

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#2 [25] 05 / 2015 / StatusPraesens



Женская консультация. Успеть за 20 минут!

тема
№
номера

Перинатальные центры России — подводим итоги работы • Почему стареет кожа лица? • Контрацепция и стройность — прямая связь или противоречие? • Аборт при эндометриозе: прогулка по минному полю • Почему нужно предпочитать местные антимикотики системным • Бесплодный брак. Алгоритм для женской консультации • Улипристала ацетат: альтернатива операции при миоме • Нужно пролонгировать беременность вторым плодом после родов первого при многоплодии • Фитоэстрогены: учимся стареть изящно

ISSN 2074-2347
9 772074 234773

15002
>



Дорогие коллеги!

В одном из своих докладов министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова отметила: «...В настоящее время в стране не проводится единой централизованной программы оптимизации региональных систем здравоохранения субъектов. Это и невозможно при имеющейся правовой базе, когда полномочия по организации медицинской помощи отнесены к субъектам Российской Федерации. Централизованно определены лишь единые критерии качества и эффективности работы системы здравоохранения. К ним относятся, например, время ожидания **плановой** медицинской помощи, время ожидания приёма **участковых врачей** или специалистов, число дней работы **круглосуточных коеек** в году». Однако все мы понимаем, что в достижении поставленных задач каждый отдельно взятый регион столкнётся с собственными трудностями, связанными с климатическими и географическими особенностями, социальными факторами, привлекательностью для врачей, нередко обуславливающей одну из важнейших проблем отрасли — **дефицит кадров**. Безусловно, мы никуда не денемся от необходимости оптимизировать коечный фонд действующих стационаров. А это автоматически означает исключительную важность создания **условий** для эффективной работы амбулаторно-поликлинического звена и дневных стационаров.

Приказ №572н ограничивает приём одной пациентки врачом акушером-гинекологом женской консультации в среднем **не более чем 20 мин**. Это именно то время, за которое необходимо успеть очень многое. Нереально? Реально? Можно спорить, но на деле каждому специалисту приходится совершенствовать собственную работу: использовать проверенные и доказанные алгоритмы диагностики и лечения, не забывать о преемственности информации, не назначать лишнего и неоправданного, помнить о шкале перинатального риска и маршрутизации... И мы это делаем. Вероятно, именно поэтому всё же удалось переломить неблагоприятный тренд последнего десятилетия и добиться двукратного снижения материнской смертности. Давайте не терять ощущения сопричастности каждого из нас к такому замечательному достижению.

Главный акушер-гинеколог
Дальневосточного федерального округа,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии
Дальневосточного ГМУ,
докт. мед. наук, проф. **Т.Ю. Пестрикова**

status

гинекология акушерство

#2[25]

научно-практический журнал для акушеров-гинекологов
и специалистов акушерско-гинекологической службы



главный редактор: засл. деятель науки РФ, проф. Виктор Евсеевич Радзинский
Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова
Креативный директор: Виталий Кристал (vit@liy.ru)
Арт-директор: Алиса Володина
Руководитель редакции: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев
Заместитель руководителя редакции: Ольга Александровна Катаева
Ответственные редакторы номера: Ольга Александровна Катаева, Игорь Александрович Алеев
Выпускающие редакторы: Наталья Лёвкина, Чулпан Даинова
Научные эксперты: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев, Ольга Дмитриевна Руднева, канд. мед. наук Сергей Александрович Князев
Вёрстка: Юлия Скоточкина, Роман Рябов. **Инфографика:** Вадим Ильин, Александр Киреев, Лина Рэгулина. **Корректор:** Елена Соседова
Руководитель отдела по сотрудничеству с индустрией: Юлия Серёгина (ys@praesens.ru)
Медицинские и литературные редакторы: Елена Акуленко, Юлия Бриль, Татьяна Добречкова, Ирина Ипастова, Ольга Катаева, Татьяна Рябинкина, Ольга Руднева, Татьяна Рыжова, Маргарита Труш, Хильда Симоновская
Отдел подписки: Юлия Митрошенкова

Учредитель журнала ООО «Медиабюро Статус презен» (121615, Москва, Рублёвское шоссе, д. 14, корп. 3, оф. 64). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус презен» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус презен» (105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, оф. 618) / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций [свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.] / Тираж 25 000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 30 апреля 2015 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр PostePlaza, оф. 618. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 164. Тел. (499) 346 3902. E-mail: status@praesens.ru. Интернет-представительство: www.statuspraesens.ru. Официальное печатное издание Междисциплинарной ассоциации специалистов преродуктивной медицины (МАРС). Отпечатано в ЗАО «Олимп-Пресс». Адрес: 109548, Москва, ул. Шоссейная, д. 49 / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения чтеца. При цитировании ссылка на журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Фотография на обложке: Corbis/FOTODOM.RU. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock, iStock, Lori, Fotolia.

- © 000 «Статус презен»
- © 000 «Медиабюро Статус презен»
- © Оригинальная идея проекта: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г.

рассеяны

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Радзинский Виктор Евсеевич

Засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян Лейла Владимировна (Москва)
Айламазян Эдуард Карпович (С.-Петербург)
Аксёнова Наталия Алексеевна (Санкт-Петербург)
Артымук Наталья Владимировна (Кемерово)
Баранов Алексей Николаевич (Архангельск)
Бахалова Наталья Васильевна (Калининград)
Башмакова Надежда Васильевна (Екатеринбург)
Белоцерковцева Лариса Дмитриевна (Сургут)
Бреусенко Валентина Григорьевна (Москва)
Буродули Георгий Михайлович (Москва)
Гагаев Челеби Гасанович (Москва)
Газазян Марина Григорьевна (Курск)
Галина Татьяна Владимировна (Москва)
Гаспаров Александр Сергеевич (Москва)
Гончаревская Зоя Леонидовна (Москва)
Григорьева Елена Евгеньевна (Барнаул)
Гричик Александр Леонидович (Москва)
Гус Александр Иосифович (Москва)
Доброхотова Юлия Эдуардовна (Москва)
Евтушенко Ирина Дмитриевна (Томск)
Жаркин Николай Александрович (Волгоград)
Занько Сергей Николаевич (Витебск, Беларусь)
Захарова Нина Ивановна (Московская обл.)
Иванов Игорь Исаакович (Симферополь)
Каминский Вячеслав Владимирович (Киев, Украина)
Карпенко Сергей Николаевич (Брянск)
Кира Евгений Фёдорович (Москва)
Костин Игорь Николаевич (Москва)
Краснопольский Владислав Иванович (Москва)
Кулавский Василий Агеевич (Уфа)
Курцер Марк Аркадьевич (Москва)
Мальцева Лариса Ивановна (Казань)
Манухин Игорь Борисович (Москва)
Маринкин Игорь Олегович (Новосибирск)
Милованов Андрей Петрович (Москва)
Несвячёная Людмила Алексеевна (Владивосток)
Новиков Борис Николаевич (С.-Петербург)

Оразмуродов Агамурод Акмамедович (Москва)
Ориянц Ирина Михайловна (Москва)
Пасман Наталья Михайловна (Новосибирск)
Пекарев Олег Григорьевич (Новосибирск)
Пенжоян Григорий Артёмович (Краснодар)
Пестрикова Татьяна Юрьевна (Хабаровск)
Подзолкова Наталья Михайловна (Москва)
Посисеева Любовь Валентиновна (Москва)
Прилепская Вера Николаевна (Москва)
Протопопова Наталья Владимировна (Иркутск)
Рыжков Валерий Владимирович (Ставрополь)
Рымашевский Александр Николаевич (Ростов-на-Дону)
Савельева Галина Михайловна (Москва)
Савельева Ирина Сергеевна (Москва)
Салов Игорь Аркадьевич (Саратов)
Семятов Саид Дмитриевич (Москва)
Серов Владимир Николаевич (Москва)
Серова Ольга Фёдоровна (Москва)
Сидорова Ириана Степановна (Москва)
Синичина Лали Григорьевна (Москва)
Табакман Юрий Юрьевич (Москва)
Ткаченко Людмила Владимировна (Волгоград)
Тотчиев Георгий Феликсович (Москва)
Трубникова Лариса Игнатьевна (Ульяновск)
Туманова Валентина Алексеевна (Москва)
Уварова Елена Витальевна (Москва)
Фаткулин Ильдар Фариевич (Казань)
Федорович Олег Казимирович (Краснодар)
Фролова Ольга Григорьевна (Москва)
Фукс Александр (Нью-Йорк, США)
Хамадьянов Ульфат Рахимьянович (Уфа)
Хамошина Марина Борисовна (Москва)
Хомасуридзе Арчил Георгиевич (Тбилиси, Грузия)
Цхай Виталий Борисович (Красноярск)
Шалина Раиса Ивановна (Москва)
Шварёв Евгений Григорьевич (Астрахань)

statusPra

гинекология акушерство би

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

7 СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Акушерство и гинекология начала века.
перемены неизбежны

О модернизации, преодолении трудностей и перспективах отрасли

12 НОВОСТИ

15 МЕДПОЛИТ

Локомотив перинатальных технологий

«Перекличка» перинатальных центров России. Актуальные проблемы и перспективы

Катаева О.А.

25 АНАТОМИЯ ДОСТОВЕРНОСТИ

Ничего лишнего, только миома

Новая тактика при миоме матки: селективные модуляторы прогестероновых рецепторов как первый этап терапии — эффективность и безопасность

Тотчиев Г.Ф.

35 РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

Первый элемент

Бесплодный брак. Диагностическая и лечебная тактика врача женской консультации (клиническая лекция)

Назаренко Т.А.

42

Теория нечётких множеств

Головоломка сочетанных вагинальных инфекций: новый взгляд

Алеев И.А.

В 2015 году Г. Дондерс доказал, что для освоения методики влажного мазка, а значит, и умения выявлять аэробный вагинит требуется всего 10 ч практических занятий. К сожалению, в нашей стране только единицы практикующих гинекологов владеют техникой микроскопии нативного мазка.



содержание номе́ра

51 COTRA-VERSION

Школа изысканного старения

Менопауза как механизм женского старения. Фитоэстрогены — разведка боем

Рафининский В.Е., Добречова Т.А.

60 ИНТЕРНЕТ-ЛЁДОКОЛ

65 ПОСТАНТИБИОТИКОВАЯ ЭРА Локальное решение локальной проблемы

Почему при лечении кандидозного вульвовагинита следует отдавать предпочтение местным препаратам?

Ордиянц И.М., Бриль Ю.А., Побединская О.С.

73 NEXT-ПРОСВЕТ

Стресс как норма жизни?

Небанальные возможности гормональной контрацепции при стрессзависимых расстройствах менструации

Кузнецова И.В., Коновалов В.А.

Патогенетическое лечение при нарушениях менструальной функции центрального генеза должно быть ориентировано не только на восстановление собственно менструальной функции, но и на коррекцию психологического статуса женщины.



78

Уровагинальный эпителий в ожидании эстрогенов

Микронизированный эстриол для местного применения: катализатор качества жизни в постменопаузе

Шестакова И.Г., Симоновская Х.Ю.

statusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

87

ОСТОРОЖНО: АБОРТ!

Аборт и эндометриоз: прогулка по минному полю

Терапевтическая стратегия постабортной реабилитации в целях борьбы с эндометриозом

Карахалис Л.Ю., Рябинкина Т.С.

97

ЭКСТРАГЕНИТОЛОГИЯ

Лёгкость дыхания — лёгкость бытия

Ринит беременных как междисциплинарная проблема

Руднева О.Д., Катаева О.А., Акуленко Е.О.

Носовая обструкция вынуждает женщину постоянно дышать ртом, а это неизбежно означает сухость слизистых оболочек ротовой полости, высокий риск бронхолёгочных заболеваний и даже кариеса.



104

С уверенностью в завтрашнем... весе

Метаболические преимущества КОК с фроспиреноном: выбор при избыточной массе тела. Нюансы

Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В.

112

Старение кожи лица: вопросы и ответы

Механизмы возрастных изменений кожи и возможности их коррекции посредством пероральных контрацептивов, содержащих хлормадионона ацетат

Зильберберг Н.В., Бриль Ю.А.

119

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

Новый раздел для протокола «Преждевременные роды»

Преждевременные роды. Целесообразность расширения протокола по тактике ведения досрочного родоразрешения при многоплодной беременности

Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Щукина А.В., Князев С.А.

124

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

акушерство и гинекология начала века. перемены неизбежны

О модернизации, преодолении трудностей и перспективах отрасли



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Модернизация здравоохранения и реформирование отрасли, принёсшие много изменений в 2014 году и продолжающиеся до сих пор, вызвали водоворот дискуссий самого разного уровня. Публичное обсуждение различных проблем, так или иначе связанных со здравоохранением, разделило не только население страны, но даже профессиональное сообщество, продемонстрировав расхождения в понимании целей модернизации, неодинаковую подготовленность к происходящему и способность адаптироваться к переменам.

Как правило, противоречия и трудности преодолимы, но для этого их нужно коллегиально обсуждать, делясь передовым опытом внутри страны. Радует, что такого опыта с каждым месяцем всё больше: некоторым учреждениям удаётся экономить материальные средства, оптимизировать нагрузку на медперсонал, меньшими ресурсами достигать тех же или лучших результатов, а другим это пока недоступно.

Первый — и главный — вопрос, который нам предстоит решить, — **госпитализация**. Этот вектор реформы здравоохранения, направленный на сокращение числа коек и времени пребывания пациентов в стационаре, совершенно прогрессивен и чрезвычайно своевременен. Ни в одной стране мира человек не лежит 8–10 дней в хирургическом отделении. Нормой следует считать оперативное вмешательство в день госпитализации и выписку на 2–3-й день для амбулаторной реабилитации. Однако в российских реалиях возникает очень важный и непростой вопрос о том, кто и как будет наблюдать пациента после выписки? Этот вопрос необходимо конструктивно решать, но не резервами стационара, где должны находиться лишь люди, требующие именно стационарной, а не амбулаторной помощи, и чем раньше их выпишут домой, тем лучше. В том числе из соображений инфекционного контроля.



В акушерско-гинекологических реалиях всё так же: длительное пребывание пациенток в **отделениях патологии беременных** — анахронизм. Нигде в мире нет коек или отделений патологии беременных, однако результаты значительно лучше. Спекуляции на том, что в мире женщины здоровее и крепче, чем в нашей стране, или лучше ухожены — всё это неправда. Успех зарубежных коллег обусловлен рациональной сортировкой по уровням перинатального риска и оказанием высокотехнологичной помощи **именно тем, кто в этом нуждается**. В частности, с 2015 года,

они, следуя призыву ВОЗ, жёстко соблюдают **показания к кесареву сечению**: не оперируют тех, кто может и должен родить самостоятельно (иначе скоро оперативное родоразрешение настигнет каждую третью родильницу).

Что касается единственной неизбытной миссии отделений патологии беременных, то здесь нужно концентрировать беременных с высокой степенью риска **на надлежащем уровне** оказания медицинской помощи. Как правило, это III уровень, представленный полноценными перинатальными центрами; в стране он работает очень хорошо. На III уровне функционируют дистанционно-консультативные центры, оказывающие

[Пациенткам с истинной плацентарной недостаточностью не нужно задерживаться в стационаре, достаточно лишь определить дату планового родоразрешения.]

неоценимую помощь в диспансеризации всех беременных: каждая женщина с момента взятия на учёт попадает в компьютерную систему, которая автоматически подсчитывает степень риска с учётом введённых данных, позволяет контролировать действия акушерки и врача на I уровне, оценить полноценность обследования и своевременность госпитализации.

Например, речь идёт о вывозе беременной из шахтёрского посёлка за 220 км в Кемеровский перинатальный центр, то это потрясающе верно: женщину, имеющую значительный перинатальный риск, обоснованно госпитализируют в отделение патологии беременных и не назначают ей **никакогоunnecessary treatment** (к сожалению, в современной системе здравоохранения нет пансионатов, хотя именно этот формат был бы идеален). Подобная тактика вызывает нарекания у фондов медицинского страхования, однако именно такой подход следует считать совершенно верным решением с социально-политической и общечеловеческой точки зрения.



Пациенткам с истинной плацентарной недостаточностью, а именно с **задержкой роста плода**, не нужно слишком долго оставаться в стационаре, достаточно лишь определить дату планового родоразрешения. Если диагностирована задержка роста плода на 2–3 нед, его следует извлечь своевременно путём кесарева сечения, желательно — в целом плодном пузыре.

Совсем другое дело — **гестозы**, сиречь преэклампсия. Профилактика эклампсии в виде внутривенной осмотерапии магнием требует условий стационара, но лишь до тех пор, пока в этом есть нужда. Единственный метод излечения гестоза — терминация беременности, поэтому как только плод созревает, задачу отделения патологии беременных уже следует формулировать как «выбор времени и метода завершения беременности» (причём не всегда путём кесарева сечения).

Среди беременных, госпитализированных в отделение патологии с «**угрозой преждевременных родов**», 90% лежат напрасно, ибо диагноз не подтверждается объективными данными, а именно укорочением шейки матки. Реальным риском

преждевременного завершения беременности можно считать сокращение длины шейки матки, наличие преждевременных родов в анамнезе, щелочной рН влагалищного содержимого, не менее двух схваток за 10 мин инструментальной фиксации (КТГ). Вот и всё, однако эти критерии положительны лишь у 10% поступающих в стационар, остальных же «везут» с загадочными «болями внизу живота».

Что может быть причиной болевых ощущений у этих 90% напрасно госпитализируемых? Вариантов много, от спаечного процесса в малом тазу и синдрома круглой связки до прозаических запоров, но угрозы досрочного завершения беременности у них точно нет и **лежать в стационаре этим женщинам вредно и опасно**. Растёт грозная армия резистентной к антибиотикам микрофлоры, и вероятность обсеменения в хирургических, акушерских и гинекологических стационарах выше в десятки раз, чем дома или на амбулаторном приёме. Если хоть одна из семи супербактерий, против которых в настоящее время нет антибиотиков, реализуется в инфекционно-воспалительный процесс, то бороться с ним будет нечем. Вот почему размышления об императивных показаниях к госпитализации в отделение патологии беременных не должны оставлять равнодушным ни одного организатора здравоохранения, ни одного руководителя лечебно-профилактического учреждения. «*Ne quid nimis*» («Ничего лишнего») и «*Noli noscere*» («Не навреди») становятся в этом случае синонимами.



Загруженность **гинекологических отделений** «непрофильными» пациентками также зашкаливает: до половины коек занято беременными в ранние сроки с якобы **угрожающим невынашиванием**. В соответствии с Приказом №572н непременными признаками угрожающего невынашивания следует считать кровянистые выделения и отслойку хориона по ультразвуковым данным. В реальности у половины госпитализированных — либо те же «боли внизу живота», либо нелепое заключение врача ультразвуковой диагностики «повышенный тонус задней стенки матки». Подобный малоконкретный субъективизм метко называют «ультразвуковым импрессионизмом»: матка — мышечный орган, тонус у неё должен быть всегда. И по задней, и по передней, и по боковым стенкам.

За 10 лет наблюдения пациенток с угрозой прерывания в ранние сроки накопилось много пищи для размышлений. Не менее 15% направленных из женской консультации в гинекологический стационар уже принимают те или иные гормоны, в частности по поводу спонтанного **невынашивания** (самоизвольное прерывание первой в жизни данной женщины беременности). Тем, кто был направлен в гинекологическое отделение, но не успел получить какой-либо терапии на догоспитальном этапе, мы после соответствующей беседы назначали полупостельный режим, физиотерапию (электросон) и свечи с папаверином. Всё! За 8 лет из трёх отделений выписаны с сохранённой беременностью 93% из почти 12 тыс. пролежавших. Связано ли это с «правильным» лечением? Ничего подобного; у этих пациенток с «болями внизу живота» не было ни подтверждённого диагноза, ни потребности в стационарной терапии вообще.

Между тем именно спонтанное невынашивание ни в одной из цивилизованных стран не лечат вообще, невзирая на высо-

чайшую ценность каждой запланированной беременности в развитом обществе. Это логично, поскольку отражает естественный отбор природы: до 8 нед генетический сброс обеспечивает 82% всех причин спонтанного невынашивания, до 12 нед — почти 70%. Природа чётко отбирает только пригодный материал: в естественных условиях число рождённых женщиной детей составляет меньше трети её оплодотворённых яйцеклеток, потому что 30% из них элиминируются на доимплантационном этапе, столько же — на постимплантационном, 10% в сумме приходится на преждевременные роды. Таким образом, не более чем каждая третья беременность завершается своевременными родами, **и это нормально**. А стремление во что бы то ни стало сохранить каждую беременность, не учитывая фактора генетического сброса, заранее обречено на провал.

Если врач вместо того, чтобы гордо выписать 12 ненужных препаратов (ни один не имеет доказательной базы), объяснит пациентке со спонтанным невынашиванием, что в мире нет лекарств с доказанной эффективностью, способных сохранить беременность ранних сроков, пациентка будет ему благодарна. Решение о том, какая из оплодотворённых яйцеклеток успешно пройдёт весь путь от имплантации до рождения ребёнка, **принимаем не мы**.

* * *

Тема госпитализации небеременных также содержит солидный пласт нерешённых вопросов. На втором месте по частоте госпитализации в гинекологический стационар (после упомянутой ранее угрозы невынашивания) — направленные для **раздельного диагностического выскабливания** цервикального канала и стенок матки. Эту операцию уже давно не выполняют в цивилизованных странах, причём не по экономическим, а по **сугубо медицинским** соображе-

Аспирационная биопсия — сугубо **амбулаторный** метод, к тому же хорошо сочетающийся с офисной гистероскопией (в этом случае информативность выше). Пора **административно запретить** направление женщин в стационар на раздельные диагностические выскабливания. Амбулаторных диагностических возможностей более чем достаточно, а благодаря скоординированности работы с деятельностью дневных стационаров (отлично зарекомендовавших себя как в лечении беременных, так и в ведении гинекологических больных) необходимо



© Pablo Roigat / Shutterstock.com

Ещё один важный аспект модернизации — непримиримая **борьба с фармацевтической агрессией** по отношению к беременным. XXI век — эра демедикализации лечебного процесса, поэтому назначение препаратов, не просто не имеющих доказательной базы эффективности, но и — главное — не отмеченных в РЛС как предназначенные для беременных, **категорически недопустимо**. Именно так в наши дни выглядит «ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей», статья Гражданского кодекса РФ, наиболее часто используемая для привлечения к ответственности врача. Каждому из нас важно помнить, что в гражданском кодексе, в отличие от уголовного, нет презумпции невиновности. Ради собственной безопасности врач должен не десять, а сто раз подумать, прежде чем назначить лекарство беременной.

[Природой изначально задумано так, что не более чем каждая третья беременность завершается родами — и это совершенно正常но.]

ниям. Если у пациентки есть **аденокарцинома**, то от момента выскабливания до оперативного лечения проходит не менее 3–4 мес (повсеместно, в любых странах и территориях); столько же продолжается **диссеминация ракового процесса, усиленная ножевым воздействием**.

Современные технологии **аспирационной биопсии** полностью заменяют собой раздельное диагностическое выскабливание, не наносят столь выраженного вреда эндометрию и подлежащим слоям.

димость в госпитализациях по обсуждаемому показанию вообще исчезнет.

Вполне понятно при этом беспокойство руководителей лечебно-профилактических учреждений, тем самым лишающихся части поступлений из фонда ОМС за обслуживание обсуждаемого очень большого контингента, но государственный подход к проблеме должен быть основан на простом правиле: стационарные койки должны занимать только те больные, кому показано именно стационарное лечение.



Столь же бессмысленно и подолгу занимают госпитальные койки женщины с **хроническими воспалительными заболеваниями**, ведь никакого специфического лечения ни одно хроническое воспаление в гинекологии не имеет. Стационарная помощь нужна для верификации диагноза (лапароскопия для диагностики эндометриоза и др.), в некоторых случаях возможно одномоментное лечебное вмешательство (например, разведение спаек, препятствующих зачатию). По показаниям выполняют оперативное лечение — и всё, никаких больше стационарных усилий не нужно.

В перспективе **артифициальный аборт** также предстоит вывести из сферы деятельности гинекологических отделений, отдав предпочтение медикаментозной методике (как во Франции — 86%) с мобилизацией амбулаторных резервов. В сравнении с нынешним засильем хирургического аборта это позволит сократить число непосредственных осложнений прерывания беременности минимум в 10 раз, а отдалённых — почти в 100 раз.



Что же останется в **ведении гинекологических отделений**? Совсем немного: острые воспалительные заболевания и состояния, требующие оперативного лечения.

[**Очень скоро хирургическая агрессия в отношении миом матки, не подлежащих оперативному лечению (к примеру, «охота» за 4–6-сантиметровыми узлами), разобьётся о просвещённость самих пациенток.**]

Оценив масштабы загрузки стационара этими сугубо профильными случаями, организаторы здравоохранения смогут объективно расценить, следует ли сохранять (либо перепрофилировать) то или иное гинекологическое отделение.

Теперь о контингенте, подлежащем оперативному лечению. Очень скоро хирургическая агрессия в отношении **миом** матки, не подлежащих хирургии (к примеру, «охота» за 4–6-сантиметровыми узлами, никоим образом не мешающими женщине, вступающей в постменопаузу

зу), разобьётся о просвещённость самих пациенток. Сегодня миомы успешно лечат мифепристоном, улипристала ацетатом, в основном по показаниям «предоперационная подготовка», с хорошим клиническим эффектом; некоторые женщины настолько удовлетворены результатами, что отказываются от оперативного лечения вообще.

