плазмафереза и гемосорбции* (с целью элиминации биологически активных веществ).

Пациенты нуждаются в *адекватном обезболивании*. В связи со стремительным развитием современных биотехнологий в медицине разрабатывается принципиально новая перспективная стратегия ведения пациентов с ССД/ТЭН с использованием *моноклональных антител* к Fas-рецепторам (анти-Fas), к цитокинам (анти-TNF) — публикуются первые положительные результаты лечения инфликсимабом, ритуксимабом, этанерцептом; апробируется применение *рекомбинантного колониестимулирующего фактора гранулоцитов* (G-KSF) [1, 2].

Кроме прочего, в лечении пациентов с ССД крайне важны асептическое окружение, тщательный уход и рациональная наружная терапия: стерильное вскрытие упругих пузырей с оставлением покрышки на месте, очищение кожи, удаление некротизированного эпидермиса (поверхностный некроз не препятствует реэпителизации, напротив, воспалительные цитокины ускоряют пролиферацию). В уходе за кожей предпочтителен открытый способ ведения, используются щадящие (неадгезивные) раневые повязки, биологические повязки (культивируемые на нейлоновой сетке фибробласты новорожденных) и специальные матрацы. С целью предупреждения контрактур проводится ранняя (осторожная) лечебная гимнастика. Следует заметить, что лечение детей с ССД требует обязательного междисциплинарного взаимодействия врачей — педиатров, дерматологов, офтальмологов и хирургов.

Клиническое наблюдение

Приводим клиническое наблюдение случая ССД, развившегося у подростка 14 лет на фоне приема ЛС.

Мальчик, проживающий в Москве, доставлен машиной скорой медицинской помощи в ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», госпитализирован в боксированное отделение с *диагнозом:* ОРВИ, афтозный стоматит, острый вирусно-бактериальный конъюнктивит, баланопостит. Из анамнеза известно, что ребенок рожден от первой нормально протекавшей беременности, первых срочных самостоятельных родов, вес и рост при рождении — 3100 г и 52 см. Раннее развитие соответствовало возрасту, привит по возрасту. Аллергоанамнез не отягощен. Болеет редко, в 5 лет перенес ветряную оспу. Мальчик заболел остро 7 дней назад: поднялась температура (38,5 °С), беспокоила боль в горле. Получал симптоматическую терапию: жаропонижающие (парацетамол, ибупрофен), полоскание рта антисептиками. На 3-й день на фоне температуры появились пузырьковые высыпания на губах и во рту, очаговые наложения на миндалинах, отек век с гнойным отделяемым. Ребенок осмотрен участковым врачом, *диагноз:* ОРВИ, афтозный стоматит, острый вирусно-бактериальный конъюнктивит. Назначены амоксициллин + клавулановая кислота (*per os*) и ацикловир (в возрастных дозировках), продолжена симптоматическая терапия. Однако лихорадка сохранялась (38,5–39 °С), ребенок нуждался в регулярном приеме антипиретиков, появилась выраженная слабость, отсутствовал аппетит, беспокоила боль в горле, усилились воспалительные изменения со стороны слизистых глаз, ротовой полости, появились покраснение и припухлость в области головки полового члена, пузырьковые высыпания в области крайней плоти — все это явилось показанием для госпитализации в стационар.