Уменьшению хирургической активности послужит и возрастающаядержанность в отношении **эндометриоидной болезни**: как аденомиоз, так и небольшие эндометриоидные кисты лечатся консервативно, а к хирургическим методам прибегают только при наличии императивных показаний. За неполных два года мы наблюдали пять женщин с эндометриозом, благополучно родивших после курса терапии диеногестом. По всей видимости, привычные нам операции будут выполнять гораздо реже.

Тем не менее операционные гинекологических отделений пустовать не будут никогда. Самый востребованный у пациенток, но до обидного мало распространённый вид хирургического лечения — восстановление архитектоники **тазового дна** и коррекция дизайна промежности. Непонятно, почему столь актуальные вмешательства по-прежнему числятся среди нелюбимых оперативных пособий в большинстве гинекологических отделений по всей стране.

Несложные расчёты: 1 800 000 родов, травмы получают 50% женщин,

в том числе 23% приходится на кесарево сечение, но не менее 27% — на рассечение и разрывы промежности. Эффективно восстановить целостность промежности в ранний послеродовой период удаётся не более чем у 30% родильниц. Таким образом, около 450 000 (каждая 3–4-я женщина) имеют травму промежности, и минимум 300 000 из них — контингент, нуждающийся в оперативном лечении. Это много. А ведь в восстановлении архитектоники тазового дна ничуть не мень-

ше нуждаются те, кому сегодня около 60, они застали времена, когда число родов на 1000 женщин репродуктивного возраста было вдвое больше нынешнего.

А сколько в России выполняли этих операций и делают сейчас? В десятки раз меньше, чем необходимо! Хирурги-гинекологи, владеющие методиками пластики, обеспечат стабильную загрузку гинекологических стационаров даже при сокращении сроков послеоперационного пребывания.

«Детективная история» с расследованием эффективности и безопасности сетчатых имплантов не завершена, однако с появлением коллагеновых сеток стало более отчётливым будущее имплантационных технологий восстановления тазового дна. Но это не единственное направление развития: улучшение шовного материала, появление синтетических рассасывающихся нитей открыло новые перспективы традиционным операциям (перинеолеваторопластика и др.) с косметическими и функциональными результатами — если не экономить на шовном материале для промежностных операций! Тогда не будет и легендарных 40% рецидивов, набивших оскоину всем пластическим хирургам, занимавшимся восстановлением промежности в XX веке.



Острая потребность в обмене опытом (не просто в коллективных дебатах, а в профессиональном обсуждении) делает особенно важными любые информационные ресурсы, обеспечивающие врачей сведениями о настоящем и будущем профессии, программе развития каждого звена здравоохранения России. Будущее начинается с планов каждого врача, заведующего отделением, главврача и т.д., но наши дела должны соответствовать потребностям общества, лучшим мировым и отечественным достижениям. Именно на данном этапе модернизации здравоохранения как никогда ранее важны актуализация знаний каждого врача, осмысление, а иногда и переосмысление многих позиций. Именно для этого мы приглашаем всех врачей на традиционные «Сочинские контраперсии», присоединяйтесь. **SP**

8-Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР СОЧИ — СЕНТЯБРЬ

«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии»

5–8 сентября 2015 года



Status Praesens
Perpetua



В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ:

Снижение фертильности нации: неблагоприятная метка современности • Перинатальные центры РФ: проблемы и перспективы • Неразвивающаяся беременность: от статистики к активным действиям • Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: констатируем факт и предлагаём программу действий • Anti-ageing, или профилактика старения,— актуальный мировой тренд в гинекологии и не только. Мы многое можем • Ожирение и избыток массы тела у каждой второй женщины. Мир бьёт тревогу, а мы бездействуем. Почему? • Выхаживание детей с ОНМТ и ЭНМТ: обсуждаем успешный опыт. Возможности грудного и искусственного вскармливания • Обсуждаем клинический протокол: реанимационные мероприятия при геморрагическом шоке... и многое другое.

Третий Октябрь
Жемчужина



Тел./факс: +7 (499) 346 3902; info@praesens.ru; www.praesens.ru;
группа ВКонтакте: vk.com/praesens



Н О В О С Т И

Целиакия... в акушерской практике

Женщин с гистологически подтверждённой целиакией достоверно чаще, чем в общей популяции, случаются выкидыши или преждевременные роды, заключили исследователи из больницы университета Томаса Джейферсона в Филадельфии, проанализировав интернет-опросники, заполненные 970 участниками¹. Ведущий автор работы, доктор Стефани Молески (Stephanie Moleski), связывает обнаруженную зависимость с дефицитом фолиевой кислоты, железа, цинка и селена в организме больных целиакией беременных. «Причин осложнений беременности много, и целиакию можно считать экзотикой. Тем не менее в случае привычного невынашивания неясной этиологии следует исключить и этот диагноз». Частота беременностей у больных не отличается от показателей группы сравнения, однако выкидыши на ранних сроках у женщин с целиакией происходят чаще ($50,6\% \text{ vs } 40,6\%$), равно как и преждевременные роды ($23,6\% \text{ vs } 15,9\%$)².

[Выкидыши на ранних сроках у женщин с целиакией происходят чаще ($50,6\% \text{ vs } 40,6\%$), равно как и преждевременные роды ($23,6\% \text{ vs } 15,9\%$).]

Вокруг этих данных тут же разгорелись споры. Оппонируя авторам исследования, не участвовавший в работе проф. Говинд Макхария (Govind Makharia), гастроэнтеролог из Нью-Дели (Индия), напоминает, что вероятность недиагностированной целиакии у женщин группы

контроля никто не исключал, что могло оказаться на результатах. «Связь между нарушениями fertильности и целиакией в настоящее время предположительная и неокончательная, — заявляет он. Другие причины невынашивания беременности более вероятны. Впрочем, скрининг на целиакию не принесёт пациентке никакого вреда».

Дисфункция щитовидной железы. Искать или не искать?

В середине марта 2015 года Американская целевая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) обновила рекомендации по скрининговому поиску дисфункций щитовидной железы³. Заключение специалистов гласит, что вопрос необходимости тотального скрининга в отсутствие жалоб — речь не идёт о беременных и детях — остаётся крайне контраперсонным по причине отсутствия доказательных данных о его эффективности.

К тому же методика определения активности ТТГ в крови характеризуется довольно высоким уровнем ложноположительных результатов, что чревато назначением ненужной терапии.

Тем временем другие профессиональные группы вносят в свои директивы

как рутинный скрининг для выявления дисфункции щитовидной железы в определённых возрастных категориях, так и прицельное обследование групп высокого риска. Например, Американская ассоциация специалистов по заболеваниям щитовидной железы рекомендует такое обследование с 35 лет с последующим повторением каждые 5 лет⁴, а Американская ассоциация клинических эндокринологов — активное выявление этих состояний у лиц групп риска, в которые входят, в частности, **беременные и планирующие гестацию женщины**^{4,5}.

Доктор Джоанн Мэнсон, проф. Гарвардской медицинской школы и Бостонского женского госпиталя, инициировала обсуждение проблемы на страницах портала medscape.com⁶. Действительно, вероятность «проморгать» щитовидную дисфункцию высока, а её опасность для исхода беременности не вызывает сомнений. Следовательно, скрининг всех планирующих гестацию и беременных — обязательная процедура. Участники дискуссии предлагают дополнить перечень групп риска, включив в него в том числе пациенток с бесплодием.

Сама профессор считает правильным активное выявление больных с субклинической дисфункцией в группах риска. Для рекомендации рутинного скрининга необходимо оценить соотношение стоимость/выгода на основании данных больших клинических рандомизированных исследований. Автор дискуссии высказывает мнение, что «...лет через 10 или ранее, когда USPSTF разработает руководящие принципы, мы получим чёткое руководство от целевой группы». SP

Библиографию см. на с. 124–127.



© Denkki / Stockphoto фотография



StatusPraesens

{Медиа
полит}

Для библиографических ссылок

- Катаева О.А. «Перекличка» перинатальных центров России. Актуальные проблемы и перспективы // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №2 (25). — С. 15–23.

ЛОКОМОТИВ перинатальных технологий

«Перекличка» перинатальных центров России.

Актуальные проблемы и перспективы

Автор-обозреватель: Ольга Александровна
Катаева, StatusPraesens (Москва)

В том, что сегодня наша страна уже практически достигла фундаментальных Целей тысячелетия, озвученных ВОЗ, — показатели материнской и младенческой смертности пошли на убыль, — значительную роль сыграло появление **перинатальных центров**. Именно эти организации взяли на себя наиболее проблемную категорию пациенток — беременных с высоким перинатальным риском.

Одно из заседаний V Всероссийской научно-деловой программы «Главврач XXI века», состоявшееся 8 сентября 2014 года в рамках VII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», стало настоящей отчётно-искусственной площадкой. Здесь в свободной и демократичной атмосфере прошло обсуждение одного из наиболее острых и ключевых моментов отрасли — достижений и проблем ведущих перинатальных центров страны.

Сегодня в России уже функционируют 98 перинатальных центров, а к 2016 году запланирован запуск ещё 32 — и это имеет большой практический смысл: в регионах, где такие центры уже работают, материнская смертность ниже, чем там, где медицинскую помощь беременным могут оказать только в учреждениях I или II уровня.

Готовясь к этому заседанию, организаторы семинара совместно с экспертами Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) заранее разослали руководителям перинатальных центров небольшой опросник, позволяющий составить общее представление о работе учрежде-

ния и о том, насколько эффективна эта новая форма работы, — девять вопросов о главном.

1. Название перинатального центра и уровень подчинения.

2. Количество родов в год.

3. Преждевременные роды, процентная доля; при этом интересовало соотношение родов через естественные родовые пути и прошедших путём кесарева сечения.

4. Доля детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), %.

5. Показатель материнской смертности за последние 5 лет в регионе/городе; динамика.

[В регионах, где центры уже работают, материнская смертность ощутимо ниже, чем там, где медицинскую помощь беременным могут оказать только в учреждениях I или II уровня.]

6. Показатель перинатальной смертности за последние 5 лет в регионе/городе.

7. Показатель перинатальной смертности непосредственно в перинатальном центре за последние 5 лет.

8. Дети с ЭНМТ и ОНМТ по региону в учреждениях родовспоможения I и II уровней, %.

9. Основные проблемы перинатальных центров, требующие решения в современных реалиях.

Всего в опросе МАРС участвовало пять крупных и, не побоимся этого слова, успешных перинатальных центров страны. Основные показатели редакция СР суммировала в виде инфографики.

Говорит и показывает Курск

Своё выступление главный врач областного перинатального центра Курской области **Валентина Ивановна Крестинина** начала со статистики: площадь области составляет 29,9 тыс. км², численность населения — 1 118 915 человек; из них женщин фертильного возраста — 262 957. За первые 7 мес 2014 года в области произошло 7376 родов, из них в учреждениях I уровня — 527 (7,1%), II уровня — 4075 (55,2%); на III уровне не рожали 2774 женщины (37,7%).

Весьма красноречивой и показательной можно считать динамику перераспределения собственно **преждевременных родов** по стационарам разного уровня. Докладчик рассказала о том, что в сравнении с 2011 годом преждевременных родов в учреждениях I уровня стало меньше (с 5,7 до 3,8%), аналогично изменился этот показатель и на II уровне (37,3 и 28% соответственно). При этом пропорционально возрос удельный вес преждевременных родов в областном перинатальном центре (учреждении III уровня). Если в 2011 году здесь принимали 57% всех преждевре-



Крестинина Валентина Ивановна, главный врач Областного перинатального центра Курской области, засл. врач РФ [Курск]

менных родов в регионе, то за отчётный период 2014 года — уже 68,2%, причём родоразрешение путём кесарева сечения выполнено у 60,3% женщин, а самопроизвольные роды произошли у 39,7%. И это прямой признак растущей эффективности **маршрутизации**.

Один из наиболее острых моментов в статистике любого учреждения родовспоможения — **материнская смертность**. В самом Курском областном перинатальном центре в 2008 году одна пациентка погибла от анафилактического шока, ещё одна — в 2013 году от ТЭЛА. Среди причин материнской смертности в учреждениях **области** преобладали экстрагенитальные заболевания.

Остановившись на проблеме **neagmiss**, докладчик отметила, что с 2011 по 2014 год в области удалось предотвратить 49 материнских смертей. Кстати, один из клинических случаев оказался не просто интересным, а ещё и уникальным в своём роде (в мировой литературе описано всего 23 подобные ситуации): на вторые сутки после планового кесарева

сечения у женщины появились симптомы дыхательной недостаточности и боль в грудной клетке. В ходе обследования предположительный диагноз ТЭЛА не подтвердился, однако было принято решение лечить пациентку по соответствующему протоколу. Как показало дальнейшее развитие событий, это было правильно, поскольку ещё через 2 сут развивались массивная дыхательная недостаточность и нарушение центральной гемодинамики. Анестезиологи применили методику тромболизиса, и через 6 ч состояние пациентки стабилизировалось, а ещё через несколько дней женщину выписали из стационара.

Показатель **перинатальной смертности** в 2013 году ожидаемо вырос (15,1 на 1000 родившихся живыми и мёртвыми), однако это было связано с введением в стране новых критериев живорождения, перераспределением потока родов на сроке 22–27 нед в областной перинатальный центр и переходным периодом трудных поисков эффективных методов влияния на этот показатель. В отчётном периоде 2014 года перинатальная смертность по **области** составила уже 6,8% (по сравнению с 2013 годом сократился в 2,2 раза), а в учреждении III уровня (областной перинатальный центр) — 11,3%, на I и II уровнях — 1,9 и 4,4% соответственно, что опять же стало прямым отражением налаживаемой маршрутизации.

С точки зрения эффективности работы показателен параметр **поздней неонатальной смертности**: в 2013 году он достигал 4,7%, тогда как в первые 7 мес 2014 года — уже 2,5%. Это, по мнению докладчика, ещё одно свидетельство в пользу того, что специалисты области умеют не только спасать новорождённых с ЭНМТ, но и **выживать** их. Кстати, показатель **младенческой смертности** в областном перинатальном центре также снизился с 9,6 (2013) до 5,3% (до июля 2014 года).

Всего за указанный период 2014 года недоношеными родились 422 ребёнка, причём из них на I уровне — 14 (3%), на II — 109 (26%) и на III — 299 (71%). Наибольшее число новорождённых с ОНМТ, как и следовало ожидать, появился на свет в перинатальном центре III уровня (90%), по 5% таких пациентов пришлось на учреждения других уровней. Выживаемость

[В 2014 году в Курской области перинатальная смертность сократилась в 2,2 раза по сравнению с 2013 годом и составила 6,8%, а в учреждении III уровня [областной перинатальный центр] — 11,3%.]

мость таких детей зафиксирована на довольно высоком уровне — 95%. 23 ребёнка с ЭНМТ родились в областном перинатальном центре, ещё четверых доставили из областной клинической больницы, куда врачи выезжали для ведения родов у пациенток с тяжёлыми экстрагенитальными заболеваниями. Весьма показательным стало сравнение одинаковых периодов 2013 и 2014 годов по количеству детей с ЭНМТ в зависимости от массы тела при рождении. Менее 750 г в 2013 году весили 24 младенца, а в 2014-м — всего шесть, 750 г и более — 11 и 22 соответственно. Это наглядно доказывает правильность и успешность реализации политики учреждений родовспоможения: следует стремиться к максимальному возможному пролонгированию беременности.

Слушателям особенно интересны были предпосылки, позволяющие добиться столь позитивных результатов. Ещё в процессе формирования областного перинатального центра

было закуплено оборудование для лечения ретинопатии новорождённых. Уже сейчас можно отследить правильность этого решения: в 2010 году из 15 детей, нуждавшихся в оперативном лечении, девять всё же стали инвалидами по зрению, тогда как в 2012-м и 2013-м на операцию направили 19 и 18 новорождённых соответственно, однако инвалидизации не было совсем. И в 2014 году все 11 детей с показаниями к вмешательству хирурга-офтальмолога получили помочь своевременно и в полном объёме.

Ещё одно достижение области — дистанционно-консультативный центр, где работу осуществляют сразу по нескольким направлениям:

- плановый мониторинг региональной информационной системы автоматизации родовспоможения;
- оперативный мониторинг родов (консультирование родов по телефону онлайн);

[В сравнении с 2011 годом в Курской области преждевременных родов в учреждениях I уровня стало меньше (с 5,7 до 3,8%); аналогично изменился этот показатель и на II уровне (37,3 и 28% соответственно). При этом пропорционально возрос удельный вес преждевременных родов в областном перинатальном центре — до 68,2%.]



- экстренная специализированная медицинская помощь (выездные реанимационные бригады);
- учебный центр (за отчётный период обучено 68 медицинских специалистов).

Основной проблемой оказания специализированной акушерско-гинекологической и неонатальной помощи В.И. Крестинина назвала **дефицит кадров**, и это общая для страны проблема. В области укомплектованность акушерами-гинекологами составляет примерно 80%, однако гораздо хуже ситуация с анестезиологами: в профильных стационарах этих специалистов лишь 39% от необходимого по штатному расписанию, а в детских учреждениях — 33%. Это буквально «штучный товар», и преодолеть существующий кадровый дефицит пока не удается.

Столь же остро стоит вопрос о **реабилитации** новорождённых с ЭНМТ и ОНМТ. Здесь до сих пор маятник балансирует между третьим этапом выхаживания новорождённых и повышением качества диспансерного наблюдения на амбулаторном этапе.

О чём рассказал Томск

Эстафета переклички перешла к руководителю Томского областного перинатального центра, проф. Ирине Дмитриевне Евтушенко. География области поражает масштабностью — 317 тыс. км², однако при этом плотность населения крайне мала — всего 3 человека на 1 км². Расстояние между населёнными пунктами области порой достигает 700 км, и преодолеть такие просторы можно только с помощью авиации. Географическая специфика, безусловно, вносит свой вклад в особенности работы учреждений родовспоможения и отражается на показателях.

Среднегодовой показатель родов в области составляет около 14 000. Областной перинатальный центр появился



Евтушенко Ирина Дмитриевна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Сибирского государственного медицинского университета, председатель Томского общества акушеров-гинекологов, член правления президиума Российской общества акушеров-гинекологов, зам. председателя Городской думы г. Томска, главный врач Томского областного перинатального центра [Томск]

в Томске в 2011 году, а уже в 2014-м на его базе были созданы все возможности для эффективной пренатальной диагностики и открыт современный симуляционный центр. Особая гордость центра — **отделение хирургии новорождённых**, где в 2013 году успешно выполнили 112 оперативных вмешательств, а с начала 2014-го (по август) — уже 77. С практической точки зрения интересен опыт организации **дистанционного консультативного центра**: специалисты круглосуточно обеспечивают мониторинг беременных высокого риска. В зависимости от клинической ситуации бригада реанимобиля выезжает для оказания неотложной помощи на месте или для госпитализации женщины в профильное отделение перинатального центра.

[Екатеринбург: если в 22 нед гестации или позже в карте беременной появляется диагноз «предлежание плаценты», такую пациентку обязательно направляют в перинатальный центр в автоматическом режиме.]

Возвращаясь к особенностям системы организации помощи, помогающим «преодолевать расстояния», проф. И.Д. Евтушенко рассказала о шести **межрайонных центрах** II уровня, оснащённых всем необходимым для пренатальной диагностики, родоразрешения женщин средней и низкой степени риска.

Результаты внедрения этой системы уже можно видеть воочию — на I уровне практически не бывает женщин с высокой и средней степенью **акушерского риска**, на II увеличилось число родов средней степени риска, в учреждениях III уровня возрос показатель родов у женщин высокой группы акушерского риска.

Таким образом, удалось оптимизировать коечный фонд и добиться грамотной маршрутизации пациенток, что нашло отражение в статистических показателях: в 2013 году в перинатальном центре произошло 62% **преждевременных родов**, а в первом полугодии 2014-го — уже 68%. На I уровне преждевременных родов состоялось примерно 5%, и это женщины, которых просто не успевают госпитализировать в перинатальный центр. Однако все эти роды сопровождаются обязательным выездом на место специальной бригады врачей перинатального центра.

Младенческая смертность в 2012 году составила 8,2 на 1000 рождённых живыми, а в 2013-м — 5,6; показатель перинатальной смертности по области не превышает 5,7‰.

Динамика по-Екатеринбургски

В декабре 2010 года на базе Областной детской клинической больницы №1 в Екатеринбурге открылся перинатальный центр. О том, чего удалось достичь за это время, аудитории рассказал руководитель центра — заместитель главного врача по родовспоможению канд. мед. наук Андрей Владимирович Жилин.

Всего в 2013 году по Свердловской области произошло 60 000 родов; из них в перинатальном центре — 5534 (за отчётный период 2014 года, с января по август, — 3821).

Интересна особенность структуры оказания акушерско-гинекологической



Жилин Андрей Владимирович, канд. наук, руководитель Свердловского областного перинатального центра, зам. главного врача Областной детской клинической больницы №1 (Свердловской области (Екатеринбург)

помощи населению области: пять межтерриториальных перинатальных центров, где оказывают помощь новорождённым с гестационным возрастом более 28 нед. Под курицией этих крупных больниц находятся все учреждения I уровня. Сам областной перинатальный центр — своего рода **учебно-методическая база** для межтерриториальных центров и всех учреждений I—II уровней, а также центр оказания специализированной помощи пациентам с нарушениями системы гемостаза, заболеваниями крови, аномалиями плацентации.

Кстати, в интересах маршрутизации на базе перинатального центра весьма успешно работает и система **амбулаторной помощи**: если в 22 нед гестации или позже в карте беременной появляется диагноз «предлежание плаценты», такую пациентку обязательно направляют в перинатальный центр на консультацию. Аналогично курируют пациенток с заболеваниями крови (анемии, тромбоцитопенией), а также тяжёлыми пороками сердца и другими пороками развития плода.

Статистика **преждевременных родов** по областному перинатальному центру: в 2013 году — 13,8%, в 2014-м — 13,9%; в качестве примера докладчик привёл аналогичный показатель в городском перинатальном центре, где он со-

ставил 19%. Родоразрешение путём **кассарева сечения** применяли у 41,4% преждевременно рожающих пациенток, и этот показатель, по мнению докладчика, имеет тенденцию к снижению (в первые 2 года работы центра кесаревых сечений было до 47%).

Показатель **материнской смертности** в области в 2013 году составил 14,4 на 100 000 живорождённых (пять женщин погибли от кровотечения, в том числе два эпизода смерти на дому, две смерти матерей произошли в учреждении I уровня). **Перинатальная смертность** в Свердловской области несколько снизилась в сравнении с 2012 годом и составила 8,3 и 8,1‰ соответственно; в перинатальном центре за 2013 год этот показатель был на уровне 19,3‰, а за 8 мес 2014 года — 14,5‰.

Московская область: свои достижения и проблемы

Московский областной перинатальный центр, расположенный в Балашихе, на перекличке представила заведующая консультативно-диагностическим отделением, проф. **Марина Владимировна Царегородцева**. Вначале она сопоставила данные по динамике перинатальной смертности в целом по России, в Московской области и областном перинатальном центре. Если, к примеру, статистика этого показателя 2009 года демонстрировала примерно одинаковый уровень во всех трёх субъектах (7,8; 7,6 и 6,8‰ соответственно), а в 2011 году наблюдали резкое снижение перинатальной смертности именно в ОПЦ (7,2; 5,9; 4,5‰), то уже в 2013-м показатели снова стали сопоставимы (9,3; 8,7; 8,2‰).

Отдельного обсуждения заслуживает показатель **выживаемости новорождённых** в зависимости от массы тела при рождении. Наименьшую выживаемость ожидали регистрируют в группе новорождённых с массой тела 500–999 г, однако именно здесь перинатальному центру удалось добиться результата: в 2012 году выживали лишь 48% этих детей, а в 2013-м — уже 61%.

Докладчик отметила, что немалую проблему в выхаживании новорождён-

ных с ЭНМТ составляет **дефицит учреждений III уровня** (сегодня в Московской области их всего 98) — сюда попадают лишь 20% детей этой группы, а I и II уровни берут на себя 25,3 и 57,7% соответственно, однако там и возможностей для выхаживания меньше. **Младенческая смертность** в Московской области в сравнении с 2012 годом (7,4‰) снизилась на 6,7% и составила 7,0 на тысячу родившихся живыми.

Показатель **материнской смертности** в Московской области несколько ниже среднероссийского: 10,6 на 100 тыс. живорождённых соответственно (в РФ — 12,9). В перечне причин гибели женщин лидируют **экстрагенитальные заболевания**.

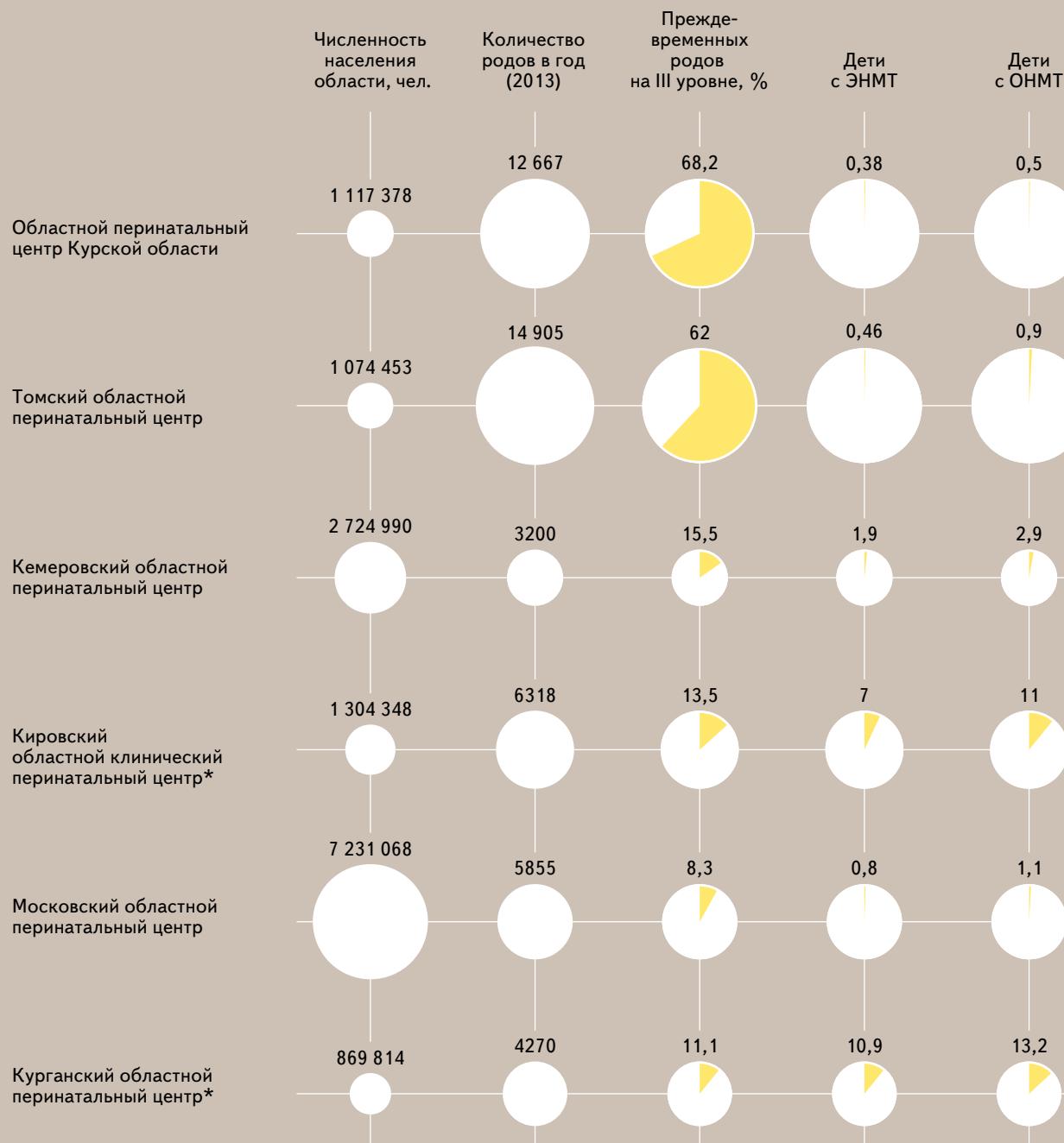
Количество **родов в перинатальном центре** неуклонно растёт: от 4267 родов в 2009 году (удельный вес преждевременных — 8%) до 5855 родов в 2013 году (8,3% преждевременных). Частота рождения детей с ЭНМТ и ОНМТ составляет около 1%. Необходимость бережного родоразрешения таких пациенток вынуждает прибегать к кесареву сечению в 59,4% случаев, причём в перинатальном центре довольно широко используют практику извлечения новорождённого **в целом плодном пузыре**.

Для эффективного выхаживания новорождённых группы риска в перинатальном центре применяют краиницеребральную гипотермию, малоинвазивное введение сурфактанта, МРТ-исследование



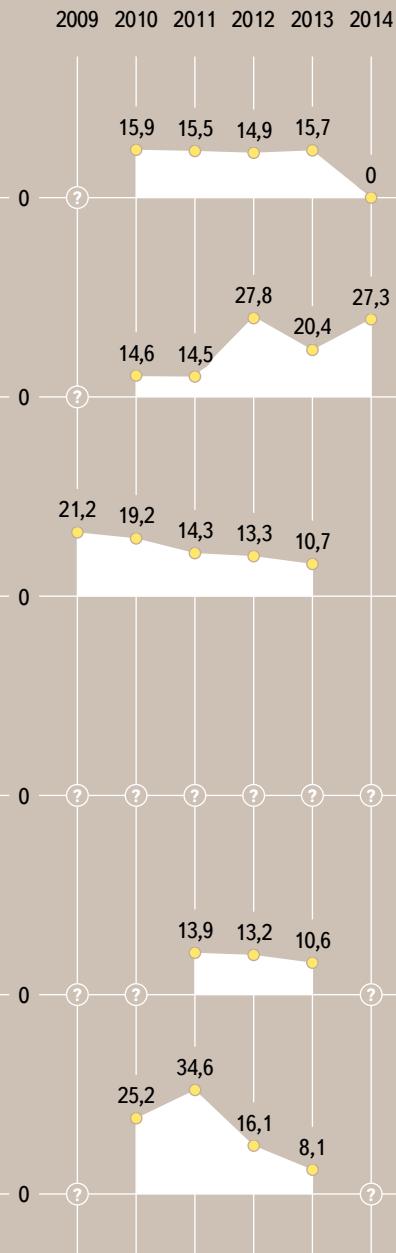
Царегородцева Марина Владимировна, докт. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отделением Московского областного перинатального центра

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ЦЕНТРЫ: ПОБЕДЫ И ПРОБЛЕМЫ



* Участие в «перекличке» было заочным.

**Материнская смертность
(на 100 тыс. живорождённых)
за последние 5 лет
в регионе/городе**



**Перинатальная
смертность в регионе
за последние 5 лет, ‰**



**Перинатальная смертность
в перинатальном центре
за последние 5 лет, ‰**



дование для детей с массой тела до 1000 г, лазерокоагуляцию сетчатки, мониторинг церебральной активности, современные перинатальные методы сохранения тепловой цепочки. Именно эти технологии позволяют перинатальному центру удерживать на весьма неплохом уровне в 78% показатель выживаемости новорождённых с массой тела 500–999 г, а в группах от 1000 до 2500 г выхаживать не менее 90% младенцев.

Обозначая круг проблем, докладчик отметила высокую заболеваемость и риск инвалидизации новорождённых с ЭНМТ, а также недостаточно развитую систему реабилитации этой категории пациентов.

Эстафету Алтайскому краю

Перинатальный центр Алтайского края представила главный внештатный акушер-гинеколог Управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, канд. мед. наук **Ирина Владимировна Молчанова** (Барнаул).

Этот перинатальный центр — один из самых долго существующих в России — был открыт ещё в 1990 году. После модернизации и переустройства



Молчанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, главный внештатный акушер-гинеколог Управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности

в 2011 году учреждение обогатилось первыми в крае отделениями **патологии новорождённых и недоношенных детей**. Тем не менее сейчас в регионе полным ходом идёт подготовка к строительству нового современного перинатального центра, открытие которого запланировано на 2016 год. Пока что в арсенале краевых специалистов 50 коек для пациентов второго этапа выхаживания новорождённых и 24 койки для неонатальной реанимации, чего катастрофически не хватает для региона с общей численностью населения в **2 384 800 человек**.

Ещё одним проблемным моментом докладчик назвала **разрозненность** структур оказания помощи пациенткам акушерско-гинекологического профиля: центр ЭКО расположен на базе краевой клинической больницы, пренатальную диагностику осуществляют на базе Диагностического центра, а дистанционный мониторинг беременных организуют специалисты перинатального центра. Проблемы решают в том числе административным ресурсом, например «уплотнения» учреждения родовспоможения, перепрофилируя койки. Благодаря этому в Алтайском крае в 2013 году **впервые** удалось достичь прогностически благоприятного распределения показателей **перинатальной смертности**: по отчётам ЦРБ зафиксировали 6,8%, в межрайонных учреждениях II уровня — 8,9%, а в перинатальном центре Алтайского края — 15%.

Внедрение шкалы перинатального риска помогло снизить уровень **материнской смертности** в крае, однако риск считает **вручную** наиболее опытный врач-эксперт, и за каждым закреплена определённая территория обслуживания (сейчас в крае действуют семь таких кабинетов). Как только пациентка становится на учёт, индивидуальный перинатальный риск совместно оценивают эксперт и лечащий врач, коллегиально вырабатывая план ведения беременной. В среднем **за время беременности риск оценивают не менее 3 раз**.

Такой подход позволил прекратить хаотичное поступление пациенток в перинатальный центр, а вместо этого обеспечить действительно нуждающихся беременных своевременной консультацией специалиста центра (по требованию эксперта, курирующего эту территорию). В этом случае пациентку

подключают к **системе мониторинга**, и она остаётся в поле зрения специалистов перинатального центра вплоть до родов.



Итоги первой переклички учреждений родовспоможения III уровня подвёл проф. **Виктор Евсеевич Радзинский**, вспомнив, как начиналась в стране эпоха перинатальных центров. Тогда понимание их необходимости уже пришло, а денег на строительство банально не хватало. Момент, когда удалось, в том числе используя политическую волю руководства страны, поставить этот процесс на нужные рельсы, переломил ситуацию и ознаменовал начало новой эпохи.

Акушеры-гинекологи старшего поколения прекрасно помнят времена, когда под учреждения родовспоможения переделывали школы, а **эпидемическая вспышка** в родильном доме могла стоить руководителю заключения в места лишения свободы. Однако даже при столь радикальных карательных мерах и пенитенциарных рисках понимание причин трагедий родильных домов всё равно не наступало. Становилось ясно: в России существует настоятельная потребность в организации службы по образцу цивилизованных стран, чтобы **не нужно было вызывать** новорождённого из родильного дома, например, в областную детскую реанимацию, многократно умножая в пути все возможные риски. Именно на этой идеологии и был сформирован первый «локомотив перинатальных технологий», среди машинистов которого оказались те, кто уже смог продемонстрировать достижения на общероссийской перекличке.

Позитивные результаты по всей стране потрясают, однако и проблемы, конечно, есть: финансирование, кадры, внедрение новых технологий и даже использование совсем несложной шкалы перинатального риска. **Встречи, дискуссии и обмен опытом** помогают лучше расставлять акценты в работе, ориентироваться на первоходцев, переосмысливать собственный опыт.

Локомотив перинатальных технологий в нашей стране набирает обороты. **SP**





Анатомия
ДОСТО
ВЕРНО
СТИ *

Для библиографических ссылок

- Тотчиев Г.Ф. Новая тактика при миоме матки: селективные модуляторы прогестероновых рецепторов как первый этап терапии — эффективность и безопасность // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №2 (25). — С. 25–32.

StatusPraesens

ничего лишнего, только миома

Новая тактика при миоме матки: селективные модуляторы прогестероновых рецепторов как первый этап терапии — эффективность и безопасность



Автор: Георгий Феликсович Тотчиев, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва)

Копирайтинг: Елена Акуленко, канд. мед. наук Светлана Маклецова

С наступлением эпохи эколого-репродуктивного диссонанса, когда за желание отодвинуть деторождение на более поздний возраст женщина **платит** повышенной гинекологической заболеваемостью, проблема миомы матки встала особенно остро. До недавнего времени единственно верной тактикой врача при этом состоянии оставалось практически безучастное **наблюдение** за ростом миомы до размеров 12 нед гестации с последующим **неминуемым оперативным вмешательством**¹. Всё стало меняться с 2012 года — появился улипристала ацетат. Первые сообщения о его эффективности касались сокращения выраженности **клинических проявлений** миомы. Затем были обнаружены доказательства реального уменьшения под его действием **размеров миоматозныхузлов**, после чего стали раздаваться очень осторожные реплики о том, что терапия улипристала ацетатом могла бы выступить **альтернативой** оперативному лечению.

Журнал SP с большим интересом наблюдает за накоплением доказательной базы улипристала ацетата при миоме. Новости 2014 года действительно любопытны — пациентки, принимавшие улипристала ацетат в программах лечения миомы матки, беременеют и рожают. Наша статья в том числе о новых публикациях по теме «Улипристала ацетат и репродукция».

В структуре гинекологической заболеваемости миома матки принадлежит сомнительно «почётное» второе место после воспалительных заболеваний органов малого таза², а её распространённость у женщин старше

35 лет составляет 30—35%¹. Однако зарубежные исследователи в публикации 2013 года сообщают, что частота бессимптомных миом у пациенток 18—30 лет в зависимости от расовой принадлежности колеблется от 43 до 57%³.

[Радикальные операции в виде гистерэктомии лишают женщину возможности иметь детей и слишком часто даже при сохранных яичниках сопровождаются хирургической менопаузой.]

И это не может не беспокоить — в столь юном возрасте женщина обычно не успевает реализовать свои репродуктивные планы.

Проблемы оперативного лечения

Гистерэктомия по поводу миомы — второе по частоте оперативное вмешательство после кесарева сечения у женщин детородного возраста^{4,5}. Важно учитывать, что радикальные операции не только лишают женщину возможности иметь детей, но и негативно сказываются на здоровье и качестве жизни пациентки.

Дело в том, что после гистерэктомии могут возникать менопаузально-подобные симптомы⁶. После удаления важного звена репродуктивной системы и органамишени для половых стероидов (матки) изменяется функциональное состояние яичников, нарушаются анатомо-функциональные взаимоотношения органов малого таза и архитектоники влагалищных сводов. После оперативного лечения организм женщины претерпевает ряд нейрогуморальных изменений, связанных с циркуляторной ишемией оставленных яичников и дискоординацией обратных рецепторных связей после удаления миометрия и эндометрия.

Именно поэтому наиболее щадящей операцией признана так называемая

консервативная миомэктомия, но и тут не обошлось без подводных камней. В связи с участившимися случаями разрыва матки в родах по рубцу после консервативной миомэктомии в 2013 году автор настоящей статьи совместно с проф. В.Е. Радзинским провели уникальное в своём роде анкетирование российских оперирующих акушеров-гинекологов⁷. Результаты были неутешительными: более половины врачей при лапароскопическом доступе не ушишают, а коагулируют ложе миоматозного узла, что грозит для будущей беременности грозным осложнением — разрывом матки. Вывод очевиден: или швы не накладывают вовсе, или накладывают с нарушением техники, оставляя «мёрт-

Новая классификация миомы

В случае диагноза миомы матки успех лечения зависит от определения её локализации, размера и типа. Совсем недавно, в 2011 году, Международной федерацией акушерства и гинекологии (The International Federation

of Gynecology and Obstetrics, FIGO) была разработана классификация, описывающая восемь типов миом, включая гибридный класс новообразований (смесь двух типов миом)⁸.

КЛАССИФИКАЦИЯ МИОМЫ МАТКИ FIGO*



* Munro M.G. et al. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years // Fertil Steril. — 2011. — Vol. 95 (7). — P. 2204–2208.

вое пространство», а это приводит к образованию внутриматочных гематом, препятствует формированию полноценного рубца на матке. Не стоит сбрасывать со счетов и риск развития массивного спаечного процесса в малом тазу, нередко приводящего к трубно-перитонеальной форме бесплодия.

Очевидно, что от размера и локализации узла зависят как сама методика операции, так и её исход. Именно поэтому у женщин с миомой матки, планирующих беременность, но обречённых на оперативное лечение, так важно максимально **сократить объём вмешательства**. И это одна из основных целей, которые преследует современная стратегия **медикаментозной терапии** миомы матки.

Селективный модулятор прогестероновых рецепторов **улипристала ацетат** появился в 2012 году в Европе и в 2013 году в России. Его применение позволяет, добившись существенного сокращения миоматозных узлов в размерах, подготовить женщину к операции либо даже вовсе отказаться от хирургического лечения. Действие улипристала распространяется на ткани узла, не затрагивая здоровый миометрий. Эффективность улипристала в редукции миоматозных узлов хорошо заметна: через 3–6 мес лечения наиболее крупные узлы уменьшаются практически в 2 раза (на 40–50%)⁹.

Миома и беременность: ложные отношения

Типичная реакция женщины на установленный диагноз миомы матки — **сомнения** в необходимости её лечения, поскольку устоявшиеся представления опираются на доброкачественность процесса и медленное прогрессирование. При этом задача врача — разъяснить женщине возможные риски для будущей беременности.

В первую очередь необходимо чётко осознавать, что при наличии миомы беременность может не наступить вовсе — каждая пятая женщина с этой доброкачественной опухолью страдает **бесплодием**¹⁰, хотя в целом миому матки стоит рассматривать как ведущую причину женского бесплодия только в том случае, когда все другие причины бесплодного брака исключены. Тем не менее причастность миомы матки к развитию бесплодия не вызывает сомнений, поскольку миомэктомия достоверно повышает fertильность¹¹.

Даже если зачатие состоялось и имплантация прошла без значимых нарушений, миома будет сказываться **на течении беременности** не самым благоприятным образом: растёт частота невынашивания и недонашивания, фетоплacentарной недостаточности и задержки роста плода. В случае когда плацента частично расположена в области миоматозного узла, возможна её отслойка. Кроме того, с миомой ассоциированы неправильные положения и аномалии предлежания плода¹². Не вполне безопасно ведёт себя и сам миоматозный узел: во время гестации он часто даёт скачок опухолевого роста (реализуя свою зависимость от прогестерона, главного гормона беременности), а нарушение кровоснабжения может обусловить некроз миоматозного узла.

Наиболее частыми осложнениями **родов и послеродового периода** выступают несвоевременное излитие вод, аномалии

сократительной активности матки, плотное прикрепление плаценты, гипотонические кровотечения, субинволюция матки, некроз узла. Всё это во многом влияет на выбор того или иного метода родоразрешения. Так, при больших и гигантских узлах, при атипичном их расположении (шеечном, перешечном), при деформации полости матки узлами, некрозе узла возникает необходимость кесарева сечения, иногда экстренного.

Вывод очевиден — допускать сочетание беременности и миомы крайне нежелательно, и хотя одновременно провести кесарево сечение и консервативную миомэктомию — вполне разрешимая (и интересная) задача для опытного хирурга, в целом эту клиническую ситуацию нужно отнести к категории **экстремальных**.

Путь достижений

Согласно современным взглядам, женщина с миомой матки, планирующей беременность, в рамках программы подготовки к операции необходимо провести патогенетически обоснованное **медикаментозное лечение**, направленное на сокращение размеров узлов.

До недавнего времени «золотым стандартом» лечения миомы были **агонисты гонадолиберин-рилизинг-гормона** (аГнРГ) — для своего времени открытие этих препаратов являло собой огромное научное достижение. Препятствуя выбросу рилизинг-гормонов, препараты этой группы блокируют пролиферацию клеток миомы, механизм которой связан с избыточным влиянием прогестерона, — рост миомы действительно останавливается. Однако груз побочных эффектов в виде искусственной менопаузы, проявляющейся всеми признаками кли-

[Допускать сочетание беременности и миомы нежелательно, хотя одновременно провести кесарево сечение и консервативную миомэктомию — разрешимая задача для опытного хирурга.]

матерического синдрома и отдалёнными нарушениями со стороны органов-мишеней, ограничивает клинические перспективы группы аГнРГ. Не менее важный ограничительный фактор заключается в том, что препараты аГнРГ сокращают размеры узлов **только на время их приёма**; в течение полугода после отмены миоматозные узлы обычно возобновляют свой рост⁹. Кроме того, аГнРГ нарушают чёткость границ между миоматозным узлом и здоровой тканью миометрия (за счёт трансформации псевдокапсулы миомы)¹³, что в значительной степени затрудняет выполнение консервативной миомэктомии.

В начале 1990-х годов для лечения миомы матки был предложен новый препарат, относящийся к группе антигестагенов, — **мифепристон**. Это была первая целевая, патогенетически обоснованная атака на основной фактор патогенеза заболевания; при этом женщина не страдала от медикаментозной

менопаузы. Однако, блокируя прогестерон, мифепристон побочно связывается с глюкокортикоидными рецепторами. Это неудобство побудило исследователей продолжить поиски новой молекулы, избирательно модулирующей исключительно прогестероновые рецепторы.

Первый селективный модулятор прогестероновых рецепторов (СМПР) **улипристала ацетат** был синтезирован в США специалистами Национального института детского здоровья и развития человека (The National Institute of Child Health and Human Development). Дальнейшая программа разработки препарата была продолжена швейцарской компанией PregLem¹⁴. Улипристала ацетат лёг в основу препарата «Эсмия», зарегистрированного в 2012 году во всех странах Евросоюза в качестве лекарственного средства для предоперационной подготовки пациенток с миомой матки. С 2013 года препарат присутствует и на российском рынке. На сегодняшний день это вершина научных достижений в медикаментозном лечении миомы.

Новые свойства новой молекулы

Улипристала ацетат, обладая стероидной структурой, качественно отличается от антигестагена мифепристона тем, что оказывает тканеспецифичный **антипрогестероновый** эффект¹⁵. Важно, что молекула может действовать и как агонист, и как антагонист в зависимости от того, какие рецепторы находятся в ткани-мишени (это минимизирует побочные эффекты)¹⁶.

СМПР в системе «гипоталамус—гипофиз—яичники—матка», влияя на уровне гипофиза, снижает выработку ФСГ и тем самым блокируют овуляцию без развития менопаузального эффекта. При этом **концентрация эстрadiола не падает**. Почему же миома не растёт в ответ на терапию улипристала ацетатом, если одним из основных факторов роста миоматозного узла служит эстрadiол? Во-первых, этого не происходит потому, что для пролиферативного толчка необходимо **совместное** действие эстрadiола и прогестерона. Во-вторых, концентрация прогестерона на фоне лечения благодаря подавлению овуляции остаётся низкой; кроме того, препарат нивелирует обычный предовуляторный пик эстрadiола.

Терапевтическое действие улипристала ацетата по отношению к миоме матки обусловлено его **дополнительным антипролиферативным** влиянием на миоциты и индукцией апоптоза в клетках миомы, что приводит к уменьшению размеров узла. Существенно, что все эти эффекты (антипролиферативный, антифиброзный и проапоптический) улипристала ацетат проявляет только по отношению к клеткам миомы.

Улипристала ацетат оказывает прямое действие и на эндометрий. При начале ежедневного приёма препарата в дозе 5 мг у большинства женщин очередной **менструальный цикл** заканчивается менструацией; следующая менструация не наступает вплоть до прекращения лечения. Когда женщина перестаёт принимать препарат, в течение 4 нед менструальный цикл обычно возобновляется.

С клинической точки зрения (в том числе для адекватной интерпретации результатов УЗИ) важно, что прямое действие



© Scott Rollstein / Shutterstock.com

[Миомы типов 1 и 2 зачастую хорошо отзываются на предоперационную терапию улипристала ацетатом и сокращаются в размерах; такое уменьшение позволяет использовать гистероскопический доступ, который можно запланировать вслед за первым менструальным кровотечением после отмены препарата.]

на эндометрий выливается в характерные морфологические признаки, для описания которых используют термин «изменения в эндометрии при модуляции прогестероновых рецепторов» — «progesterone receptor modulator associated endometrial changes» (PAC). Указанные изменения довольно типичны: эпителий пролиферирует неактивно и слабо, что сопровождается асимметрией роста стромы и непосредственно эпителиального слоя, выраженным кистозным расширением желёз со смешанными эстрогенными (митотическими) и прогестагенными (секреторными) признаками влияния на эпителий. В целом картина несколько напоминает **эндометриальную гиперплазию**. Такие признаки возникают примерно у 60% пациенток, получавших улипристала ацетат на протяжении 3 мес. Однако они обратимы и исчезают после прекращения лечения, и как гиперплазию эндометрия их интерпретировать не следует.

От аГнРГ улипристала ацетат качественно отличается ещё и тем, что **не вызывает трансформации псевдокапсулы миомы**, а это в значительной мере облегчает выполнение энуклеации миоматозных узлов.

Доказательная база

Клинические исследования, отвечающие требованиям доказательной медицины и направленные на изучение клинической эффективности и безопасности улипристала ацетата, идут с 2008 года. Исследование PEARL I (The PGL4001 [Ulipristal acetate] Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata)¹⁷ было проведено для изучения преимуществ улипристала ацетата в качестве средства предоперационной подготовки. Терапевтическую способность препарата оценивали по динамике клинических проявлений миомы матки, таких как меноррагии и постгеморрагическая анемия, в сравнении с плацебо.

Исследование позволило выяснить, что улипристала ацетат эффективно сокращает выраженность **маточных кровотечений**, равно как и других клинических проявлений миомы. Быстрое ослабление интенсивности кровотечений нормализует **уровень гемоглобина**, что крайне важно для хирургических вмешательств,

поскольку, как известно, даже лёгкая степень анемии повышает риск послеперационных осложнений и смертности при оперативном лечении.

Следующим этапом доказательного изучения улипристала ацетата стало двойное слепое рандомизированное исследование PEARL II⁹. Эксперты сравнивали разные дозы улипристала ацетата и лейпрорелина ацетат (группа аГнРГ) по эффективности коррекции меноррагий, а также по выраженности побочных эффектов. Были получены следующие результаты: по окончании курса лечения улипристала ацетат обеспечивал

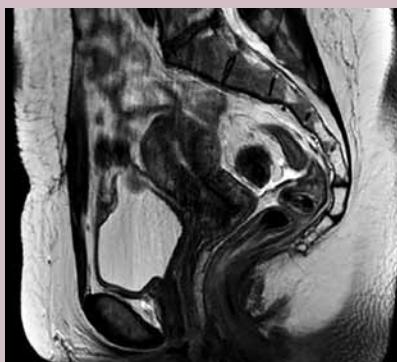
более быстрое сокращение выраженности кровотечений в сравнении с аГнРГ; после отмены улипристала ацетата не происходило регресса миоматозных узлов, в то время как у пациенток, получавших аГнРГ, через полгода объём узлов возвращался к первоначальным значениям.