Осмотр при поступлении в отделение (7-й день болезни): состояние тяжелое, в сознании. Температура 39,2 °С, стойкая, с минимальным ответом на прием жаропонижающих препаратов. Аппетит резко снижен. Выраженная слабость, АД 90/60 мм рт. ст. Отек век, гиперемия конъюнктив с гнойным отделяемым. На губах геморрагические корочки. На слизистой ротовой полости множественные болезненные эрозии; миндалины отечны (II–III степень) с белыми наложениями. На коже туловища рассеянные элементы сыпи в виде ограниченных пятен, на ладонной поверхности левой руки свежие единичные мелкие пузырьки. Катаральных явлений нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Половые органы гиперемированы, отечны, на крайней плоти единичные эрозии. Мочеиспускание безболезненное. *Предварительный диагноз:* острая респираторная вирусно-бактериальная инфекция, афтозный гингивостоматит (герпетической этиологии?), острый конъюнктивит, острый баланопостит. Назначена комплексная терапия: замена антибиотика (на цефалоспорин 3-го поколения) с продолжением противовирусной терапии (ацикловир, интерферон альфа-2b), обработка антисептиками слизистых оболочек глаз, ротовой полости и наружных половых органов. В течение 48 ч на коже головы, туловища, конечностей появились отечные, четко отграниченные, округлые папулы розово-красного цвета с цианотичным наружным контуром по типу атипичных «мишеней», в центре которых в динамике формировались пузырьки диаметром от 0,3 до 1,5 см с мутноватым содержимым. В полости рта сплошные фибринозные пленки. На губах кровоточащие сливные элементы. Появилась припухлость правой щеки. С подозрением на периостит ребенок проконсультирован челюстно-лицевым хирургом: изменения расценены как реактивные на фоне афтозного стоматита. Клинический анализ крови: гемоглобин 134 г/л,

эритроциты $4{,}2\times10^{12}$/л, тромбоциты 268×10^{9}/л, лейкоциты $12{,}7\times10^{9}$/л, палочкоядерные 2, сегментоядерные 71, эозинофилы 0, лимфоциты 20, моноциты 7, СОЭ 4 мм/ч. К 4-му дню пребывания в стационаре (11-й день болезни) сохранялись высокая температура, выраженная слабость, при перемене положения тела возникало головокружение, при вставании — ортостатический коллапс, усилилась интоксикация. Волнообразно продолжались высыпания новых папулезно-везикулезных элементов на ладонях и стопах, туловище, ягодицах и голенях, появился положительный симптом Никольского. Старые элементы увеличивались и сливались до размера 1,5–3,0 см в диаметре, образуя буллы с мутноватым содержимым, другие подсыхали с образованием корочек. Беспокоили жжение, выраженный кожный зуд. Конъюнктивит волнообразно усиливался. Консультация окулиста: вирусный конъюнктивит с присоединением вторичной инфекции. Клинический анализ крови: гемоглобин 127 г/л, эритроциты $4{,}1\times10^{12}$/л, тромбоциты 319×10^{9}/л, лейкоциты $11{,}6\times10^{9}$/л, палочкоядерные 3, сегментоядерные 72, эозинофилы 0, лимфоциты 13, моноциты 12, СОЭ 34 мм/ч. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок 34,4 мг/л. Анализ мочи общий: без патологических изменений.

Наличие основных диагностических симптомов: характерные элементы сыпи (распространенные багрово-синюшные пятна и плоские атипичные мишеневидные элементы) с формированием булл и положительным симптомом Никольского, отслоение эпидермиса на площади менее 10% поверхности тела, типичное поражение слизистых оболочек (полости рта, глаз, мочеполовой системы) позволило установить *клинический диагноз* (*14-й день болезни*): синдром Стивенса — Джонсона («малая форма» ТЭН).