В ходе многоцентрового исследования PEARL III¹⁸ изучение эффективности улипристала ацетата было продолжено: на этот раз в фокусе внимания было длительное, четырьмя курсами, лечение симптоматической миомы. Оценивали характер изменений эндометрия,

Клинический случай



Пациентка 39 лет. Беременностей и родов не было. Неопределённые репродуктивные планы. Менометроррагия. МРТ до начала лечения: множественные миомы. Доминантный узел в переднем отделе диаметром примерно 4 см.



Отсутствие повторного роста миом при беременности, естественные роды.

Отсутствие повторного роста миоматозных узлов после родов.

менструальных кровотечений и динамику объёма миоматозных узлов. Результаты работы были опубликованы в июне 2014 года: повторные назначения 3-месячных курсов терапии улипристала ацетатом позволяют не допускать выраженных кровотечений и уменьшать размеры миомы у пациенток, не вызывая значимых побочных эффектов.

В феврале 2015 года были обнародованы итоги двойного слепого рандомизированного исследования PEARL IV¹⁹, в ходе которого изучали эффективность и безопасность повторных 12-недельных курсов приёма улипристала ацетата для лечения миомы матки, сопровождающейся симптоматикой. В общей сложности в исследование была включена 451 пациентка с клиническими проявлениями миомы матки и выражеными меноррагиями. Женщины принимали 5 и 10 мг улипристала ацетата в течение двух 12-недельных курсов (перерыв между курсами составил около 2 мес). Эффективность терапии оценивали по следующим критериям: интенсивность кровянистых выделений, объём миоматозных узлов, выраженность болевого синдрома и качество жизни пациенток.

[Когда миомы уменьшаются в такой степени, что больше не деформируют полость матки, необходимость в операции может отпасть.]

В обеих группах, принимавших по 5 и 10 мг улипристала ацетата (62 и 73% пациенток соответственно), аменореи удалось достичь во время обоих курсов лечения. После каждого курса терапии менструации у женщин возобновлялись, однако объём менструальных выделений становился меньше по сравнению с исходным уровнем. После второго курса лечения сокращение объёма миомы происходило на 54 и 58% у пациенток, получавших 5 и 10 мг улипристала ацетата соответственно. Болевой синдром исчез, а качество жизни улучшилось в обеих группах. Были отмечены хорошая переносимость препарата, низкая частота побочных эффектов, достаточная комплантность: продолжить лечение в связи с теми или иными побочными эффектами отказались только 5% женщин.

Новый алгоритм ведения молодых женщин с миомой матки

В связи со всем вышеизложенным, учитывая терапевтическую эффективность улипристала ацетата в терапии миомы матки, врачам акушерам-гинекологам, доселе считавшим, что гистерэктомия — метод выбора для пациенток с симптоматической миомой матки, целесообразно несколько пересмотреть взгляд на проблему. Жак Донне и соавт. (Donnez J. et al.) в своей статье²⁰ «Каково место хирургии в лечении миомы матки с появлением селективных модуляторов рецепторов прогестерона?» («With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice?»)

предлагают **новый алгоритм** ведения пациенток с симптоматической миомой (новообразование больших размеров, множественной локализации или проявляющееся кровотечениями). В основе алгоритма лежит долгосрочная прерывистая терапия улипристала ацетатом (два курса по 3 мес) с повторной оценкой выраженности симптомов заболевания (см. инфографику).

Например, женщине в молодом возрасте (до 40 лет) с симптомной миомой²⁰ при **миоме типа 0** (по классификации FIGO) показано только иссечение ножки; необходимости в предоперационном лечении нет. В случае **миомы типа 1 и диаметре узла менее 3 см** возможны две тактики:

- гистероскопическая миомэктомия;
- начальная терапия улипристала ацетатом одним или двумя курсами по 3 мес, затем в случае недостаточного ответа показана гистероскопическая миомэктомия.

Если миомы относятся к **типу 1, но размер превышает 3 см, или к типу 2**, улипристала ацетат может быть назначен одним или двумя курсами по 3 мес. Миомы типов 1 и 2 зачастую хорошо отвечают на предоперационную терапию и сокращаются в размерах; редукция узлов позволяет использовать гистероскопический доступ, который можно запланировать после первого менструального кровотечения (после отмены улипристала ацетата), вызванного норэтистерона ацетатом (в дозе 10 мг на протяжении 10 дней), — его назначают сразу после отмены улипристала ацетата. Важно отметить, что в некоторых случаях (когда миомы уменьшаются до такой степени, что больше не деформируют полость матки), необходимость в операции может отпасть.

Если **миомы множественные (от двух до шести) или различных типов (тип 2–5)**, что случается часто, улипристала ацетат может быть назначен двумя курсами по 3 мес. После их завершения возможны четыре варианта.

1. Регрессия миомы очень значительная (уменьшение объёма миоматозного узла более чем на 50%). Когда полость матки не деформирована, пациентка может прибегнуть к естественному оплодотворению или ВРТ по показаниям.
2. Регрессия миомы значительна (на 25–50%), однако исходный объём настолько велик, что операция по-прежнему показана. В этом случае улипристала ацетат может позволить провести лапароскопическое вмешательство после нормализации уровня гемоглобина; таким образом, удаётся избежать лапаротомии.
3. Регрессия миомы значительная (на 25–50%), однако полость матки остаётся деформированной. В таком случае с пациенткой можно обсудить две возможности: продолжить медикаментозное лечение ещё двумя курсами по 3 мес или провести операцию.
4. Регрессия миомы незначительна. Необходимо следовать хирургическим показаниям в соответствии с размером и локализацией миом.

Долгожданная беременность

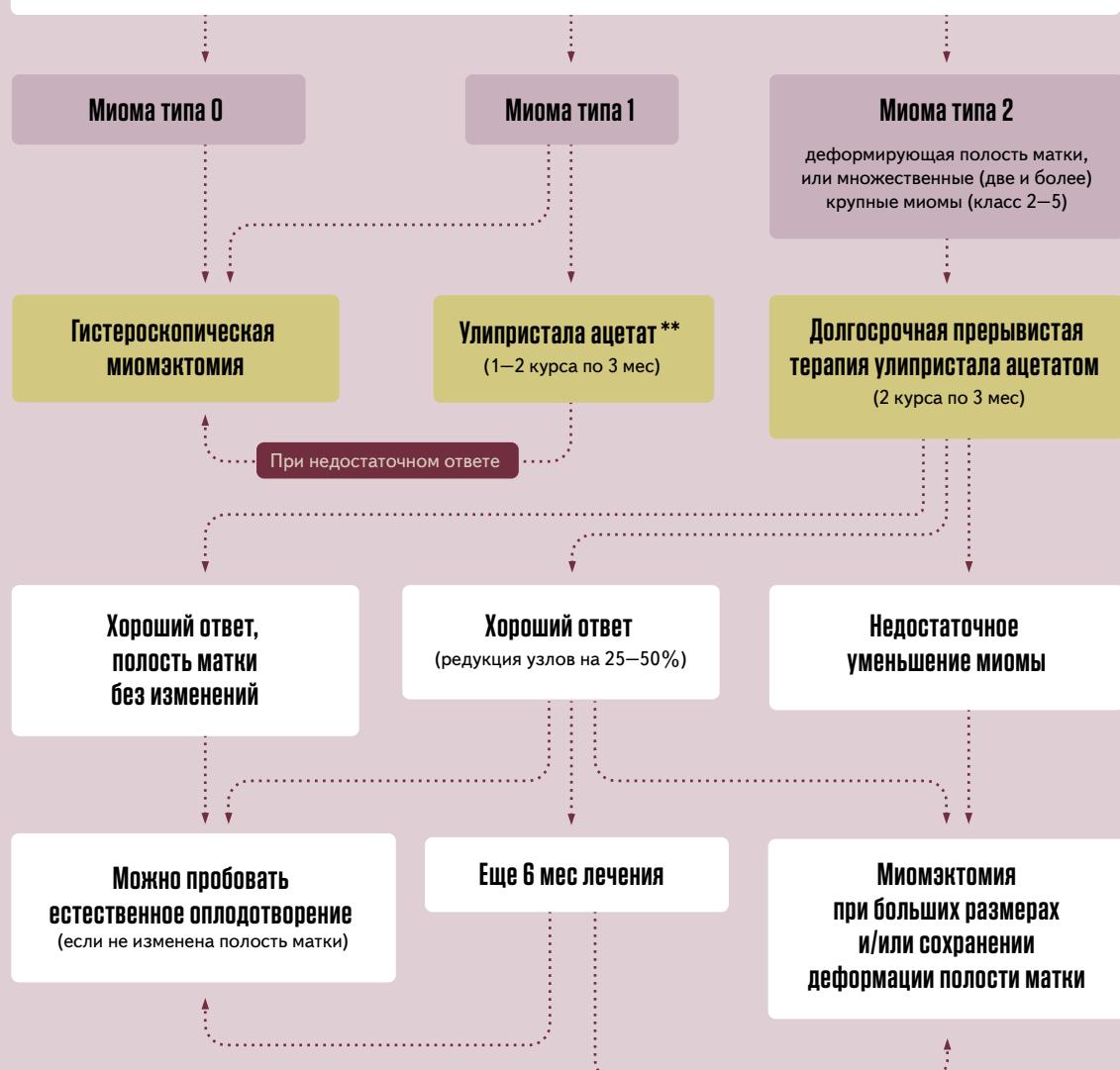
В ноябре 2014 года в журнале «Fertility and sterility» появилось первое сообщение о **18 беременностях**, наступивших после лечения миомы посредством улипристала ацетата²¹. Группой учёных из США был проведён ретроспективный анализ

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ПРИ МИОМЕ У ЖЕНЩИН ДО 40 ЛЕТ*

ПРИ НАЛИЧИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И БЕСПЛОДИЯ

Молодые женщины репродуктивного возраста (моложе 40 лет), желающие забеременеть

После 40 лет при любом обсуждении медикаментозной или хирургической терапии следует учитывать яичниковый резерв и возможную задержку зачатия в связи с проведением медикаментозного лечения.



* Donnez J, et al. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? // Fertility and Sterility. 2014. Vol. 102 (3). P. 640–648.

** В зависимости от размера.

52 женщин, участвовавших в исследованиях PEARL II и PEARL III и принимавших улипристала ацетат. Частота зачатия составила 71% в группе пациенток, желавших наступления беременности.

10 участниц исследования получали улипристала ацетат по 5 мг в течение 3 мес (PEARL II), 42 пациентки по 10 мг в течение различных периодов времени — 3 мес (27 женщин), 6 мес (две участницы), 9 мес (семь пациенток) и 12 мес (шесть женщин) — в соответствии с протоколом исследования PEARL III. Из 52 женщин 21 решила реализовать свою детородную функцию. 19 из них (90,5%) после окончания терапии согласно протоколу была проведена миомэктомия (путём лапароскопии или лапаротомии).

Двум пациенткам хирургического вмешательства не потребовалось в связи с практически полным исчезновением миоматозных узлов. Одна из них страдала меноррагией, обусловленной миомой матки. При первой консультации объём матки соответствовал 10-недельной гестации. Женщина получала терапию улипристала ацетатом четырьмя курсами по 3 мес по протоколу PEARL III. В конце лечения у неё оставались лишь мелкие

миоматозные узлы (размеры оценивали при МРТ). При контрольном осмотре через 3 мес после завершения лечения размеры миоматозных узлов остались неизменными. Через некоторое время у пациентки была диагностирована беременность. Вторая пациентка 40 лет жаловалась на меноррагии и имела миоматозный узел диаметром 3 см, деформирующий полость матки. К концу лечения субмукозный миоматозный узел исчез, и хирургическое вмешательство потеряло актуальность.

В целом из всех пациенток, планировавших беременность, у 15 (71%) произошло зачатие. Всего с учётом повторных зачатий после ряда неудач получилось 18 беременностей. Из них 12 завершились рождением 13 здоровых младенцев (у одной женщины родились близнецы), шесть — ранним выкидышем (у одной женщины произошло два выкидыша). Шести пациенткам (29%) зачатье не удалось. Следует подчеркнуть, что в среднем беременность наступала через 10 мес после окончания лечения (медикаментозной терапии или хирургической операции).

Клинической победой учёных стал тот факт, что каких-либо материнских

осложнений, связанных с лечением миомы матки, во время беременности выявлено не было. Все младенцы родились здоровыми. Лишь один ребёнок имел эктопию почки, но это не было связано с терапией улипристала ацетатом.

У большинства женщин роды были абдоминальными (путём кесарева сечения). Показаниями выступили перенесённая операция по поводу миомы матки, преэклампсия, гипоксия плода. Ни одна пациентка не испытывала проблем, связанных с миомой матки, во время беременности или после родов.

Чрезвычайно важно, что в период гестации не было отмечено возобновления роста миомы, даже у тех, кто не подвергался оперативному вмешательству после окончания лечения. Широко известно, что рецидив роста миомы в течение беременности связан с высокой концентрацией прогестерона. Апоптоз и устойчивое уменьшение пролиферации миомы, стойко обнаруживаемое после лечения улипристала ацетатом, объясняет отсутствие роста миомы во время гестации, несмотря на высокий уровень прогестерона.

В ходе исследования не было выявлено и послеродовых осложнений в ранний или поздний пуэрперий. В ходе дальнейшего наблюдения (продолжительностью от 2,5 до 6 лет) до настоящего времени ни одного случая рецидива симптомов миомы не произошло.



Появление в арсенале врача улипристала ацетата — антигестагена с высокоизбирательным действием на рецепторы тканей-мишеней — несомненный прорыв в мировой науке. Доказано, что в некоторых случаях молекула позволяет не только отсрочить оперативное вмешательство, но и **всё его избежать**, в том числе давая женщине возможность реализовать своё главное предназначение — стать матерью.

Столь мощный инструмент с колossalной доказательной базой (накопленной всего лишь за 3 года) сегодня нуждается только в одном — в максимально полном информировании врачебного сообщества о его возможностях. SP

Библиографию см. на с. 124–126.



© Ekaterina Shtern / Shutterstock.com

[Частота зачатия составила 71% в группе пациенток, желавших наступления беременности; 12 беременностей завершились рождением 13 младенцев (у одной пациентки родились близнецы).]

IV КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

МОСКВА, «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ», 19–21 НОЯБРЯ 2015 ГОДА

МАРС



В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ:

Материнская смертность от инфекционных причин: статистика официальная и реальная. Септические осложнения в акушерстве • Постантибиотиковая эра: начало. Что дальше? • Вагинальный нормоценоз как основной гарант противоинфекционной устойчивости репродуктивной системы вне и во время беременности • Перевод БЦЖ-вакцинации в амбулаторную педиатрическую сеть. Продолжаем дискуссии • ИППП и граница водораздела между сферами ответственности акушера-гинеколога и дерматовенеролога. Кто должен лечить ВЗОМТ хламидийной, гонококковой, трихомонадной этиологии? • Антибиотики: есть ли новости? Что остается в «золотом резерве»? • Фильтрация бактериального эндотоксина при сепсисе как жизнеспасающая технология

ЕЩЁ...

Специальные заседания для акушерок и клинических эпидемиологов, мастер-классы, круглые столы, дискуссии, интерактивная обучающая школа «Мытьё рук в XXI веке», научно-деловая программа и выставка «Главврач XXI века» и многое другое. Присоединяйтесь!



Что?

IV Конференция
с международным участием
«Инфекции и инфекционный
контроль в акушерстве
и гинекологии»

Где?

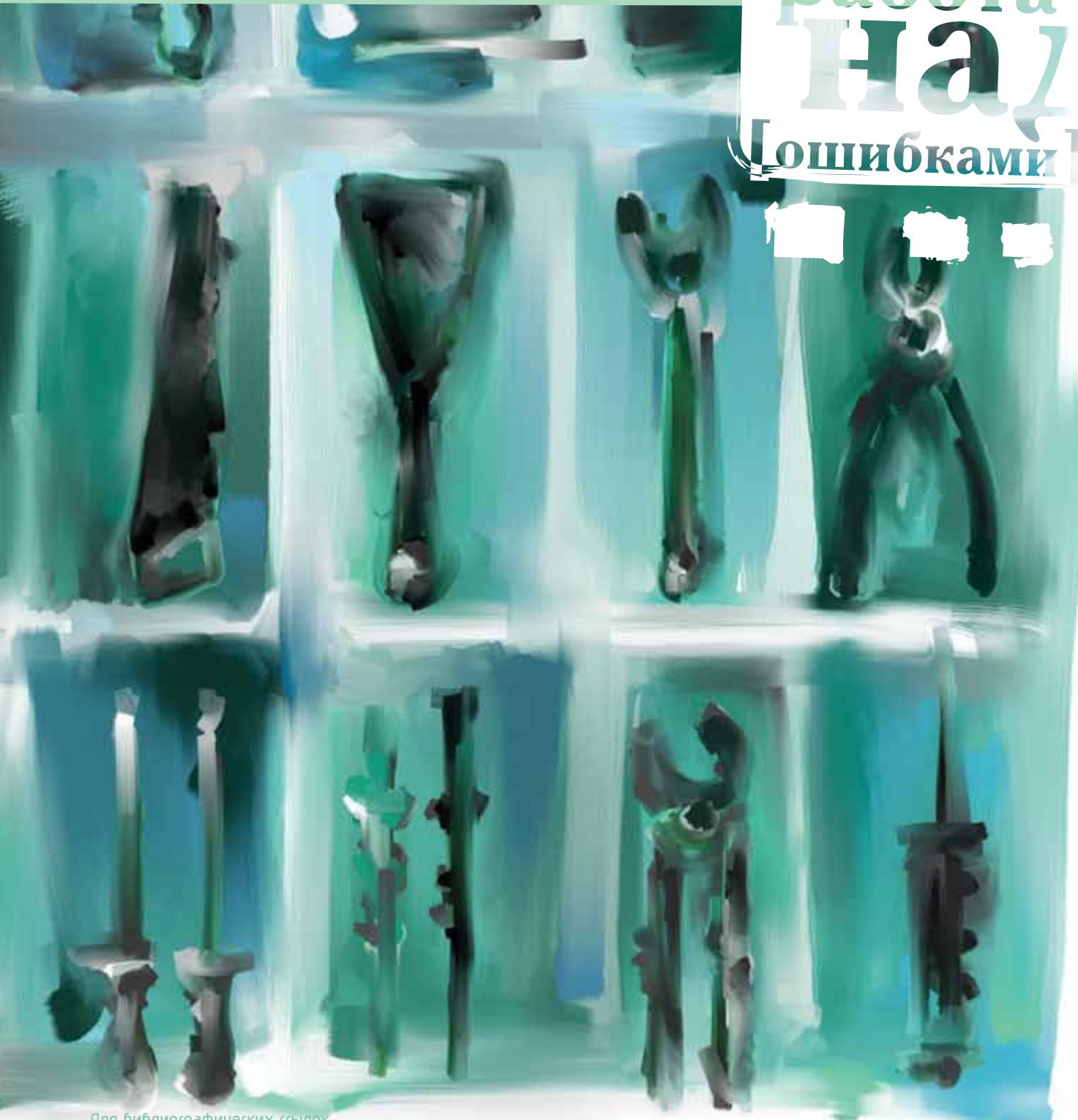
Москва

«Рэдиссон Славянская»
(пл. Европы, д. 2)

Когда?

19–21 ноября
2015 года

работа на ошибками



Для библиографических ссылок

- Назаренко Т.А. Бесплодный брак. Диагностическая и лечебная тактика врача женской консультации [клиническая лекция] // StatuS Praesens. — М.: Изд-во журнала StatuS Praesens. — 2015. — №2 (25). — С. 35—41.
- Алеев И.А. Головоломка сочетанных вагинальных инфекций: новый взгляд // StatuS Praesens. — М.: Изд-во журнала StatuS Praesens. — 2015. — №2 (25). — С. 42—49.

первый элемент

Бесплодный брак. Диагностическая и лечебная тактика врача женской консультации (клиническая лекция)



Автор: Татьяна Алексеевна Назаренко,
докт. мед. наук, проф., главный науч.
сотрудник Московского областного научно-
исследовательского института акушерства
и гинекологии (Москва)

Копирайтинг: Юлия Бориль

Врача женской консультации без преувеличения можно назвать первым и самым важным звеном в цепи первичной диагностики и лечения супружеских бесплодных, страдающих бесплодием. Обычно женщина со своей проблемой обращается именно в женскую консультацию, и от того, какую стратегию обследования бесплодной супружеской пары определит врач первичного звена, зависит успех терапии.

Однако сложившуюся рутинную практику часто характеризуют две крайности — безуспешное консервативное лечение в течение 10 лет и более или же поспешное направление на ЭКО супружов, едва столкнувшихся с проблемой бесплодия. Почему ошибаются клиницисты? Должен ли врач женской консультации, направляя супружов на ЭКО, всё-таки установить причину бесплодия и чётко сформулировать диагноз? Должен, причём крайне важно сделать это не только правильно, но и быстро, уверена проф. Татьяна Алексеевна Назаренко, точку зрения которой мы представляем на страницах журнала *StatusPraesens*.

Итак, как же сегодня ведущие мировые специалисты определяют бесплодие? Эксперты ВОЗ считают, что о бесплодии супружеской пары, если возраст супругов не превышает 35 лет, можно говорить (пустя 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции. Если женщина старше 35 лет, а мужчина — старше 40, то отсутствие беременности в течение 6 мес регулярной половой жизни — серьёзное основание для обращения к врачу¹. Более того, медицинская помощь (и как можно скорее!) необходима супругам с осложнённым репродуктивным анамнезом: например, если у женщины были трубыные беремен-

ности, операции на органах малого таза или брюшной полости, воспалительные заболевания, аборты, неразвивающиеся беременности, нарушения менструального цикла, а у мужчины — эректильная дисфункция, операции на гениталиях.

Предисловие к рекомендациям ВОЗ по диагностике причин бесплодия содержит многозначную фразу: «...не упускать ничего важного, но и не делать ничего лишнего — того, что может завести в тупик процесс обследования или потребует больших, чем нужно, материальных затрат». Лучше и не скажешь, и для врача это, пожалуй, основное руководство к действию.

[...Не упускать ничего важного, но и не делать ничего лишнего — того, что может завести в тупик процесс обследования или потребует больших, чем нужно, материальных затрат [рекомендации ВОЗ].]

Беременность Как цель

Само понятие «лечение бесплодия» включает целый комплекс диагностических и лечебных мероприятий для достижения беременности в течение 2–2,5 лет от момента первого обращения пациентов. Причём, как видно, успех лечения определяет не только долгожданная беременность как «конечная точка» терапии, но и жёстко лимитированный срок, в течение которого должна наступить беременность. Действительно, данные международных исследований показали, что именно в течение первых 2–2,5 года от начала терапии частота наступления беременностей максимальна, однако если диагностические процедуры и лечение затягиваются, шансы на успех катастрофически падают¹. Этот факт легко объясним: увеличивается возраст пациентов, присоединяются сопутствующие заболевания, нарастают «психологическая усталость» и депрессия².

Какие направления диагностического поиска, способные прояснить причину бесплодия конкретной семейной пары, доступны врачу женской консультации? По большому счёту их три:

- 1) оценка функционального статуса репродуктивной системы женщины (главное — подтвердить овуляцию);
- 2) по показаниям — направление на эндоскопическую оценку проходимости маточных труб, состояния яичников и матки;
- 3) анализ фертильности спермы мужа (спермограмма).

В соответствии с ведущей доказанной причиной бесплодия выделяют следующие его формы.

- Анovуляторное или эндокринное (не происходит созревание ооцитов).
- Трубно-перитонеальное (непроходимы маточные трубы).
- Эндометриоз-ассоциированное.
- Маточное (эндометрий не способен к имплантации эмбрионов).

[Данные исследований показали, что в течение первых 2–2,5 лет от начала терапии бесплодия вероятность беременности максимальна. Далее шансы на успех катастрофически падают.]

- Мужское.
- Бесплодие сочетанного генеза.
- Идиопатическое.

В структуре причин инфертильности супружеского по 30% уверенно занимают женский и мужской факторы, те же 30% ситуаций обеспечивает сочетанное бесплодие, а у 10% бездетных пар даже после тщательного обследования определить причину так и не удается¹. В последнем случае врачу приходится диагностировать идиопатическое бесплодие вместо рассуждения о причинах недоказанных и неподтверждённых, таких как «несовместимость», «не прикрепляется эмбрион» и пр. Всё это — лишь робкие предположения, а клиницистам при постановке диагноза необходимо опираться на факты.

Спермограмма вне очереди!

Страдающей бесплодием супружеской паре может показаться странной рекомендация «дать старт» диагностическим процедурам с анализа спермограммы партнёра. Мужчины склонны самоизолироваться от процесса обследования из-за нежелания, незнания и/или отсутствия настойчивости врача. Между тем нередкой причиной бесплодия служат именно тяжёлые формы патозооспермии^{3,4}, которые совсем несложно выявить, но, к сожалению, не всегда можно вылечить. К ним относят:

- азооспермию — отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
- олигоазооспермию — малая концентрация сперматозоидов (особенно меньше 10 млн в 1 мл);
- астенозооспермию — единичные подвижные сперматозоиды;
- тератозооспермию — большая часть гамет морфологически изменена, единичные сперматозоиды имеют нормальное строение (три последние формы часто сочетаются).