Назначена комбинированная антибактериальная терапия: цефотаксим и амикацин, пульс-терапия преднизолоном (1–2 мг/кг массы тела), определены показания, доза и схема внутривенного введения иммуноглобулина (1 г/кг массы тела, ежедневно в течение 3 дней), с целью снижения интоксикации начата инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы). Проведен активный поиск инфекционных триггеров: антитела класса IgM и IgG к вирусам ВЭБ, ЦМВ с помощью иммуноферментного анализа не обнаружены; вирусы герпеса 1, 2, 6 типа из крови и жидкости из пузырьков методом ПЦР не выделены. Результаты анализов на ВИЧ, гепатиты В, С, реакция Вассермана — отрицательные. С целью исключения септических очагов проведены инструментальные обследования (ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки), изменений не обнаружено. Однако высыпания на коже и слизистых с грязно-фибринозным налетом на фоне выраженных симптомов интоксикации потребовали повторной замены антибиотика, назначен меропенем внутривенно, увеличена доза преднизолона до 3–4 мг/кг массы тела, продолжена противовирусная и местная терапия. Положительная динамика отмечена уже через 36 ч: уменьшились симптомы интоксикации, нормализовалась температура тела, прекратилось высыпание новых элементов, эрозивные поверхности на коже и слизистых очистились и появились признаки реэпителизации. Дозы ГКС понизили с последующей отменой. На 4-й день с момента проведения иммунокорригирующей терапии были отменены антибиотики. Ребенок выписан домой на 21-й день стационарного лечения (28-й день болезни) в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить местное лечение. В контрольных анализах крови и мочи патологии не выявлено.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует типичный для детей дебют ССД с симптомов ОРЗ верхних дыхательных путей. Вероятно, в данной ситуации роль триггера, запустившего каскад иммунопатологических реакций, сыграло ЛС, поскольку выявить значимый причинный фактор среди инфекционных агентов (в т. ч. герпес-вирусов) не удалось. Следует обратить внимание на прием пациентом одновременно нескольких ЛС (антибиотик, жаропонижающее, противовирусное) в преддверии развития ССД. Полипрагмазия затрудняет определение индуктора заболевания и осложняет дальнейшие рекомендации по его элиминации. Кроме того, в дебюте заболевания у ребенка наблюдалась длительная лихорадка (более 7 дней), по поводу чего он систематически принимал нестероидные противовоспалительные препараты, вполне вероятно, это способствовало нарушению метаболизма, кумуляции ЛС, превышению допустимой терапевтической суточной и курсовой дозы, что могло вызвать токсическо-аллергическое поражение. Необходимо отметить, что клинический диагноз верифицирован на 14-й день болезни (7-й день пребывания в стационаре), поздняя диагностика повлияла на тяжесть течения ССД (у ребенка пубертатного периода!) и потребовала удвоения стартовой дозы ГКС и расширения объема активной терапии за счет ВВИГ. Использование в комплексной терапии комбинации ГКС с ВВИГ представляет практический интерес ввиду быстрого достижения положительного клинического эффекта.

Заключение

Таким образом, ССД — тяжелая системная токсико-аллергическая реакция, развивающаяся на фоне лечения и/или течения заболеваний различной этиологии. Синдром редко встречается в практике педиатра. Клиническая картина дебюта ССД нередко маскируется проявлениями банального острого вирусного заболевания, особенно герпетической группы, что требует от врача знаний, должного внимания к пациентам и взвешенной осторожности в назначении лекарственной терапии. Однако предугадать возникновение ССД/ТЭН как реакцию на терапевтическую дозу ЛС практически невозможно. В представленном клиническом случае триггерными факторами ССД явились широко используемые ЛС с различной химической структурой, которые вызвали однотипный иммунопатологический ответ с развитием токсико-аллергического поражения органов и тканей организма. Тяжесть и темпы прогрессирования синдрома в определенной степени зависят от скорости отмены и элиминации ЛС, что наглядно подтверждается историей болезни нашего пациента: повлиять на сценарий заболевания удалось лишь после верификации диагноза.

Наш педиатрический опыт подтверждает патогенетическую эффективность и целесообразность стартовой терапии ССД с применения ГКС. Однако надо иметь в виду иммунодепрессивное действие высоких доз ГКС (угнетение клеточного иммунитета, фагоцитоза и переваривающей функции макрофагов), подавляющее антибактериальную защиту. Активация микробной колонизации слизистых может быть спровоцирована терапией ГКС, однако антибактериальная терапия (с применением препаратов широкого спектра действия с учетом госпитальной микрофлоры) предотвратила развитие септического состояния. Интересен опыт комбинированной терапии — ГКС и ВВИГ,

обеспечивающей надежный положительный клинический эффект и выздоровление, особенно показанной при поздней верификации диагноза. Следует заметить, что в случаях экстремально тяжелого течения ССД нельзя исключать возможность развития у пациентов вторичного иммунодефицитного состояния, в этой связи ВВИГ являются единственной возможностью восстановления иммунного баланса и модулирования иммунного ответа.

Поиск триггеров ССД в педиатрической практике целесообразно провести среди возбудителей инфекционных болезней. Рационально использовать все методы серологической и ПЦР-диагностики в остром периоде болезни, продолжить поиск в динамике в периоде реконвалесценции (через 1–3 мес.) и далее в катамнезе (до 2–3 лет) с целью предупреждения фатальных для больного рецидивов заболевания. Невысокие титры антиинфекционных антител класса IgG (например, к ВЭБ) в разгар болезни или поздние (сомнительные) титры могут служить положительными (подтверждающими) маркерами, а продолжение их медленного снижения при выздоровлении является доказательством значимости данного инфекционного агента в развитии заболевания.

Аллергологическое обследование относительно основных компонентов ЛС, вызвавшего ССД, рекомендуется провести через месяц после выздоровления, причем рациональнее воспользоваться методами *in vitro*, современными тест-системами молекулярной диагностики. Необходимо помнить, что в случаях развития острых лекарственных реакций по типу анафилаксии тестирование *in vivo* категорически противопоказано.

Профилактика эпидермолитических лекарственных реакций базируется на тщательном сборе фармакологического анамнеза, избегании полипрагмазии, использовании ЛС в строгом соответствии с инструкцией (показания, противопоказания с учетом возраста, расчет дозы на основе массы тела, рекомендуемый способ введения). На титульном листе амбулаторной индивидуальной карты развития ребенка и/или стационарной карты больного, на всех справках, направлениях на обследования и т. д. необходимо зафиксировать информацию о ССД и далее указать ЛС, вызвавшее аллергическую реакцию (дату реакции, клинические проявления). Пациенту выдаются паспорт больного аллергическим заболеванием и опознавательный браслет с указанием препаратов, вызвавших ССД. В РФ лекарственный скрининг не проводится. Вызвавшие истинную аллергическую реакцию ЛС (выпускаемые под разными торговыми названиями, содержащиеся в составе комбинированных препаратов, имеющие сходные антигенные детерминанты) не назначаются.

Разработка единых согласительных документов, объединяющих профессиональные стандарты всех специальностей, занимающихся лечением и реабилитацией пациентов с ССД (аллергологов, дерматологов), унифицирует тактические алгоритмы и обеспечит преемственность и последовательность лечебной практики, так важной для тяжелого пациента.

Литература

1. Дюбкова Т.П., Жерносек В.Ф. Синдром Стивенса — Джонсона — токсический эпидермальный некролиз у детей. Монография. Минск: РИВШ; 2013.
2. Григорьев Д.В. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса — Джонсона и синдром Лайелла — современная трактовка проблемы. РМЖ. 2013;22:1073–1108.
3. Лекарственная аллергия. Под ред. акад. Р.М. Хаитова. Методические рекомендации для врачей. М.: Фармарус принт медиа, 2012.
4. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса — Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2015.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. М.: RAAKI, 2014 (in Russ.)].
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с многоформной экссудативной эритемой и токсикодермией. Союз педиатров России. М., 2015.
7. Raj D., Brash D.E., Grossman D. Keratinocyte Apoptosis in Epidermal Development and Disease. J Invest Dermatol. 2006;126(2):243–257.
8. Cho Y.T., Chu C.Y. Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. J Immunol Res. 2017;2017:1503709. DOI: 10.1155/2017/1503709.