При выраженной патозооспермии естественное зачатие абсолютно невозможно, и для реализации семейной «репродуктивной программы» необходимо использовать вспомогательные репродуктивные технологии — ЭКО или его «продвинутый» вариант ИКСИ⁵. Однако даже это не всегда способно помочь мужчине зачать собственного ребёнка. Например, если при обструктивной форме азооспермии «сверхденные» сперматозоиды для дальнейшего ЭКО могут быть получены при чрескожной пункции придатка, то диагностированная необструктивная форма становится сигналом к тому, что без донорской спермы скорее всего не обойтись.

Проиллюстрировать тактику ведения семейной пары с выявленным мужским фактором бесплодия может наиболее типичная клиническая ситуация — в спермограмме выявлено нерезкое снижение концентрации и подвижности сперматозоидов или же эти показатели колеблются от нормальных до сниженных. Что делать в подобных случаях?

Для начала необходимо обратить внимание на состояние репродуктивной системы и возраст женщины. Если она молода и здорова, то можно провести лечение мужчины, стимуляцию яичников в сочетании с внутриматочной инсеминацией спермой мужа^{6,7}, но не более четырёх циклов подряд. В случае неэффективности такой терапии в течение указанного времени следует отправить супругов на ЭКО. Старший репродуктивный возраст и/или дефекты репродуктивной системы женщины служат показанием для срочного ЭКО.

Ищите женщину

Если результаты спермограммы доказали «невиновность» мужчины в бесплодии пары, врач женской консультации начинает нескорый в большинстве случаев процесс обследования женщины. Пациентке молодой и практически здоровой никакие дополнительные методы диагностики, кроме перечисленных в приказе МЗ РФ №107н, не показаны. Тот же приказ регламентирует и длительность диагностических процедур — 3–6 мес.

Расстройства менструального цикла, снижение овариального резерва и ано-

вуляция, пожалуй, краеугольные камни, которые обязательно помешают попытке зачать ребёнка. Для характеристики **овариального резерва** (это индивидуальный запас ооцитов, способных адекватно отвечать на овариальную стимуляцию ростом полноценных фолликулов, содержащих здоровые яйцеклетки) необходимо на 2–3-й день менструального цикла исследовать концентрацию ФСГ и антимюллера гормона (АМГ), в тот же период оценить объём яичников и число антравальных фолликулов в них^{8,9}. При нормальном овариальном запасе ФСГ не превышает 10 МЕ/мл, АМГ не опускается ниже 2,5 нмоль/л, а в каждом яичнике при УЗИ удаётся визуализировать не менее семи антравальных фолликулов. Овуляцию можно подтвердить при УЗИ на 21-й день менструального цикла, определив присутствие жёлтого тела в одном из яичников; уровень прогестерона в этот же день цикла должен быть не менее 20 нмоль/мл. Результаты таких рутинных методов позволяют дать оценку **функциональному состоянию репродуктивной системы** женщины, подтвердив или опровергнув наличие овуляторного менструального цикла.

К слову сказать, в последнее время стало чрезвычайно модным трендом «мониторировать менструальный цикл», проводя фолликулометрию каждый месяц вплоть до полутора.

А есть ли в этом смысл? Если овуляция подтверждена, то необходимости в дальнейшем «мониторинге» нет, а при текущей ановуляции необходимо повторить фолликулометрию в следующем цикле, но не более. Важно помнить, что при регулярном и стабильном менструальном цикле ановуляция как постоянный фактор бывает крайне редко, точно так же, как **олигоменорея редко сопровождает овуляцию***

Анатомическую состоятельность репродуктивных органов женщины можно оценить при лечебно-диагностической лапароскопии и гистероскопии. Врачу для постановки диагноза важны такие характеристики, как проходимость маточных труб, наличие и локализация спаек в малом тазу, степень распространённости эндометриоза, состояние полости матки. Эндоскопическое вмешательство — процедура, по сути, лечебно-диагностическая, так как позволяет не только осмотреть органы малого таза, но и устраниить патологические изменения, проведя реконструктивно-пластические манипуляции. Однако всегда ли они оправданы? Так, при наличии

* Частота самостоятельного наступления беременности при эндокринной форме бесплодия составляет 50–60%, а при органических изменениях репродуктивных органов не превышает 30%.

[Страдающей бесплодием супружеской паре может показаться странной рекомендация «дать старт» диагностическим процедурам с анализа спермограммы партнёра, поскольку мужчины склонны самоизолироваться от процесса обследования. А между тем именно это и нужно сделать в первую очередь.]



© Everett Collection / Shutterstock.com

гидросальпинкса трубу лучше удалить, поскольку реконструктивные операции из-за низкой эффективности не избавляют женщину от необходимости ЭКО. При выраженных спаечных изменениях оперативное лечение тоже, как правило, бесполезно. Хирургия полностью оправдана и необходима при тазовых перитонеальных спайках, при непроходимости маточных труб в ампулярном отделе и сохранённых фимбриях, при вентильных сактосальпинксах, при эндометриоидных гетеротопиях. Повторные операции на маточных трубах и при спаечных процессах **неэффективны**.

Гистероскопия позволяет оценить состояние полости матки и выполнить необходимое оперативное лечение — полипэктомию, разрушение синехий, миомэктомию методом гистерорезектоскопии при субмукозных миомах матки.

Таким образом, именно на врача женской консультации возложена необходимость осуществления следующих мероприятий:

- сбора и интерпретации анамнеза;
- анализа результата спермограммы партнёра;
- оценки функционального состояния репродуктивной системы женщины (овариального резерва, овуляции, состояния эндометрия);
- изучения анатомического состояния органов малого таза (проходимость маточных труб, спайки в малом тазу, эндометриоз, миома матки и т.д.)¹⁰;
- постановки диагноза и чёткого определения тактики для достижения беременности.

[Ныне действующий приказ МЗ РФ регламентирует максимальную продолжительность всех диагностических процедур при бесплодии не более 3–6 мес.]

Панacea от бесплодия?

Исследовав анатомическое и функциональное состояние репродуктивной системы женщины и затратив на процесс диагностики 2–3 мес, врач женской консультации в большинстве случаев может установить причину инфертности и начать лечение. Ановуляторные циклы как основной этиологический фактор бесплодия служат показанием к стимуляции овуляции в течение 4–6 мес¹¹, а если в течение этого срока беременность так и не наступает, необходимо прибегнуть к программе ЭКО. После реконструктивно-пластиической операции по поводу непроходимости труб спонтанная беременность может наступить в течение последующих 6 мес, а при её отсутствии также рекомендовано ЭКО. После коагуляции очагов эндометриоза шансы на наступление самостоятельной беременности повышаются, но безрезультатность попыток зачать ребёнка в течение 6 мес служит показанием к ЭКО. После оперативной коррекции внутриматочных патологических изменений необходим период реабилитации в течение одного-трёх менструальных циклов, и только после этого возможна беременность — либо самостоятельная, либо при помощи ЭКО.

При бесплодии неясного генеза врач может предпринять не более четырёх попыток стимуляции яичников с инсеминацией спермой мужа, а при отсутствии беременности супругов также следует направить на ЭКО.

В современном обществе пациентками репродуктологов становится всё больше женщин с бесплодием в позднем репродуктивном возрасте, причём каждая четвёртая из них имеет миому матки. На тактику ведения таких пациенток влияют локализация, размеры миоматозных узлов и состояние овариального резерва¹². Оперативное лечение неизбежно при наличии узлов, препятствующих имплантации и вынашиванию беременности, — субмукозных, деформирующих полость матки, узлов больших размеров или быстрорастущих.

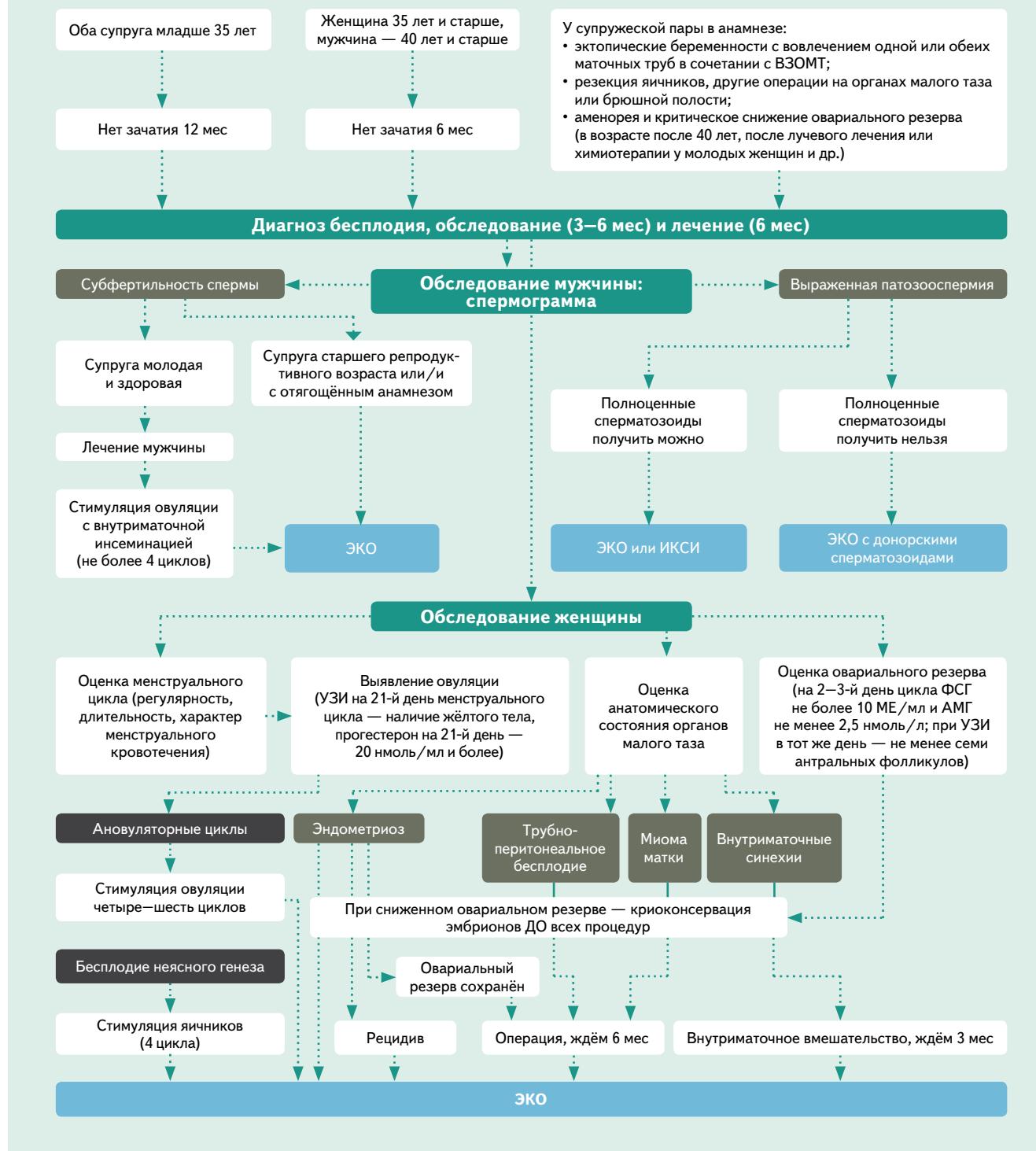
Если клиницист осознаёт необходимость хирургического вмешательства, а показатели овариального резерва у пациентки снижены⁹, то оптимальным вариантом будет предварительная криоконсервация эмбрионов. Выбирая оперативный доступ, врач ориентируется на **возможности восстановления** анатомической полноценности матки и минимизации числа интраоперационных осложнений. Программу ЭКО целесообразно проводить не позднее 6 мес после выполненной операции. Женщинам, планирующим беременность, не следует рекомендовать альтернативные методы лечения миомы матки, такие как эмболизация маточных артерий или ФУЭ-абляция миоматозных узлов, так как их влияние на репродуктивную функцию до конца не изучено.

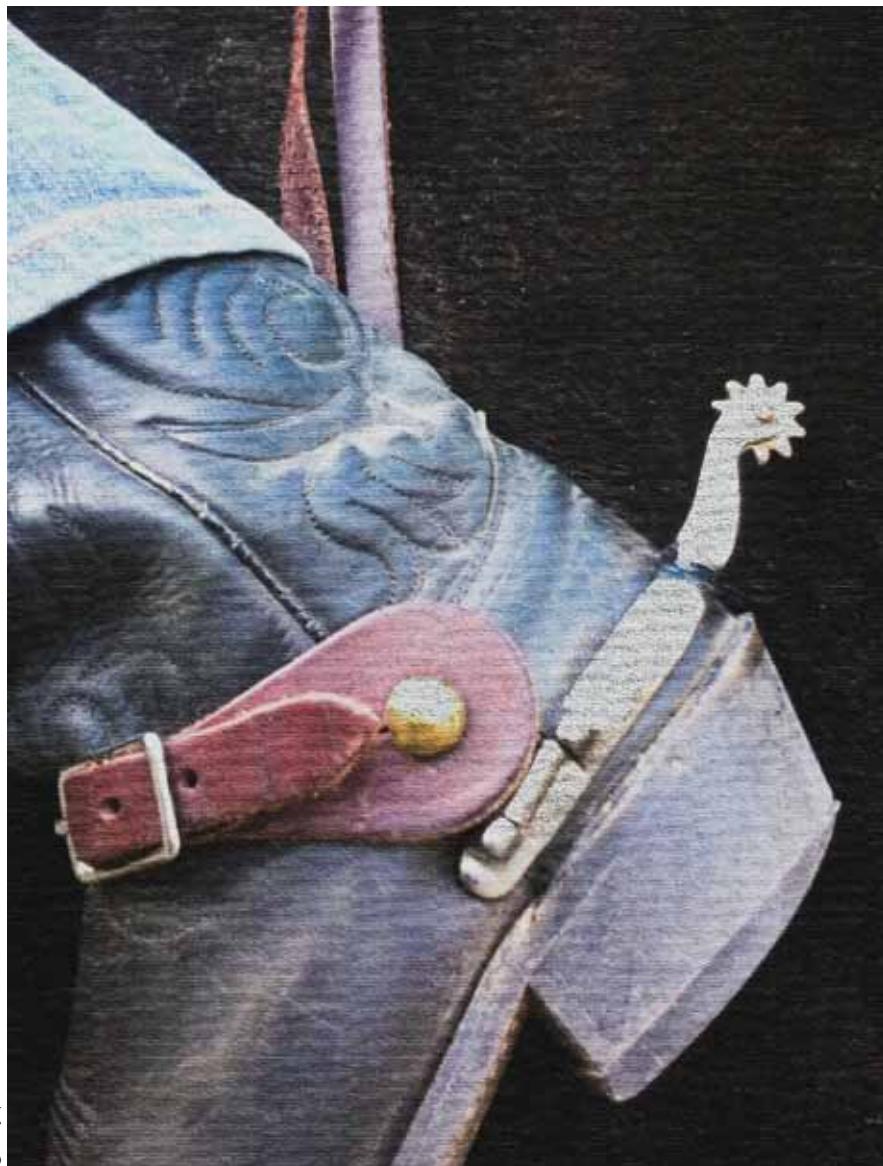
При впервые выявленных эндометриоидных кистах яичников и сохранном овариальном резерве вполне оправдано оперативное лечение, а вопрос о способе достижения беременности нужно решать индивидуально. Если иных изменений в малом тазу или других факторов бесплодия нет, можно рассчитывать на спонтанное наступление гестации в течение полугода. При сопутствующих дефектах репродуктивной системы возникают показания к срочному ЭКО. Сниженный овариальный резерв или рецидив эндометриоидных кист — безоговорочное основание для ЭКО **без предварительного хирургического лечения**. Если киста (или кисты) больших размеров (свыше 3 см), целесообразно предварительно консервировать эмбрионы.

Интересно отметить, что аденомиоз, который диагностируют сегодня при УЗИ чуть ли не у каждой второй больной с бесплодием, нередко является собой лишь чисто гипотетическое предположение врача. Начальные проявления заболевания обнаружить неинвазивными методами (даже при помощи гистероскопии) невозможно, однако наличие единичных неглубоких эндометриоидных «ходов» вряд ли служит истинной причиной бесплодия и требует медикаментозной коррекции. Выраженный диффузно-узловой аденомиоз с клиническими проявлениями — тяжёлый патологический процесс, трудно поддающийся лечению, в том числе оперативному. В таких случаях пациенткам приходится прибегать к ЭКО с участием суррогатной матери¹³.

Нельзя не упомянуть о консервативном лечении миомы матки и эндометриоза. Несмотря на развитие фармакологической науки и появление новых, достаточно эффективных лекарственных средств, на сегодняшний день не существует медикаментозных способов излечения ни миомы матки, ни эндометриоидной болезни. Фармакотерапия позволяет лишь

БЕСПЛОДНЫЙ БРАК. АЛГОРИТМ ДЛЯ ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ





© Sharyn Sprukman / iStock

МОЖНО, НО ОСТОРОЖНО

Кломифена цитрат оказывает фармакологическое воздействие на все эстрогензависимые ткани человека, а рецепторы к эстрогенам существуют не только во всех репродуктивных, но и в соматических органах. Эта субстанция состоит из двух изомеров — цис-изомера (*z*-кломифена), который обладает слабым эстрогенным действием, и транс-изомера (*e*-кломифена), обладающего антиэстрогенным действием. В рацемате, как правило, содержится 40% *z*-кломифена и 60% *e*-кломифена. *Z*-кломифен кумулируется в организме.

Показанием для стимуляции яичников с использованием кломифена цитрата служит ановулаторное бесплодие при достаточном уровне эстрогенов. Лабораторные показатели в таргетной группе пациенток должны быть в следующих пределах: ЛГ — до 10 МЕ/л, ФСГ — 5–7 МЕ/л, эстрадиол — 150–200 нмоль/л, пролактин — в норме. Однако около 30% пациенток резистентны к кломифена цитрату¹⁴, да и фармакопея США не рекомендует использовать его более 6 мес (вследствие кумуляции антиэстрогенной субстанции).

купировать клинические симптомы, сопровождающие заболевание, продолжать ремиссию, но не устраняет полностью патологические изменения. У пациенток, стремящихся зачать ребёнка, длительное гормональное лечение этих заболеваний не только увеличивает время до беременности, но и может неблагоприятно сказаться на функциональном состоянии репродуктивной системы и снизить резерв яичников.

Может показаться, что ЭКО — настоящая панацея от бесплодия. Действительно, метод ЭКО следует рассматривать как **наиболее востребованный и эффективный для зачатия** при всех формах инфертальности. Более того, старший репродуктивный возраст женщины и угнетённый овариальный резерв сами по себе служат показанием для вмешательства. Однако даже это не означает, что всех бесплодных пациентов, в том числе лиц молодого возраста, впервые обратившихся со своей проблемой к врачу, нужно срочно посыпать на ЭКО без выяснения причин бесплодия. Если сохраняется возможность восстановить естественную fertильность, этим шансом всё же стоит воспользоваться, поскольку **самостоятельное зачатие всегда лучше**, чем беременность в результате ЭКО. Да и эффективность последнего не превышает 30–35% на процедуру.

СТИМУЛЯЦИЯ ОВУЛЯЦИИ.

Что? Где? Когда?

Крайне дискутабельна возможность стимуляции яичников в условиях женской консультации. Назначая такое лечение, врачу необходимо мониторировать индуцированный цикл и даже самому делать УЗИ, в некоторой степени «не доверяя» заключению коллег. Однако больше всего вопросов вызывает назначение кломифена цитрата — гораздо менее изученного средства, чем гонадотропины (исследования препарата с целью стимуляции фолликулогенеза в яичниках на человеке никогда не проводили). Кроме того, для успешного лечения с помощью кломифена цитрата необходимы особые показания, условия и опыт врача. В целом же обязательные условия для

проведения стимуляции яичников¹⁷ — проходящие маточные трубы и сохранность оплодотворяющей способности спермы мужа.

Когда стандарты не указ?

Рассмотрим несколько клинических примеров, которые позволяют напомнить врачам женской консультации о необходимости индивидуального подхода к каждой конкретной пациентке с бесплодием на фоне пролиферативного гинекологического заболевания.

Пациентка А., 38 лет, детей нет. В анамнезе перенесённое чревосечение по поводу эндометриоидных кист яичников: с одной стороны придатки удалены, с другой — резекция яичника. У женщины обнаружена интерстициальная миома матки размером 5,3×9,8 см, с центростремительным ростом; полость матки деформирована. Больная жалуется на обильные менструации, при общеклиническом обследовании обнаружена анемия. Овариальный резерв снижен.

Комментарий проф. Т.А. Назаренко. Очевидно, что в подобной ситуации оперативное лечение неизбежно — лучше сделать надлагалищную ампутацию матки без придатков. Однако пациентка, стремящаяся к материнству, была настроена категорически против радикального вмешательства. Органосохраняющая операция вряд ли позволит сохранить или создать анатомически полноценную матку и, кроме того, потребует дополнительного времени на реабилитационный период, что может окончательно «похоронить» шансы получить яйцеклетку при исходно сниженных показателях овариального резерва.

Выход из этой сложной ситуации был найден. Пациентке провели программу ЭКО: извлекли ооциты, оплодотворили их и криоконсервирували эмбрионы, а уже после этого выполнили консервативную миомэктомию. Такая тактика обеспечивала ресурс для дальнейшего терапевтического манёвра. Если матка после операции остаётся состоятельной, можно перенести криоконсервированные эмбрионы пациентке, а при утрате структуры плодовместилища врач рекомендует супружеской паре прибегнуть к услугам суррогатной матери. Однако в любом случае в этой семье сохраняется шанс иметь собственного ребёнка.

Пациентка Б., 38 лет, с диагностированной множественной миомой матки. Узлы (а их было визуализировано не менее 10) интерстициально-субсерозной локализации, размерами от 0,8 до 5,8 см, полость матки при этом не деформирована, овариальный резерв сохранён.

Комментарий проф. Т.А. Назаренко. Женщине было решено провести программу ЭКО без предварительного хирургического лечения. И хотя в данной клинической ситуации всё же высок риск роста узлов во время гестации, однако даже консервативная миомэктомия вряд ли позволит улучшить состояние матки для имплантации и последующего вынашивания беременности.

Зёрна от плевел

«Болезненные вопросы» бесплодного брака — генитальные инфекции и поголовная прогестеронотерапия. Массовая прогестеронотерапия в лютеиновую фазу вне зависимости от формы бесплодия довольно сомнительна. Безусловно, прогестерондефицитное состояние — нередкая причина блокады fertильности, но не единственная. Выявление патогенных возбудителей также не позволяет однозначно постулировать их виновность в бесплодии¹⁵. Самы по себе инфекционные агенты, тем более условно-патогенные, не препятствуют зачатию и имплантации. Дело в другом — инфекционно-воспалительный процесс сопровождается формированием спаек в малом тазу и непроходимостью маточных труб, что и выступает в конечном итоге причиной инфертильности.

Не зная точного этиопатогенеза бесплодия в каждом конкретном случае, врач порой годами проводит прогестеронотерапию, мониторинг менструального цикла, лечит безобидные по сути инфекции, на самом деле уходя от решения проблемы и **теряя время**. Возможно, было бы вполне разумным вообще исключить обследование на генитальные инфекции из алгоритма обследования бесплодных супружеских пар.

Годами создавать видимость лечения — недопустимо и безнравственно в отношении пациенток с бесплодием, у которых каждый менструальный цикл добавляет очередной фрагмент линии, перечёкивающей мечту зачать ребёнка.

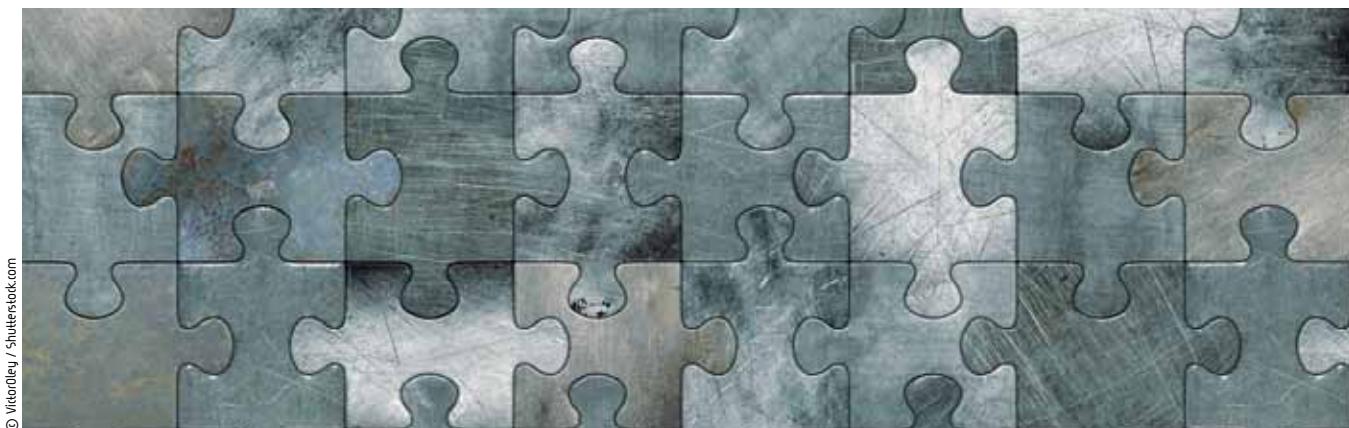
[Если клиницист осознаёт необходимость хирургического вмешательства, а показатели овариального резерва у пациентки снижены, то оптимальным вариантом будет предварительная криоконсервация эмбрионов.]



По большому счёту диагностика и лечение бесплодия — **амбулаторно-поликлиническая задача**. Однако здесь уместно небольшое, но важное замечание. При существующей сегодня модели организации работы лечебных учреждений, далеко не самой лучшей, основная компетенция врача женской консультации заключается в **быстрой**, чёткой и объективной **диагностике**, что во многом гарантирует успех восстановления fertильности.

В будущем, если амбулаторные учреждения всё же войдут в состав оснащённых клинико-диагностических центров, врач женской консультации сможет заниматься не только диагностикой, но и лечением бесплодия. SP

Библиографию см. на с. 124–126.



© VitorDiley / Shutterstock.com

теория нечётких множеств

Головоломка сочетанных вагинальных инфекций: новый взгляд



Автор: Игорь Александрович Алеев,
канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Трудно поверить, но в наши дни часть акушеров-гинекологов не считает нужным выяснять причины патологических вагинальных выделений. Казалось бы, зачем подробно вникать в микробный состав влагалищной микрофлоры, если можно не задумываясь назначить хорошо известную «двухэтапную терапию» и получить неплохой результат. В банальных случаях так всё и происходит. Однако нередко пациентка вскоре после лечения возвращается с новыми, отличными от первоначальных жалобами. Что случилось? При выборе схемы терапии не учли специфики возбудителей. А особенностей огромное количество.

После новых исследований, спланированных мировыми светилами гинекологической микробиологии **Джеком Собелем** (Jack Sobel) и **Гилбертом Дондерсом** (Gilbert Donders), стало ясно, что неспецифические вагиниты и бактериальный вагиноз редко обусловлены одним возбудителем, чаще это «коктейль», ингредиентами которого могут быть бактерии, грибы, простейшие и даже вирусы в разных пропорциях в виде **МИКСТ-** или **КОИНФЕКЦИЙ**. Именно об этом и пойдёт речь в настоящей статье.

С нашими читателями мы уже не раз подробно обсуждали особенности диагностики и лечения таких «попутных» нарушений микробиоценоза влагалища, как кандидозный и трихомонадный вагиниты, бактериальный

вагиноз*. Вместе с тем клинические особенности и лечебные подходы к другим — **смешанным** — формам вагинальных инфекций не только не имеют пока специфических терапевтических схем, но даже мало изучены. А различать их

* Липова Е.В., Радзинский В.Е. Дисбаланс микробиоты половых путей: новый диагноз или старые болезни // StatusPraesens. 2012. №2 [8]. С. 160–163.

необходимо, потому что разные формы сосуществования патогенов требуют своего терапевтического подхода.

Например, если при бактериальном вагинозе обнаружены в низком титре дрожжеподобные грибы и при этом симптоматика полностью укладывается в картину влагалищного дисбиоза (выделения с неприятным запахом и отсутствие зуда при должном смещении рН), специалист имеет право поставить диагноз исключительно бактериального вагиноза. Однако обольщаться не стоит: без противогрибкового компонента лечения существует риск манифестации на фоне закисления влагалищной среды.

В первую очередь приведём определения терминов.

Микст-инфекция — инфекционно-воспалительное заболевание, которое одновременно вызвано не одним, а несколькими видами микробов, которые совместно участвуют в едином патогенезе клинической картины вагинита (клинически проявляются оба инфекта). Причём речь не просто о суммарном воздействии различных видов патогенных и условнопатогенных микроорганизмов, а об их сложных взаимоотношениях, направленных на повышение вирулентности ирезистентности всех участников коалиции.

Коинфекции, напротив, сочетание минимум двух независимых инфектов, каждый из которых имеет свои собственные патогенетические механизмы и способен вызвать серьёзные клинические проявления заболевания. Как правило, в поле зрения врачей попадают пациентки в период манифестации одного из инфекционных процессов.

Такое подразделение важно с точки зрения назначаемой терапии: при микст-инфекции однозначно необходимо комбинированное лечение для элиминации обоих возбудителей, победить которых будет непросто.

Коинфекция обманчива: за клиническими признаками доминантного возбудителя второй может остаться в тени. Без этиотропного влияния и восстановления вагинальной микрофлоры он может проявить себя через несколько дней и даже неделю¹. Именно поэтому при поставленном диагнозе изолированного инфекционного процесса (например, бактериального вагиноза) всегда следует предполагать вероятность коинфекции, что, как оказалось, совсем не редкость.

Распространённость тех и других

Чёткого представления о распространённости в популяции сочетанных вагинальных инфекций нет. К сожалению, большинство даже самых современных учёных не разграничивают сочетанные инфекции и коинфекции¹, что и осложняет анализ статистических данных. Кроме того, на конечный результат может повлиять множество факторов: особенности группы обследуемых женщин (например, у пациенток сексуально-трансмиссионными болезнями инфицирование влагалища будет выше), спектр изучаемых возбудителей (нередко в исследования включают облигатных патогенов *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*).

Выяснение эпидемиологии смешанных инфекций затруднено неадекватностью диагностики. Например, до сих пор выявление гриба рода *Candida* бы-

вает основано лишь на данных микроскопии, хотя у трети пациенток с кандидозным вульвовагинитом этот метод бессилен, тогда как культуральный метод даёт положительные результаты. В противоположность сказанному важно упомянуть, что при недостаточном опыте микроскописта нередки и случаи гипердиагностики².

Анализ современных работ показывает, что коинфекцию (30% женщин с вагинальной нефизиологической микрофлорой²) обнаруживают гораздо чаще микст-вариантов. Например, Ч. Риверс (C.A. Rivers, 2011), сообщая об опыте клиники сексуально-трансмиссионных болезней, указывает на верификацию диагноза бактериального вагиноза у 72,3% пациенток, при этом избыток грибов рода *Candida* обнаруживали в трети случаев (коинфекция). На истинную микст-инфекцию с выраженной симптоматикой обоих патологических процессов пришлось менее 5%⁴. Од-

СЛИШКОМ ХОРОШО

Важно отметить, что привычная теория развития дисбиоза влагалища, основанная на резком снижении лактобацилл, правомочна не всегда. Описаны случаи, когда при доминирующей молочнокислой микрофлоре всё равно возникают симптомы вагинита. Призванная в норме поддерживать физиологический рН влагалища, вырабатывать перекись водорода и становиться естественным барьером, противостоящим адгезии грибов и бактерий-участников дисбиоза к вагинальному эпителию, лактофлора сама может выступать агрессором. Речь идёт о цитолитическом вагинозе³.

Вследствие повышения уровня глюкозы во влагалище (неконтролируемый сахарный диабет, эстрогенная насыщенность) лактобациллы, иногда в сочетании с другими бактериями, становится слишком много, в конечном итоге они повреждают эпителий влагалища вплоть до промежуточного слоя. Клинически это означает зуд, отёк вульвы, диспареунию. В репродуктивном возрасте симптомы усиливаются во время лютеиновой фазы менструального цикла (период максимального роста лактобактерий).

Подобные жалобы врач может ошибочно расценить как кандидозный вульвовагинит. На практике в группе женщин, получающих терапию грибковой инфекции, доля пациенток с цитолитическим вагинозом может достигать 5–7%. Различить два похожих состояния помогают рН-метрия (размножение лактофлоры сопровождается снижением водородного показателя до 3,5–4,0) и микроскопическое исследование влагалищного отделяемого. Нормальное количество лейкоцитов, преобладание лактоморфотипов и отсутствие мицелия гриба должны навести на мысль о цитолитическом вагинозе.

Лечение не менее парадоксально, чем само заболевание. При уверенности в диагнозе «цитолитический вагиноз» для уменьшения числа молочно-кислых бактерий необходимо защелачивание влагалищной среды. Авторы рекомендуют простой рецепт: каждые 3–4 дня в течение 2 нед выполнять спринцевания раствором бикарбоната натрия: 2 ст. ложки пищевой соды на 4 стакана тёплой воды³.



© iStock24 / Stock

[Диверсификация вагинитов имеет прикладной характер: гиподиагностика аэробного вагинита приводит к ошибкам в лечении пациенток, плохой эрадикации инфектов и чревата серьёзными последствиями.]

новременно сходные данные получил и Д. Собель. Из 200 случаев клинически очерченного бактериального вагиноза (по критериям Амселя) дополнительное обследование позволило обнаружить 13,5% пациенток с повышенным титром грибов рода *Candida* (коинфекция)¹. Случаев микст-инфекций (с яркими клиническими проявлениями обоих заболеваний одновременно) было только 10 (5%).

К сожалению, сочетание основных фигурантов бактериального вагиноза и *T. vaginalis* ещё более распространено. Исследование методом ПЦР выявило, что трихомонадной инфекции в 70% сопутствует *Gardnerella vaginalis*, а *Atopobium vaginæ* сопровождает этих простейших у 75% пациенток.

М. Джак и соавт. (M. Jahic et al., 2013), обследовав 100 пациенток с клиническими признаками вагинита,

у 30% выявили сочетание аэробного вагинита с прочими инфектами: с *C. albicans* — 43%, с *T. vaginalis* — 30%, БВ-ассоциированной микрофлорой — 26%⁵.

Однако и с истинными мононозологическими состояниями до настоящего времени ещё не всё ясно. Например, не так давно в практической медицине появилась новая нозологическая форма — **аэробный вагинит**.

Всё дальше в лес

В 2002 году Г. Дондерс представил научному сообществу данные о совершенно новом воспалительном заболевании влагалища, отличающемся от всех известных вагинитов собственными клиническими, бактериологическими и иммунологическими характеристиками. Это заболевание получило название «**аэробный вагинит**⁶».

Важно сделать акцент на том, что диверсификация вагинитов имеет не только научный, но и прикладной характер. Например, гиподиагностика аэробного вагинита приводит к ошибкам в лечении пациенток, плохой эрадикации инфектов, его вызывающих, и чревата серьёзными последствиями. Воспаление, переходя на органы малого таза, может стать причиной нарушения fertильности, хронических тазовых болей. Аэробный вагинит во время беременности опасен повышенным риском инфицирования плода и его преждевременным рождением⁷.

По определению Г. Дондеса, аэробный вагинит — состояние вагинальной микробиоты, при котором снижение количества лактобацилл сопровождают признаки воспаления ввиду преобладания аэробной микрофлоры кишечника (сапрофитной и патогенной). Наиболее частыми возбудителями аэробного вагинита становятся *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*⁸, а также *Streptococcus agalactiae* и даже *Staphylococcus aureus*.

Клинически заподозрить аэробный вагинит позволяют такие симптомы, как желтоватого цвета выделения из половых путей с неприятным (но не «рыбным») запахом, истончение и воспалительные изменения слизистой оболочки влагалища, диспареуния, чувство

жжения. Известно, что без адекватной терапии эти симптомы могут сохраняться месяцы и даже годы⁹.

Иммунологической особенностью аэробного вагинита можно считать более активный иммунный ответ хозяина по сравнению с дисбиотическим процессом. При сходном повышении интерлейкина-1 β аэробный вагинит отличается от бактериального вагиноза существенным ростом синтеза ИЛ-6 и ИЛ-8. Кроме того, доказано, что воспалительный процесс сопровождает сходная с бактериальным вагинозом сиалидазная активность¹⁰. Напомним, что сиалидаза — фактор патогенности бактерий. Этот фермент активен в отношении глобулярного гликопротеида слизистой оболочки влагалища.

При схожести патологических процессов диагностические критерии бактериального вагиноза не позволяют одновременно выявить аэробный вагинит. Диагноз необходимо устанавливать на основании данных микроскопического исследования **нативного (влажного) мазка** (табл. 1). По мнению Г. Дондерса, оценке подлежат пять критерий: доля лактобацилл (1), состав прочей микрофлоры (2), количество лейкоцитов (3), доля токсических лейкоцитов (показатель лизосомальной активности) (4), присутствие парабазальных эпителиоцитов (5).

Именно влажный мазок признан оптимальным источником информации для диагностики аэробного вагинита, причём для оценки необходимых показателей совсем не нужно быть врачом-лаборантом. В 2015 году, обучая студентов, Г. Дондерс доказал, что для освоения методики требуется **всего 10 ч практических занятий**¹¹. К большому сожалению, в нашей стране только единицы практикующих гинекологов владеют техникой микроскопии нативного мазка.

Лечение аэробного вагинита — дискутабельный вопрос, особенно в контексте беременности. По крайней мере, если речь идёт о профилактике внутриутробной инфекции и недоношивания, применение метронидазола не снижает частоты преждевременных родов даже при бактериальном вагинозе.

Неутешительные данные касаются использования амоксициллина, эритромицина, которые также не уменьшают вероятность инфекционных осложнений гестации⁹.

По мнению Г. Дондерса, учитывая воспаление и поражение парабазальных клеток, при аэробном вагините вне беременности необходимо комбинированное **местное** лечение: антибиотик (подавление инфекционного компонента), стероиды (противовоспалительная терапия) и/или эстрогены (при атрофии слизистой оболочки, когда в мазке более 10% эпителиальных клеток приходится на парабазальный тип)¹². Выбор лечения должен учитывать результаты микроскопического исследования.

[Исследование методом ПЦР выявило, что трихомональной инфекции в 70% сопутствует *Gardnerella vaginalis*, а *Atopobium vaginæ* сопровождает этих простейших у 75% пациенток.]

Преимущество принадлежит антибиотикам широкого спектра действия, которые способны противостоять грам-положительным и грамотрицательным представителям кишечной микрофлоры (например, канамицин). Важно, чтобы антибиотик не всасывался слизистой оболочкой влагалища. При обнаружении грибов антимикотик необходимо назначить незамедлительно. Если воспалительный процесс очень активен (десквмативный вагинит), для скорейшего улучшения состояния пациентки можно использовать антибиотики системно (зацищённый амоксициллин, моксифлоксацин⁸). Особенno это обосновано при инфицировании стрептококками группы В, золотистым стафилококком (в том числе и метициллинрезистентным)¹².

Таблица 1. Критерии диагностики аэробного вагинита

Баллы	Содержание лактобацилл (LGB)	Содержание лейкоцитов и эпителия (в поле зрения)	Доля токсических лейкоцитов	Сопутствующая флора	Доля парабазальных эпителиоцитов
0	LGB I — исключительно лактобациллы LGB IIa — полиморфная микрофлора с преобладанием лактобацилл	10 и менее	Нет	Незначительно или цитолиз	Нет или менее 1%
1	LGB IIb — полиморфная микрофлора с резким снижением доли лактобацилл	Более 10 лейкоцитов и 10 эпителиоцитов и менее	50% лейкоцитов и менее	Немного колиморфных бацилл	10% и менее
2	LGB III — отсутствие или минимальное количество лактобацилл на фоне роста прочих бактерий	Более 10 эпителиоцитов	Более 50% лейкоцитов	Кокки	Более 10%

Баллы по пяти критериям суммируются. Менее 3 баллов — признаков аэробного вагинита нет; 3–4 балла — лёгкий аэробный вагинит; 5–6 баллов — умеренный аэробный вагинит; более 6 баллов — тяжёлый аэробный вагинит (десквмативный вагинит).

ЗНАТЬ, ГДЕ ИСКАТЬ

Возвращаясь к теме смешанных вагинальных инфекций, следует задать важный вопрос — как можно повысить частоту и точность их диагностики? Клиническая картина в целом неспецифична и не позволяет делать заключение о природе патологических изменений, однако врачу важно обращать внимание на «мелочи».

Если типичную клинику бактериального вагиноза сопровождает зУО, то это повод подумать о микст-инфекции (для изолированного бактериального вагиноза зУО нехарактерен вовсе). Нельзя пренебречь и данными рН-метрии. Ситуация, когда на фоне картины кандидозного вульвовагинита кислотность влагалищного отделяемого выше 4,5, должна служить поводом для поиска других инфектов и для исключения аэробного вагинита. Дело в том, что воспаление, обусловленное грибами, не вызывает повышения водородного показателя, в то время как остальные инфекционные вагиниты, включая смешанные, ведут к защелачиванию влагалищной среды (при аэробном вагините — у 88% пациенток, бактериальном вагинозе — 83%, трихомонадном вагините — 92%)⁸. По данным Ч. Риверса (C.A. Rivers, 2011), в среднем значение рН при сочетании бактериального вагиноза и грибковой инфекции достигает 5,5.

При подозрении на ассоциацию вагинита и бактериального вагиноза точность диагностики можно повысить с помощью ПЦР, однако в клинической практике применение этого метода оправдано для выявления абсолютных патогенов; кроме того, его нельзя назвать дешёвым — особенно при попытке «проверить на все инфекции» (при этом на ожидание результатов уйдёт несколько дней). Более рациональным при подозрении на смешанные инфекции будет всё-таки микроскопическое исследование влажного мазка влагалищного отделяемого (при всей неготовности российской акушерско-гинекологической службы к такому нововведению).

[Ситуация, когда на фоне картины кандидозного вульвовагинита кислотность влагалищного отделяемого выше 4,5, должна служить поводом для поиска других инфектов, а также для исключения аэробного вагинита.]

В 2015 году российские учёные совместно с Г. Дондерсоном выполнили исследование по информативности и точности основных методов диагностики бактериального вагиноза¹³. Сравнение результатов трёх диагностических методик (критерии Ньюджента, микроскопия влажного мазка и ПЦР) показало сходные заключения в 73,5% образцов. Чувствительность и специфичность изучаемых методов соответствовали 75 и 97,1% для шкалы Ньюджента, 96,4 и 94,3% — для микроскопии влажного мазка и 92,8 и 85,7% — для ПЦР. Чрезвычайно важно, что наибольшую точность показал про-

стой, быстрый и недорогой диагностический метод — микроскопия. Правда, всё же нужно учитывать, что для адекватной оценки по критериям Ньюджента необходимы правильное приготовление мазка (с фиксацией, а не высушиванием на подоконнике) и качественная работа лаборатории. И с этим в нашей стране тоже есть некоторые сложности.

Лечение: возможны варианты?

Несмотря на отсутствие терапевтических схем, принцип лечения вагинальных микст-инфекций очевиден: обнаружить и устранить все этиологически значимые инфекты, а затем «закрепить» результат восстановлением нормального микробиоценоза влагалища. В случаях коинфекций задача сложнее. Не вызывает сомнения, что доминантный патоген (виновник клинических проявлений) требует терапии, тогда как тактика в отношении второго возбудителя неоднозначна. Она зависит от титра микробы (он должен превышать физиологические нормы), его чувствительности к лечебным средствам, применяемым в отношении доминантной микрофлоры (нет смысла добавлять лекарства, если оба возбудителя чувствительны к одному и тому же средству), и даже анамнеза (например, при выявлении аномальных количеств грибов врачу следует назначить антимикотики при наличии в анамнезе хронического кандидозного вульвовагинита или эпизодов кандидоза после применения антибиотиков).

Очевидно, что сочетание трихомонадной инфекции и бактериального вагиноза потребует назначения препарата из группы 5-нитроимидазолов. Наиболее распространённый представитель известен всем — метронидазол. Согласно федеральным клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей», опубликованным в 2013 году¹⁴, нитроимидазолы признаны единственной группой средств с доказанной эффективностью лечения трихомонадного вагинита. Причём для элиминации трихомонад целесообразным названо именно системное применение метронидазола или тинидазола (ввиду риска цервицита). Для лечения бактериального вагиноза рекомендованы интравагинальные средства: метронидазол-гель 0,75% (курс 5 дней) и клиндамицин-крем 2% (курс 7 дней). Тинидазол входит в альтернативную схему терапии.

Казалось бы, сочетание трихомонадной инфекции и БВ-ассоциированной микрофлоры столь типично, что, возможно, бактериальный вагиноз и не стоило бы лечить отдельно, тем более что устранение трихомонад автоматически «подправит» влагалищный микробиоценоз. Однако чётких данных о действенности системной терапии при смешанной инфекции и частоте рецидивов нет¹⁵.

Участие в микст-инфекции грибов потребует дополнительного применения антимикотиков. Форма применения может варьировать. Для системной терапии рекомендованы:

- флюконазол 150 мг однократно;
- итраконазол 200 мг внутрь 1 раз в сутки 3 дня.

Местно целесообразно использовать следующие препараты.

- Полиеновые антимикотики (натамицин 6 дней, нистатин 10–14 дней).



© Rui Gao / Shutterstock.com

- Препараты азолового ряда (бутоконазол однократно, изоконазол однократно, итраконазол 10 дней, кетоконазол 5 дней, клотrimазол 1–14 дней, миконазол 7–14 дней, сертаконазол 1–7 дней, эконазол 7 дней, фентиконазол 1–3 дня).
- Средства на основе пиридина (циклопирокс 3–14 дней).

Полное купирование симптомов, как правило, наступает на 2–3-и сутки, а эрадикация возбудителей — через 7–14 дней¹⁴. При выраженных клинических проявлениях острого воспаления целесообразно местное использование глюкокортикоидов. Разумеется, лечение смешанных вагинитов любой этиологии можно считать завершённым только после стойкого восстановления микробиоценоза влагалища.

Если при клинически активном бактериальном вагинозе результаты лабораторных исследований свидетельствуют в пользу неактивной грибковой инфекции в низком титре, о необходимости антимикотической терапии, как уже было сказано, следует задуматься только при ряде дополнительных факторов (хронический кандидозный вульвовагинит, эпизоды вульвовагинального кандидоза после приёма антибиотиков)¹⁶.

МНОГО МИКРОБОВ — ОДИН ПРЕПАРАТ

Полимицрность, основная черта сочетанных инфекций, вносит свои коррективы в набор лекарственных средств, которые врач обязан применить, чтобы добиться выздоровления и снизить вероятность рецидивов. Поскольку лечение вагинальных заболеваний осуществляют препаратами локальными, одновременно использовать несколько лекарств проблематично. Эта особенность может снизить комплаентность и свести на нет все терапевтические усилия.

Очевидна необходимость комбинированного препарата, который проявлял бы активность в отношении широкого спектра микробов, обладал бы антимикотическим и противопротозойным действием, быстро снимал бы выраженную клиническую проявления.

В ряду средств, предлагаемых уже упомянутыми федеральными клиническими рекомендациями, для лечения вагинитов смешанной этиологии¹⁴ указан комбинированный препарат для местного применения «Тержинан» (возможно применение со II триместра беременности).

В его состав входят следующие вещества.

- Тернидазол (средство из группы нитроимидазолов) рекомендован для устранения трихомонад, эффективен против аэробных бактерий.
- Неомицина сульфат (антибиотик из группы аминогликозидов) активен в отношении грамотрицательных (кишечная палочка, протей) и грамположительных (стафилококки, пневмококки) бактерий.
- Нистатин (полиеновый антимикотик) оказывает действие на грибы рода *Candida*, *Aspergillus*.
- Преднизолон (синтетический глюкокортикоид) для купирования симптомов острого воспаления.

ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ за 15 лет

Российские акушеры-гинекологи активно используют препарат «Тержинан» уже 15 лет. В условиях растущей антибиотикорезистентности актуальна научная работа проф. Т.Ю. Пестриковой, в которой автор сравнивает эффективность этого лекарственного средства в начале эпохи его применения и в наши дни.



© Natasha Breen / Shutterstock.com

[При смешанных вагинальных инфекциях необходим один препарат, активный в отношении широкого спектра микробов, обладающий антимикотическим и противопротозойным действием и быстро снимающий клинические проявления.]

Исследование состояло из двух этапов: ретроспективного, в котором на основании информации из 50 амбулаторных карт была проанализирована эффективность лечения лекарственным средством «Тержинан» неспецифического вагинита в 1999 году, и современного, которое позволило отследить «работу» того же комбинированного препарата в 2013 году на примере 50 пациенток с аналогичным заболеванием.

Участницы исследования были схожи по социальным, антропометрическим, анамнестическим показателям, особенностям перенесённых экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. Гинекологическое обследование было выполнено по стандартной методике: осмотр, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища, обследование для выявления инфекций, передаваемых половых путём.

Выделения желтоватого цвета без запаха были самой распространённой жалобой в обеих группах (80% всех пациенток). Чувство дискомфорта во влагалище отмечали 30% женщин из ретроспективной группы и 14% пациенток, принявших участие в исследовании 2013 года. При гинекологическом осмотре обильные выделения из влагалища были подтверждены у 62% первой группы и 70% — второй.

Методом ПЦР был выполнен поиск *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*; ни один возбудитель не был обнаружен. Бактериологическое исследование выявило представителей вагинальной нормофлоры только у 56 (первая группа) и 60% (вторая группа) участниц исследования. У 26% пациенток в 2013 году доминирующей микрофлорой была кишечная палочка, что в 6,5 раза превышало аналогичный показатель 15-летней давности (4%). Такие изменения можно расценить как увеличение в наше время частоты аэробных вагинитов.

Как и 15 лет назад, «Тержинан» обеспечил быстрый лечебный эффект у большинства женщин. Уже на 2-е сутки 74% пациенток из проспективного исследования не предъявляли жалобы. По данным амбулаторных карт, в 1999 году тот же эффект был достигнут у 66% женщин.