References

1. Dyubkova T.P., Zhernosek V.F. Stevens — Johnson syndrome is a toxic epidermal necrolysis in children. Monograph. Minsk: RIVS; 2013 (in Russ.).
2. Grigoriev D.V. Erythema multiforme exudative, Stevens — Johnson syndrome and Lyell syndrome are a modern interpretation of the problem. RMJ. 2013;22:1073–1108 (in Russ.).
3. Drug allergies. Ed. Acad. R.M. Khaitov. Methodical recommendations for doctors. M.: Farmarus print media, 2012 (in Russ.).
4. Federal clinical guidelines for the management of patients with Stevens — Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. M., 2015 (in Russ.).
5. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of drug allergy. M.: RAAKI, 2014. (in Russ.).
6. Federal clinical guidelines for assisting children with erythema multiforme exudative and toxicoderma. Union of Pediatricians of Russia. M., 2015 (in Russ.).
7. Raj D., Brash D.E., Grossman D. Keratinocyte Apoptosis in Epidermal Development and Disease. J Invest Dermatol. 2006;126(2):243–257.
8. Cho Y.T., Chu C.Y. Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. J Immunol Res. 2017;2017:1503709. DOI: 10.1155/2017/1503709.

Сведения об авторах:
[1]Барденикова Светлана Ивановна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии;
[2]Пеньтковская Ольга Сергеевна — педиатр, физиотерапевт, заведующая отделением физиотерапии и ЛФК;
[2]Исаева Елена Константиновна — педиатр, инфекционист, заведующая боксированным отделением.
[1]ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
[2]ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ». 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3.
Контактная информация: *Барденикова Светлана Ивановна, e-mail: s_bard@bk.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *11.10.2018.*

About the authors:
[1] Svetlana I. Bardenikova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Paediatrics;
[2] Olga S. Pentkovskaya — MD, Head of the Department of Physiotherapy and therapeutic physical training;
[2] Elena K. Isaeva — MD, Head of the Box Department.
[1]Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. 20, build.1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation.
[2]Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir. 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation.
Contact information: *Svetlana I. Bardennikova, e-mail: s_bard@bk.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *11.10.2018.*

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Мать и дитя»

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

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

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

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

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

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н, Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619—625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619—625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Woman and Child Health”

“Russian Journal of Woman and Child Health” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of obstetrics, gynecology and pediatrics that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.

2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.

3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.

4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.

5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1—4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captures, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site http://www.grls.rosminzdrav.ru. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10—15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343 (7):481—492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered.

Materials for publication in electronic form should be sent to: *postmaste@doctormedia.ru.*

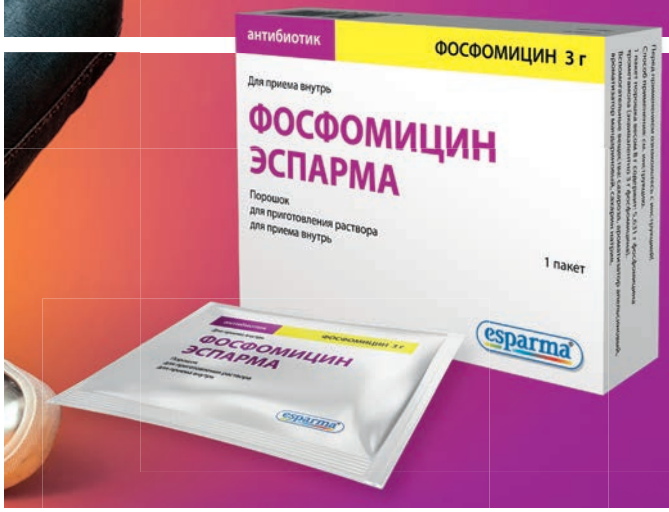
esparma®

Инновации для качества жизни

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет



КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения вульвовагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Гигиенические аппликаторы для введения в комплекте

www.esparma-gmbh.ru

Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская. д. 16, оф. 706
тел.: +7 (499) 579-33-70

Рег. уд. № ЛП-003099 от 20.07.2015
Рег. уд. № ЛП-004092 от 23.01.2017
Реклама