После завершения курса терапии лейкорея сохранялась у 8% пациенток. Контрольное бактериологическое исследование подтвердило элиминацию возбудителей неспецифического вагинита у 94% женщин ретроспективной группы и 98% участниц проспективного исследования.



Аэробные вагиниты и смешанные инфекции диагностируют неоправданно редко. Столь же редко проводили бы и комбинированное лечение этих заболеваний, если бы не хорошо известные комплексные препараты для местного применения.

К сожалению, сочетанные вагинальные инфекции — пока малоизученная глава современной инфектологии. Почему-то научный мир почти полностью игнорирует эту важнейшую клиническую проблему, оставляя практикующего врача один на один с причудливыми сочетаниями инфектов. SP

Библиографию см. на с. 124–126.

Реклама

ТЕРЖИНАН

10: Tergynan

6 таблетки для местного применения

**Быстрый старт
Отличный результат**

Разрешен к применению со второго триместра беременности

000 «Русфин»
Москва, Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ
E-mail: info@rusfin.com, тел./факс: + 7 495 258 20 06

BOUCHARA RECORDATI

StatusPraesens



Contra versiOn

Для библиографических ссылок

• Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Менопауза как механизм женского старения. Фитоэстрогены — разведка боем // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №2 (25). — С. 51–58.

ШКОЛА ИЗЫСКАННОГО СТАРЕНИЯ

Менопауза как механизм женского старения.

Фитоэстрогены — разведка боем



Авторы: Виктор Евсеевич Радзинский,
засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф.,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом
перинатологии РУДН; Татьяна Анатольевна
Добрецова, StatusPraesens (Москва)

Эпоха глобального старения населения наступает. Если в 1990 году во всём мире женщин в возрасте 50 лет и старше было 476 млн, то уже в 2013 году их стало около 800 млн, а через 15 лет этот показатель увеличится почти в полтора раза (1200 млн)¹. По прогнозам экспертов, к 2030 году **каждый восьмой**, а к 2050 году уже **каждый пятый** человек на Земле будет старше 65 лет².

Ослабленное здоровье женщин в пре- и постменопаузальный период уже сейчас представляет большую проблему общественного здравоохранения, серьёзно нарушая трудоспособность значимой части населения. И эта проблема в нашей стране в ближайшие годы скорее всего только усугубится в связи с увеличением пенсионного возраста. Однако уже сейчас именно женщины старших поколений обеспечивают «инфраструктуру материнства» для своих дочерей и снох, готовых продолжать деторождение и даже строить карьеру, оставив детей на попечение «бабушкам».

Старение населения во всём мире признано одной из **глобальных проблем человечества**, в связи с чем ещё в 2002 году ВОЗ предложила концепцию «здравой жизни» с целью повысить качество самой жизни не только молодого, но и пожилого поколения. По заявлению экспертов ВОЗ, «...здравое старение должно стать глобальным приоритетом»³. Как выразился в публикации 2015 года Холмс Сузман (H.D.R. Suzman), «...человечеству нужно научиться **стареть изысканно**»⁴.

Сохранить здоровье женщин, вступивших в постменопаузу, — большая социальная и профессиональная ответственность акушеров-гинекологов, которым сегодня приходится руководствоваться **новой парадигмой**: наступление у женщины постменопаузы **само по себе** следует расценивать как **прямое показание** для медикаментозной терапии.

Наши знания о старении человека ещё весьма ограничены, поскольку этот сложный биологический процесс находится под влиянием многих факторов, лишь частично имеющих отношение к генетической детерминированности. И многие из этих факторов можно условно отнести к категории модифицируемых.

Например, различие средней продолжительности жизни в разных регионах, как полагают, обусловлено не только влиянием генов, но и условиями окружающей среды, в том числе особенностями пищевого рациона. **Неправильное питание** относят к одним из наиболее опасных факторов, ускоряющих процессы старения. Ещё один важный аспект ускоренного старения — накопленный груз болезней: большинство людей на самом деле умирают от **возрастных заболеваний** (последствия нелеченого атеросклероза, невываленных онкологических проблем, непрофилактированной болезни Альцгеймера и т.д.), нежели от старения как такового.

Успешное старение

Благодаря успехам в области геронтопсихологии в научном сообществе произошла **смена парадигм** — меняется целеполагание: от болезненного старения (*«Senectus ipsa est morbus»* — «Старость сама по себе болезнь», лат.) к старению успешному (в отечественной литературе — счастливому)⁵. В качестве синонимов в научной литературе используют такие определения, как «активное», «компетентное», «продуктивное», «**здравое**», «позитивное», «жизненное».

Зарубежные учёные под успешным старением понимают несколько составляющих⁶:

1. Низкая вероятность заболеваний и инвалидизации.
2. Высокий уровень познавательной и физической активности.
3. Деятельное участие в жизни общества.

Безусловно, первый пункт — важный шаг на пути к реализации остальных составляющих. Что сможет сделать слабый здоровьем человек? Вряд ли он будет радоваться жизни и проявлять социальную активность. Именно поэтому ключевую роль в **поддержании** здоровья играют практикующие врачи. Что же касается женского благополучия, то здесь — большое поле для деятельности акушера-гинеколога, поскольку

постменопауза сама по себе — прямое показание для врачебного вмешательства. Увеличение продолжительности жизни, начавшееся с конца прошлого столетия, стало причиной того, что современная женщина **треть отпущенного ей века** проводит в состоянии постменопаузы: в переходном и старческом возрасте.

Менопауза — неизбежный компонент не только старения женского организма, но и, по сути, один из **механизмов** женского увядания. Вполне естественный процесс угасания функций яичников с развитием дефицита эстрогенов обрачивается для каждой женщины огромными рисками осложнений — тех самых условно предотвратимых заболеваний, от которых в конце концов она и погибает.

[Естественный процесс угасания функций яичников с развитием дефицита эстрогенов обрачивается для каждой женщины огромными рисками осложнений — тех самых условно предотвратимых заболеваний, от которых в конце концов она и погибает.]

Расплата за анаэробный метаболизм

Первое документальное свидетельство 1532 года об исследовании проблем старения принадлежит персидскому врачу Мухаммаду ибн Юсуфу аль-Харави (*Muhammad ibn Yusuf al-Harawi*)⁷. Прошло почти 6 веков со дня написания его книги *«Ainul Hayat»*, а механизмы и причины старения до сих пор не ясны. Существует несколько гипотез, объясняющих этапы увядания организма. Одна из них — **теория свободных радикалов** — была предложена в середине прошлого века американским учёным Дэвидом Харманом (D. Harman)⁸. По его мнению, старение человеческого тела — цена, которую люди платят за анаэробный метаболизм.

В клетках образование энергетически богатых АТФ происходит в митохондриях, где кислород с высвобождением энергии превращается в воду посредством нескольких биохимических процессов с попутным выделением **высокореактивных молекул кислорода**. Обычно активные формы кислорода так и остаются внутри митохондрий, однако некоторые из них могут проникать в цитоплазму клетки. В результате повреждаются жизненно важные биомолекулы (липиды, белки, ДНК)⁹.

Поскольку митохондрии участвуют в утилизации активного кислорода, их количество также имеет первостепенное значение. С возрастом деление клеток снижается, что приводит к сокращению количества митохондрий. Сторонники **митохондриальной гипотезы** старения утверждают: именно от дыхательной ёмкости митохондрий зависит продолжительность жизни человека¹⁰, поэтому недостаток этих незаменимых органелл приводит к биологической смерти индивидуума.

Учитывая, что некоторые растения обладают способностью нейтрализовать свободные радикалы (антиоксидантная активность), ряд авторов предлагают **фитонутриенты** как один из способов борьбы со старостью^{11,12}.

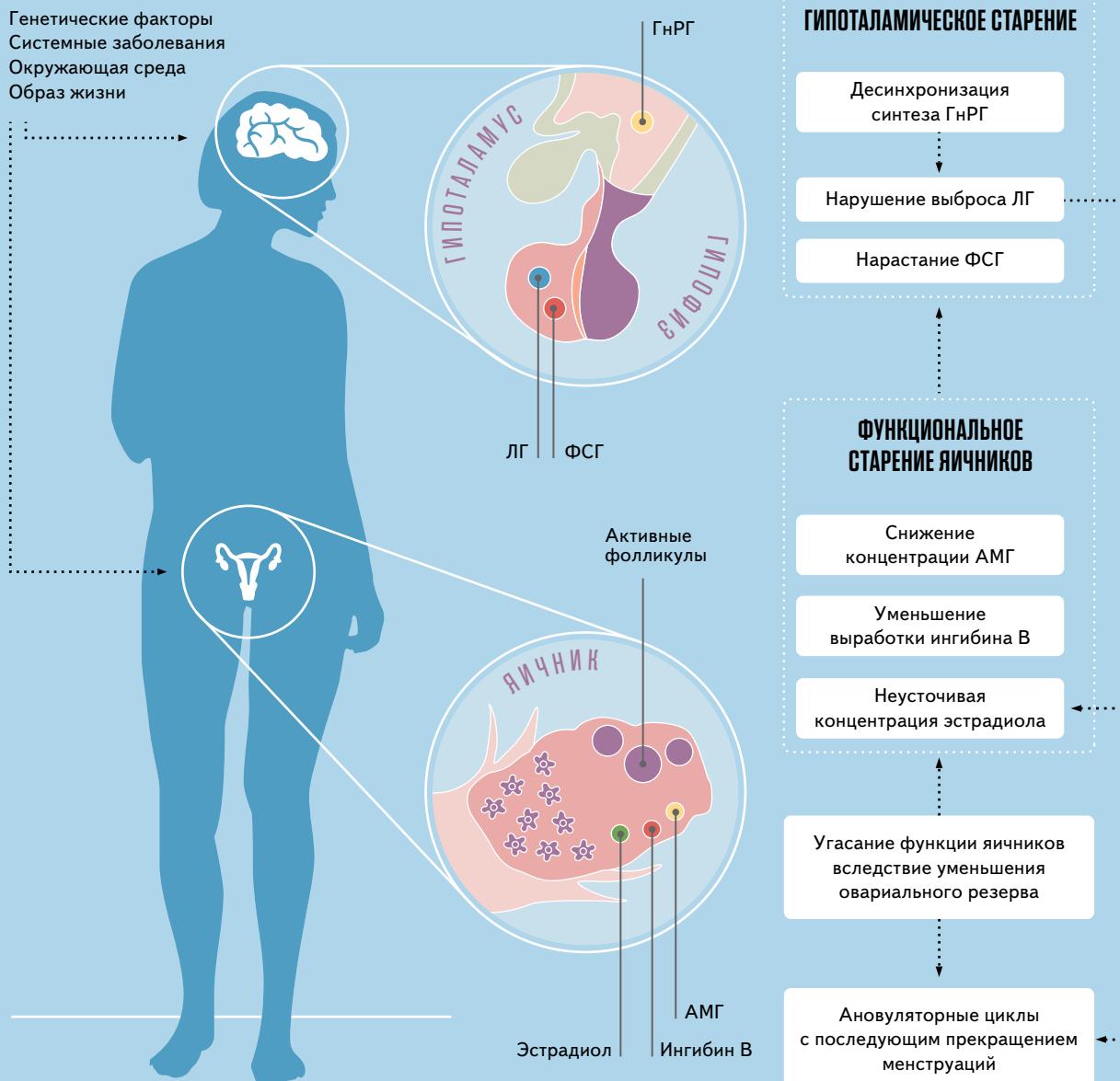
Постменопауз:

ПРИЧИНЫ И СИМПТОМЫ

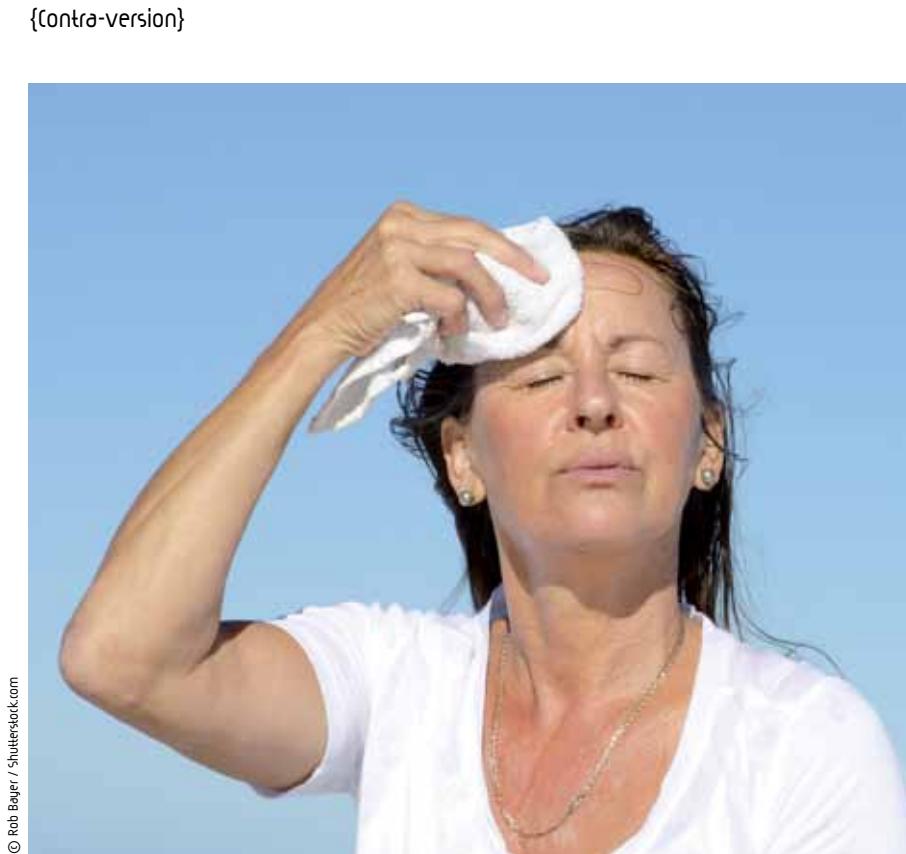
Постменопаузу определяют как период в репродуктивном старении женщин после менопаузы (последнего менструального цикла) вследствие **угасания** активности яичников. Прекращение менструаций может быть спонтанным (естественная менопауза) либо ятrogenным (вторичная менопауза) процессом. Последний формируется после удаления обоих яичников и иногда при гистерэктомии даже при сохранении яичников (хирургическая менопауза), а также в результате химио- или лучевой терапии.

Менопауза обычно наступает у женщин в возрасте 48–52 лет (в среднем 48,8). К таким выводам пришли авторы **метаанализа**, объединившего результаты наблюдений в 35 странах мира. Возраст наступления менопаузы зависит от географического расположения страны: к примеру, он ниже в Африке, Латинской Америке и ближневосточных странах (47,2–48,4 года) и выше в Европе и Австралии (50,5–51,2 года)⁶. Причины таких региональных различий остаются не вполне ясными, однако более ранние исследования показали относительный **рост менопаузального воз-**

МЕНОПАУЗА: ПОЧЕМУ ОСТАНАВЛИВАЕТСЯ РАБОТА ЯИЧНИКОВ?



Старение гипоталамуса (возраст, связанный с генетическими факторами, образ жизни, системные заболевания, неблагоприятная экология) → десинхронизация синтеза ГнРГ → нарушение выброса ЛГ гипофизом + старение яичников → ухудшение созревания фолликулов → снижение выработки яичниковых гормонов (ингибитина В, АМГ, эстрadiола) + прекращение овуляции → повышенная концентрация ФСГ + нарушения менструального цикла.



© Rob Bayer / Shutterstock.com

растя у женщин развитых стран в течение XX века^{13,14}. Тем не менее, когда бы ни наступила постменопауза у женщин, её течение сопровождается крайне негативными симптомами, объединёнными общим термином — **менопаузальный синдром**.

Функциональная «продолжительность жизни» яичников определяется сложным и до конца не понятым комплексом генетических, гормональных и экологических факторов (см. инфографику).

Когда овариальный резерв яичников исчерпан — наступает постменопауза.

Её начало сопровождается «предвестниками» — клиническими проявлениями, представляющими собой результат нарушенных взаимодействий между всеми звеньями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Приливы. В числе самых распространённых и наиболее тяжёлых для женщины симптомов (табл. 1) следует выделить вазомоторные пароксизмы, иначе именуемые **приливами**. По сути, это кратковременный (1–5 мин) эпизод вазодилатации в области лица и шеи с обильным потоотделением. Доказано, что женщины, испытывающие

приливы, имеют **узкую зону температурного равновесия**. Снижение концентрации эстрогенов и ингибина В совместно с повышением ФСГ нарушает терморегуляцию на уровне нейротрансмиттеров головного мозга, что и приводит к периферической сосудистой реактивности (вазодилатация, потливость и озноб)¹⁵.

Приливы, как правило, наступают в конце пери- и в первые годы постменопаузы. Однако есть данные, что некоторые женщины испытывают вазомоторные симптомы в течение многих лет даже после окончания менопаузы¹⁶.

Иногда приливы начинаются уже в конце репродуктивного периода^{17,18} или появляются через несколько лет после наступления менопаузы¹⁸.

Условия возникновения и интенсивность менопаузального синдрома широко **варьируют** и зависят как от генетических и экологических факторов, так и от расовой принадлежности, образа жизни и антропометрических данных^{19,20}.

Нарушение сна. Второй после приливов по распространённости симптом — нарушение сна, проявляющееся в виде частых пробуждений по ночам^{21,22}. Кроме того, для менопаузального синдрома характерно неустойчивое настроение, которое чаще возникает у женщин со склонностью к депрессивным или тревожным состояниям²³.

Урогенитальная атрофия. В период постменопаузы вследствие постепенного снижения выработки эстрогенов ткани органов (влагалища, вульвы, мочевого пузыря, уретры), чувствительные к этому гормону, подвергаются **атрофической трансформации**. В числе симптомов урогенитальной атрофии отмечают сухость влагалища, диспареунию, а также зуд, жжение и дискомфорт в вульвовагинальной области.

Одновременно возникают сложности с вагинальной микроэкологией. Лактобациллы, обеспечивающие нормальный биоценоз влагалища, естественным путём **элиминируются** из вагинальной ниши, поскольку уменьшается количество гликогена, вырабатываемого эпителиальными клетками слизистой оболочки влагалища под воздействием эстрогена. Это способствует развитию вагинальных дисбиозов²⁴. В отличие от приливов и нарушения сна, которые с течением времени могут нивелиро-

Таблица 1. Проявления менопаузального синдрома по возрасту наступления и продолжительности

Симптом	Типичный возраст возникновения, лет	Средняя продолжительность, лет
Приливы	47	6–10
Нарушения сна	40–50	Переменные данные
Переменчивое настроение	49	2–4
Сухость влагалища	49	Сохраняется в постменопаузе при отсутствии лечения

ваться, симптомы урогенитальной атрофии сохраняются на протяжении всей жизни в постменопаузе и могут серьёзно влиять на сексуальное здоровье и качество жизни пациентки в целом²⁵.

Остеопороз. Кость как динамическая ткань подвержена непрерывному **реконструированию** на протяжении всей жизни человека. Этот процесс начинается с резорбции кости — разрушения костной ткани многоядерными гигантскими клетками (остеокластами). Впоследствии освободившееся пространство заполняется остеоидом — костной тканью на стадии формирования, предшествующей минерализации её межклеточного вещества.

В метаболизме костной ткани участвуют эстрогены, поэтому снижение их концентрации в период менопаузы приводит к чрезмерной костной резорбции. Таким образом, недостаточная функция яичников приводит к **избыточному разрушению костной ткани** при сниженном темпе образования остеоидов, что чревато остеопорозом и различными переломами при минимальной скелетной нагрузке^{26,27}.

Сердечно-сосудистые заболевания. Эстрогены представляют собой вазоактивные гормоны, оказывающие благотворное влияние как на метаболические, так и на иммунные процессы; кроме того, они способствуют сосудистому **реконструированию** и эластичности²⁸. Дефицит эстрогенов в период постменопаузы активирует ренин-ангиотензиновую систему, что способствует выбросу **сосудосуживающего** пептида эндотелина. Окислительный стресс под воздействием эндотелина и ангиотензина-2 дополнительно стимулирует атеросклеротические процессы²⁹. Таким образом, вскоре после начала менопаузы практически у всех женщин повышается **артериальное давление**³⁰.

Клинические последствия нарастающего атеросклероза в виде ишемической болезни сердца, как правило, **без профилактической поддержки** эстрогенов развиваются стремительно³¹. Риск инсульта удваивается в течение первого 10-летия после менопаузы и в конечном счёте превышает число аналогичных случаев в пожилом возрасте у мужчин³². При этом прогноз сосудистых катастроф у женщин более драматичный³². В целом ранняя менопауза и первичная яичниковая недостаточность коррелируют с повышенным риском ИБС, инсульта и смертности^{33,34}.

Несмотря на то что патофизиологическая роль эстрогенного дефицита в развитии указанных системных изменений неоднозначна, результаты многочисленных научных исследований позволили сформулировать **концепцию о менопаузальной гормональной терапии** (МГТ) и стимулировали создание широкого арсенала гормональных препаратов для профилактики и лечения менопаузального синдрома. Средства МГТ позволяют восполнить дефицит эстрогенов (гестагенное «прикрытие» препаратов МГТ призвано нивелировать пролиферативные риски), тем самым вмешиваясь в **основу основ старения** женского организма. К сожалению, ряд клинических ситуаций выступают в качестве противопоказаний и ограничивают возможности использования МГТ (см. плашку). Кроме того, не стоит сбрасывать со счетов и чрезвычайно распространённую в нашей стране гормонофобию — женщины зачастую отказываются от врачебных назначений по личным мотивам.

В подобных случаях, совсем нередких, необходимо руководствоваться уже трижды процитированной максимой: постменопауза — сама по себе показание для врачебного вмешательства. Одной из наиболее удачных альтернативных МГТ-стратегий следует признать использование препаратов растительного происхождения с содержанием **фитоэстрогенов**.

ФИТОЭСТРОГЕНЫ: ПРИНЦИП ОТМЫЧКИ

Несмотря на то что многие современные лекарственные средства в своё время были созданы на основе растительных веществ, терапия «натуральными» препаратами посвящено совсем немного исследований. А между тем фитопрепараты могли бы стать действенной альтернативой традиционным методам лечения, особенно при наличии **противопоказаний** или **нежелании** пациенток принимать «химические» лекарственные средства. Не последнее место в числе активных веществ растительного происхождения занимают **фитоэстрогены**.

Классический пример гормоноподобного влияния фитоэстрогенов — «клеверная болезнь» овец и других пастищных животных. Впервые эту болезнь описали в середине прошлого столетия австралийские фермеры. Они заметили, что у овец,

МГТ: РИСКИ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Преимущества менопаузальной гормональной терапии (МГТ) перед её отсутствием неоспоримы³⁵. И всё же, несмотря на доказанную выгоду, гормонофобия — реальность современного общества. При этом не только пациентки, но и сами врачи добровольно отказываются от МГТ как в России, так и за рубежом³⁶. Не вдаваясь в причины столь категоричного отношения к гормональным препаратам, стоит признать следующий факт. Как и любое другое лечение, МГТ имеет ряд **противопоказаний**³⁷:

- кровянистые выделения неясного генеза;
- рак молочной железы и эндометрия;
- острый гепатит;
- острый тромбоз глубоких вен;
- острая тромбоэмболия;
- аллергия к ингредиентам МГТ;
- кожная порfirия.

Следует отдельно выделить **противопоказания к некоторым половым гормонам**:

- 1) эстрогены: рак молочной железы, рак эндометрия (в анамнезе), тяжёлая дисфункция печени, порfirия;
- 2) гестагены: менингома.

Относительные противопоказания для МГТ:

- миома матки, эндометриоз;
- мигрень;
- венозный тромбоз и эмболия (в том числе в анамнезе);
- семейная гипертриглицеридемия;
- желчекаменная болезнь;
- эпилепсия;
- рак яичников (в том числе в анамнезе).

Красный клевер и климактерий: российское исследование

Несмотря на актуальность терапии фитоэстрогенами, в отечественной медицине катастрофически мало качественных крупных исследований по оценке их **эффективности и безопасности** при продолжительном приёме. Одна из последних работ, заслуживающих практического интереса, была проведена группой российских исследователей в 2013 году на базе НЦ АГиП им. В.И. Кулакова (Москва)³⁸.

Всего в исследовании приняли участие **70 пациенток** с менопаузальными симптомами средней тяжести в возрасте от 45 до 60 лет с противопоказаниями к МГТ либо отказавшиеся от приёма гормональных препаратов. Средний возраст женщин на момент исследования составил $51,3 \pm 5,8$ года, а продолжительность постменопаузы — $3,02 \pm 1,4$ года. Критериями исключения выступили следующие.

- Эстрогензависимые опухоли.
- Приём препаратов МГТ как минимум в течение 3 мес до исследования.
- Заболевания ЖКТ и гепатобилиарного комплекса тяжёлой степени.
- Нарушения ЦНС, психические заболевания, ограничивающие правильность соблюдения схемы лечения.
- Аллергическая непереносимость исследуемого препарата.
- Заболевания щитовидной железы.

Все пациентки методом случайного отбора были разделены на две группы. В первой группе ($n=35$) женщины принимали **экстракт красного клевера** в составе препарата «Феминал» по 40 мг ежедневно в течение 1 года, пациентки второй ($n=35$) — плацебо на протяжении 3 мес.

Оценку тяжести менопаузального синдрома проводили с помощью **модифицированного менопаузального индекса** (МИ; табл. 2). У всех женщин в качестве контрольного ис-

следования измеряли концентрацию эстрадиола, ЛГ, ФСГ и пролактина, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов. Кроме того, для исключения пролиферативного действия фитоэстрогенов оценивали толщину эндометрия по данным результатов УЗИ и пайпель-биопсии.

Результаты исследования

В ходе работы было установлено снижение частоты и выраженности менопаузальных симптомов у пациенток, принимавших экстракт красного клевера, по сравнению с таковыми у женщин из группы плацебо (табл. 3). Динамика МИ при терапии фитоэстрогенами показала **достоверное снижение значений**, тогда как у пациенток с плацебо эти показатели повысились, что было расценено как отрицательная динамика менопаузального синдрома.

К 6-му месяцу лечения эффективность терапии фитоэстрогенами, судя по МИ, снизилась до первоначального значения у **76%** обследуемых и только у **24%** — в течение 1 года. По мнению авторов исследования, это свидетельствует о том, что максимальный эффект экстракта красного клевера продолжается в течение 6 мес и сохраняется до 12 мес лишь у 24% женщин.

При сравнении МИ у пациенток, принимавших фитоэстрогены, с группой плацебо была обнаружена статистически значимая разница уже через 3 мес терапии (см. табл. 3): $34,85 \pm 6,77$ и $42,92 \pm 6,3$ ($p < 0,01$) соответственно. В большей степени препарат оказал влияние на **нейровегетативные симптомы**, проявления которых у пациенток, принимавших растительный экстракт, в течение 6 мес терапии значительно уменьшились по сравнению с таковыми в группе плацебо.

Таблица 2. Оценка степени тяжести климактерического синдрома [баллы]

Показатель	Слабая степень	Умеренная степень	Тяжёлая степень
Симптомы:			
• нейровегетативные	Более 10–20	21–30	Более 30
• эндокринно-метаболические	1–7	8–14	Более 14
• психоэмоциональные	1–7	8–14	Более 14
Модифицированный менопаузальный индекс	12–34	35–58	Более 58

Таблица 3. Сравнительная оценка динамики модифицированного менопаузального индекса

Фитоэстрогены						Плацебо	
До лечения (n=35)	Через 3 мес лечения (n=35)	До лечения (n=29)	Через 6 мес лечения (n=29)	До лече- ния (n=29)	Через 12 мес лечения (n=29)	До лечения (n=28)	Через 3 мес терапии (n=28)
$40,42 \pm 5,52$	$34,85 \pm 6,77$	$40,03 \pm 4,97$	$34,89 \pm 6,07$	$40,03 \pm 4,97$	$39,06 \pm 6,55$	$39,17 \pm 2,8$	$42,92 \pm 6,3$
$p=0,0001$		$p=0,0001$		$p=0,26$		$p=0,64$	

Положительный эффект терапии фитоэстрогенами был достигнут и в отношении классических эстроген-дефицитных проявлений (**вазомоторных симптомов**) к 6-му месяцу от начала приёма экстракта красного клевера. В меньшей степени препарат повлиял на повышенную утомляемость, снижение памяти и либидо, которые традиционно принято относить к андроген зависимым эффектам.

Результаты гормональных исследований не показали значимых изменений концентрации гонадотропинов и эстрадиола на фоне приёма фитоэстрогенов по сравнению с таковыми в группе плацебо. По мнению авторов работы, патогенетическая основа эффективности лечения экстрактом красного клевера у женщин с менопаузальным синдромом, по всей видимости, заключена в изменении количества **серотонина** в крови. Его концентрация в первые 3 мес терапии фитоэстрогенами была высокой, тогда как к 12-му месяцу лечения была обнаружена тенденция к снижению се-

ротонина, что совпало с клиническими проявлениями у 76% женщин.

Особый интерес представляло изучение влияния экстракта красного клевера на соотношение **липидов** в плазме крови: к 12-му месяцу терапии достоверно снизилось количество триглицеридов ($p=0,03$), что подтверждает положительное влияние фитоэстрогенов на обмен липидов. При этом остальные биохимические показатели не изменились.

При анализе данных УЗИ в течение 1 года приёма экстракта красного клевера выявлено значимое снижение **М-ЭХД** через 12 мес от начала терапии. На фоне приёма плацебо достоверного изменения толщины эндометрия обнаружено не было. С учётом данных патоморфологического исследования отрицательного влияния экстракта красного клевера на эндометрий не было зарегистрировано.

Всем пациенткам проводили **Маммографическое исследование** для определения плотности ткани молочной железы. В результате 1 года

наблюдения этот показатель у пациенток, принимавших фитоэстрогены, в большинстве случаев не изменялся.

Таким образом, препарат с экстрактом красного клевера доказал свою **эффективность** в лечении менопаузального синдрома средней степени тяжести.

Максимальная действенность была отмечена к 3-му месяцу приёма препарата и сохранялась до 6 мес терапии у 76% больных ($p<0,01$). Тем не менее у тех же 76% пациенток эффективность лечения снижалась через 12 мес терапии экстрактом красного клевера, что требовало увеличения дозы препарата либо его замены.

Анализируя полученные результаты, авторы исследования предположили, что эффекты экстракта красного клевера, вероятно, реализуются через центральные серотонин- и дофаминергические пути с отсутствием воздействия на концентрацию гонадотропинов; также в работе была отмечена слабо выраженная эстрогенная активность препарата.

[Положительный эффект терапии фитоэстрогенами был достигнут в отношении эстрогендефицитных проявлений к 6-му месяцу от начала приёма препарата. В меньшей степени препарат повлиял на повышенную утомляемость, снижение памяти и либидо, которые относят к андроген зависимым эффектам.]



питающихся преимущественно клевером вида *Trifolium subterraneum*, часто возникают бесплодие. Причина — воздействие фитоэстрогенов на секрецию пролактина, что нарушает полноценную работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Сегодня известно несколько классов веществ, которые, не будучи стероидными гормонами, могут действовать как **слабые эстрогены и антиэстрогены**. Это прежде всего изофлавоны, куместаны и лигнаны. К фитоэстрогенам относят также и микоэстрогены, продуцируемые грибами — паразитами растений. Все эти вещества имеют одну характерную особенность — они похожи по своей структуре на **17 β -эстрадиол**.

[Потеря эстрогенов вследствие снижения функции яичников оказывает влияние на соматическое и психическое здоровье женщин, её самооценку и способность получать от жизни удовольствие.]

Гормоны действуют на органы посредством связывания с рецепторами на поверхности клеток. Чтобы рецептор стал активным, молекула должна иметь вполне определённое строение. Иными словами, рецептор и сигнальная молекула подходят друг другу, **как ключ к замку**. Однако к замку иногда удаётся подобрать «отмычку» — и рецептор может быть активирован совершенно посторонней молекулой, по своей структуре похожей на гормон, но не идентичной. В роли таких «отмычек», не полностью, но всё же подходящих к замку-рецептору, как раз и выступают фитоэстрогены.

По **глубине** воздействия на рецепторы эндогенные женские стероиды и фитоэстрогены заметно различаются. Первые действуют на рецептор сильно и уверенно, вторые — слабо и нерешительно. Важно, что при дефиците собственных эстрогенов фитоэстрогены будут аккуратно, но всё же активировать рецепторы. При избытке в крови эндогенных гормонов фитоэстрогены могут конкурировать с ними за рецептор (в некотором роде «путаясь под ногами»). Это позволяет **предположить**, что фитоэстрогены **могут** оказывать балансирующее действие, проявляя свои эффекты как при гипо-, так и при гиперэстрогенизме.

Безусловно **контраресорционными** остаются вопросы степени подобия их эффек-

мых для избыточной клеточной пролиферации. Исследование показало, что фитоэстрогены подавляют активность ферментов, участвующих в метаболизме **эстрогенов**, модулируя транскрипцию генов-мишней в молочной железе.



Процесс старения, безусловно, есть биологическая реальность, которая имеет свою собственную динамику, в значительной степени находящуюся **за пределами** человеческого контроля. Однако уже сегодня наука дала в руки врачей действенные стратегии, которые могут не только отодвинуть процесс старения, но и сделать естественное увядание человеческого организма более комфортным.

Сегодня в Европе средняя продолжительность жизни женщин составляет 83 года (в Испании — 85 лет)⁴¹, а «бабушка всей Европы», Её Величество королева Великобритании Елизавета II в апреле 2015 года отпраздновала своё 89-летие. Если вспомнить среднюю продолжительность жизни женщин в России (76 лет)⁴², то становится очевидным, что российским врачам есть над чем работать.

Потеря эстрогенов вследствие снижения функции яичников оказывает глубокое влияние не только на соматическое, но и на психическое здоровье женщины, её самооценку и способность получать от жизни удовольствие.

Выбирая метод оздоровления, нельзя не вспомнить исследование проф. Н.М. Подзолковой и её учеников, результаты которого показали, что фитоэстрогены оказались далеко не полной альтернативой МГТ. Однако 93% респондентов принимали препарат по причине высокой комплантности к нему.

Указанное обстоятельство позволяет использовать растительные эстрогены в качестве терапии *ex juvantibus*. Задача врачей — помочь женщине войти в новый жизненный этап с наименьшими потерями для здоровья и преодолеть негативные эффекты угасания репродуктивной функции, в полной мере заставив ощутить правоту поговорки «Жить можно не только долго, но и комфортно». SP

Библиографию см. на с. 124–126.

Красный клевер

В числе наиболее изученных лекарственных растений, содержащих не только изофлавоны, но и антиоксидантные вещества, — красный клевер (*Trifolium pratense*). В отличие от сои, красный клевер содержит все **четыре изофлавона**, но в 10–20 раз большей концентрации.

Изофлавоны клевера имеют максимально **сходную** с эстрадиолом структуру, поэтому активнее других фитоэстрогенов связываются с рецепторами эстрогенов в организме. На отечественном фармакологическом рынке экстракт этого лекарственного растения входит в состав «Феминала», единственного препарата из красного клевера для лечения климактерического синдрома в России.



Феминал®

НЕГОРМОНАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ
КЛИМАТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ



Изофлавоны экстракта
красного клевера

- ✿ Эффективно устраняет проявления климактерического синдрома*
- ✿ Не обладает побочными эффектами гормонов**
- ✿ Пригоден для длительной терапии*
- ✿ Удобен в применении — одна капсула в день

www.feminal.ru

* Балан В.Е. и соавт. Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациентов с климактерическим синдромом / Российский вестник акушера-гинеколога, №5, 2013

** M. Imhof, A. Gocan et all. Effects of a red clover extract (MF 11 RCE) on endometrium and sex hormones in postmenopausal women/ The European menopause journal, 2006 Рег.д. №КZ.16.01.78.003.Е.002673.11.14 от 21.11.2014 г.

Реклама

jgl

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Продолжая тему микст-инфекций, Интернет-ледокол не мог обойти стороной проблему взаимодействия различных **вирусов**, которые славятся способностью манипулировать иммунитетом хозяина и создавать благоприятные условия для своих «сородичей». В центре внимания практикующего акушера-гинеколога, конечно, оказываются **ВПЧ**, **ВПГ** и даже **ВИЧ**. Каждый из перечисленных инфектов не только повышает риск заражения остальными, но и изменяет характер течения заболеваний, ими обусловленных.

internet Ледокол



© Иванов Виталий / ИТАР-ТАСС

Инфицированность населения Земли папилломавирусом впечатляет — им заражено около 600 млн жителей планеты, т.е. каждый двенадцатый. У 28% инфицированных в процессе задействованы онкогенные типы вирусов^{1,2}. Что касается генитального герпеса, то масштаб поражения не менее апокалиптичен: в мире только официально насчитывают 417 млн инфицированных, а это семнадцатая часть населения планеты.

Сухой язык цифр побуждает мировую общественность к объединению вокруг другой проблемы — профилактики ВИЧ-инфекции, а вместе с ней и других, в том числе вирусных, передаваемых половым путём. Согласно последнему отчёту ЮНЭЙДС (Объединённая программа

Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД, UNAIDS), ВИЧ сегодня в мире поражено 35 млн человек. В 2013 году приобрели инфекцию 2,1 млн жителей Земли, а 1,5 млн умерли от причин, обусловленных СПИДом. В России, по данным Росстата, инфицированы более 450 тыс. человек.

Впечатляют и данные о взаимоотношениях обсуждаемых вирусов. Положительный результат тестирования на ВПЧ-инфекцию имеют более 30% ВИЧ-позитивных женщин. Риск заражения ВИЧ при уже имеющемся в организме ВПГ-2 повышается в 3 раза. Если же вирус герпеса приходит на уже «оккупированную территорию», он в 5 раз усиливает вирулентность властивого в организме ВИЧ³.

Эврика?!

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/
PMC4354104](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4354104)

Высочайшая распространённость вирусов, передаваемых половым путём, не могла остаться без внимания учёных-иммунологов, разрабатывающих эффективные вакцины. Однако при всей кажущейся простоте решения медицина до сих пор не располагает доказавшими свою эффективность на мировом уровне вакцинами против ВПГ и ВИЧ (вакцинация против ВПЧ была отмечена Нобелевской премией).

В апреле 2015 года исследователи из медицинского колледжа Эйнштейна (США) сообщили о разработке перспективной **противогерпетической вакцины** с использованием антигенов ВПГ 2-го типа. Инновацией стало решение лишить вирус гена, кодирующего гликопротеин D. Этот белок, будучи основным антигеном инфекта, по мнению большинства предыдущих исследователей, должен был стимулировать выработку специфических антител. Именно поэтому он в течение 20 лет и фигурировал как единственный кандидат для разработки антигерпетической вакцины — в качестве основной мишени для иммунной системы. Тем не менее до сих пор ни одна вакцина не преодолела этапа клинических испытаний.

Комментарий SP. Отрадно, что в таком важном деле, как противогерпетическая вакцина, наметились подвижки. Ведь именно с вакциной связано почти полное исчезновение с лица земли таких злостных врагов человечества, как натуральная оспа и полиомиелит. И хотя вероятность тотального истребления ВПГ-2 на самом деле невелика, приятно помечтать о светлом будущем, где генитальный герпес останется только на страницах медицинских энциклопедий. Кстати, в России прошла клинические испытания и разрешена к применению не имеющая мировых аналогов терапевтическая вакцина против ВПГ 1-го и 2-го типов⁴. Она предназначена для предотвращения рецидивов заболевания, но не защищает от первичного заражения.

Американские учёные предложили парадоксально новый подход. Зная об участии гликопротеина D в поражении клеток, они решили вырастить вирус, абсолютно **лишённый** этого белка. Такой вирус оказался безопасным даже для подопытных мышей с тяжёлым иммунодефицитом, но способным, однако, вызывать стойкий иммунный ответ. Кроме того, авторы разработки выдвинули гипотезу, что доминантный антиген маскирует другие не менее значимые антигены от иммунной системы организма, поэтому его «изъятие» не повлечёт за собой снижения эффективности вакцины. Их гипотеза полностью подтвердилась. Получив уверенные позитивные результаты, американские учёные планируют в ближайшее время приступить к клиническим испытаниям вакцины на здоровых добровольцах.

FDA одобрило «Гардасил-9»

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855331>

На ниве профилактики распространения ВПЧ — очередные достижения. Вакцина под названием «Гардасил-9» начинает своё официальное шествие по планете. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение 9-валентной рекомбинантной вакцины для профилактики заболеваний, вызванных девятью типами вируса папилломы человека. «Расширенная» вакцина способна защитить не только от 6, 11, 16 и 18-го, но и от 31, 33, 45, 52 и 58-го типов вируса. Пять добавленных в препарат представителей семейства «виновны» примерно в 20% эпизодов цервикального рака. Таким образом, «Гардасил-9» спроектирован предотвращать до 90% случаев злокачественных поражений шейки матки и аногенитальной области. Вакцина рекомендована для

Комментарий SP. Безусловно заслужившее Нобелевскую премию научное открытие (получилось, что была разработана «вакцина от рака») при внедрении в практику столкнулось с большими сложностями — слишком уж велик спектр онкогенных типов ВПЧ, поэтому заявленная профилактика цервикальных онкологических процессов всегда имела некоторые оговорки — а вдруг девочку инфицирует неучтённый в вакцине тип вируса? Сейчас таких оговорок станет на пять меньше, однако ещё порядка 20 будут ожидать своей очереди, хотя, конечно, на учтёные в новой вакцине девять приходится львиная доля всех раковых поражений.

К слову, в профилактике рака шейки матки сегодня существуют две некоторым образом **конкурирующие стратегии** — цервикальный скрининг и вакцинопрофилактика. Россия пока на перепутье, однако ряд авторитетных специалистов всё чаще постулируют с трибуны безальтернативность именно скрининговых технологий.

применения в возрастной группе от 9 до 26 лет у девушек и до 15 лет у юношей. Интересно, что ранее привитые вакциной «Гардасил» могут дополнительно защитить себя введением «Гардасила-9» без какого-либо риска для здоровья.

Доктор, чем бы таким помазать, чтобы не заразиться?

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989196/>

В качестве одного из потенциальных «спасательных кругов», защищающих от заражения в том числе вирусными ИППП, недавняя публикация (ставшая плодом совместной работы нескольких крупных организаций, изучающих ВИЧ) называет новый **микробицид MZc** для местного применения в условиях высокого риска инфицирования. В состав микробицида входят ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, цинк и каррагинан (полисахарид, получаемый из красных морских водорослей).

Препарат интересен своей выраженной способностью предотвращать передачу ВИЧ и других вирусных инфекций при местном применении. Неэффективность предыдущих попыток создать универсальный микробицид не остановила американских энтузиастов — они предложили новую формулу защиты от **ВИЧ-инфекции, ВПЧ и ВПГ-2**, вместе взятых, в виде модифицированного геля. Усовершенствованное средство на доклинических испытаниях показало превосходные результаты. В экспериментах на животных интравагинальное и интракретальное применение разработанного геля полностью предотвращало заражение ВИЧ, ВПГ-2 и ВПЧ. Судя по всему, использование микробицида передовым контактом способно действительно снизить риск заражения роковой комбинацией вирусов. Посткоитальное профилактическое использование этого геля также результативно.

Комментарий SP. Похоже, грядёт новая эра — интравагинальных и ректальных профилактических средств. Удобная форма применения, потрясающая эффективность — в сочетании с презервативом это средство имеет несомненные шансы на успех, тем более что в ряде стран, например в ЮАР, инфицирована чуть ли не половина населения (при этом пышным цветом цветёт индустрия сексуальных услуг) и там используют любые средства, в том числе рутинный приём после полового контакта «лошадиных доз» антиретровирусных препаратов. Будем ждать результатов клинических испытаний — есть шанс, что новый микробицид позволит решить проблему бесконтрольного распространения «вирусного трио».

Один в поле не воин

<http://www.aig-journal.ru/ru/archive/article/10917>

В большинстве случаев первичное заражение ВПЧ остаётся незамеченным и не сопровождается какими-либо последствиями: это происходит благодаря работе иммунной системы. Однако тем, кому не повезло и самоэлиминации вируса не произошло, приходится жить с ВПЧ и бороться с его разрушительной деятельностью. Масштабный **систематический обзор** — 19 источников литературы, 5367 пациенток — позволил дать сравнительную оценку результатов различных подходов к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний слизистых оболочек и кожи с точки зрения доказательной медицины.

Комментарий SP. Если вирусы объединяются в борьбе за власть над человеком, вполне логично использовать **все** доступные и безопасные тактики лечения в стремлении к победе, не правда ли? И хотя вопросы к качеству доказательной базы иммуномодулирующей терапии по-прежнему остаются, индукторы интерферона, в частности инозин пранобекс (например, в виде «Гроприносина»), следует **вывести** из категории сомнительных.

Деструктивный способ воздействия показал свою эффективность (элиминацию ВПЧ и регрессию ВПЧ-обусловленных цервикальных поражений) в 60% случаев. Идентичный результат продемонстрировала монотерапия иммуномодулятором инозином пранобексом — 65%. А вот сочетание хирургического способа лечения и инозина пранобекса обеспечивает значимо лучший результат: **исцеление 87,4% пациенток**.

Комментарий SP. Прогресс есть не что иное, как совершенствование. Наблюдение за результатами внедрения уже имеющегося протокола, их обобщение и правильные выводы, сформулированные в виде рекомендаций, — именно такой и должна быть практически значимая научная работа. Редакция SP гордится возможностью публиковать самую свежую информацию, которая позволит практикующему специалисту повысить качество оказываемой им помощи. Главное — не бояться перемен. Может быть, и нам стоит снизить возраст ВПЧ-теста до 25 лет?

Обновление рекомендаций по цервикальному скринингу

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25569009>

Основополагающим принципом раннего выявления онкологического заболевания, а также предрасполагающим к нему состоянию должна быть эффективная **испансеризация**. Эксперты Американского медицинского сообщества внесли поправки в протокол цервикального скрининга. Что же изменилось? Основные перемены коснулись порядка направления на первичный ВПЧ-тест. Рекомендуемым сроком начала тестирования на ВПЧ теперь следует считать приятный юбилейный возраст — **25 лет** (в предыдущей версии цитологическое исследование следовало дополнять ВПЧ-тестом начиная с 30 лет).

Вероятность «промахнуться» при выполнении цитологического анализа в возрасте 25–29 лет существенна: его результаты отрицательны более чем у половины женщин с CIN III. Повысить же точность «выстрела» позволяет именно тестирование на ВПЧ высокого риска.

По оценкам американских специалистов, внедрение предлагаемого алгоритма может стать причиной более частого выполнения кольпоскопии (то есть некоторых дополнительных трудовых и финансовых затрат), но и вероятность обнаружения CIN III при этом **возрастёт на 54%**. Повторный тест после получения отрицательного результата следует проводить не чаще чем каждые 3 года.

Неожиданное равенство

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819042>

Очень любопытное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **2015 года**, проведённое китайскими специалистами, неожиданно не выявило существенной разницы между инозином пранобексом и ацикловиром при лечении рецидивирующей лабиальной и генитальной герпетической инфекции.

Участниками исследования стали 288 человек: у 144 был верифицирован рецидивирующий генитальный герпес, ещё у 144 — рецидивирующий лабиальный герпес. Исследуемых групп было две. В первой в качестве лечения использовали инозин пранобекс (1 г 4 раза в сутки) или плацебо, выдаваемое за ацикловир; в другой группе «настоящим» был ацикловир (200 мг 5 раз в сутки), а в роли «инозина пранобекса» выступало плацебо.

Инозин пранобекс оказался **так же эффективен**, как ацикловир, в профилактике рецидивирования генитального и лабиального герпеса. На сегодняшний день учёные оценили ранние рецидивы заболевания (не более 3 мес), тогда как частоту повторных эпизодов заболевания через 6 мес и более ещё предстоит изучить.

Комментарий SP. Удивительный результат, масштабное и довольно качественное исследование! Учитывая существенно большую токсичность ацикловира в сравнении с инозином пранобексом (в России это, например, «Гроприносин»), было бы здорово иметь гораздо более физиологичную альтернативу в виде инозина пранобекса. Очевидно, что дальнейшие клинические испытания представляют значительный интерес в контексте противорецидивной терапии герпесвирусной инфекции, а пока можно руководствоваться принятой российской практикой — **сопровождать** ацикловир или другой противогерпетический препарат назначением иммуностимуляторов.

Рак вульвы: меньше радикализма

Комментарий SP. Всё-таки принцип разумной достаточности желателен к соблюдению во всех сферах деятельности. Радикальная вульвэктомия, по сути, калечащая операция. Она несёт в себе не только опасность последующих проблем с заживлением раны (смертность при сопутствующей лимфаденэктомии единственным блоком достигает 50%) и лимфореи, но и может серьёзно травмировать психику пациентки, нарушив качество её дальнейшей жизни.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374790/>

Рак вульвы — четвёртое из наиболее распространённых онкогинекологических заболеваний; на его долю приходится около 5% всех злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. В последние годы тактика ведения пациентов с этим недугом претерпела существенные изменения, которым и посвящена публикация немецких авторов в «Международном журнале женского здоровья», увидевшая свет в **марте 2015 года**.

Существуют два типа этого заболевания. Первый чаще поражает относительно молодых женщин в возрасте 35–65 лет и обусловлен ВПЧ. Второй тип более распространён в популяции женщин старшего возраста и развивается из так называемых «не-онкогенетических» образований. Классическим оперативным вмешательством при любом типе рака вульвы, даже если размер поражения и глубина инвазии очень малы, до сих пор считали травматичную и чреватую серьёзными осложнениями **радикальную вульвэктомию** с пахово-бедренной лимфаденэктомией. Однако теперь признана безопасной локальная широкая эксцизия с последующей адьювантной терапией в случае, если опухоль классифицирована как T1 или T2 и не распространяется на прилежащие структуры (мочеиспускательный канал, влагалище, задний проход). Вопрос о необходимости удаления лимфатических узлов следует решать индивидуально.

Есть ли способ повысить шансы плода уберечься от заражения ВПГ?

http://www.rmj.ru/articles_9622.htm

Женщина всегда непредсказуема: казалось бы, только сегодня она была на приёме у акушера-гинеколога по поводу рецидивирующего генитального герпеса, а завтра она уже беременна. Но проблема никуда не исчезает, меняются лишь статус и врачебная тактика ведения пациентки. Располагаем ли мы сегодня надёжными способами защитить плод от заражения ВПГ? Большие шансы на получение здорового потомства выпадают женщинам, прошедшим адекватную **прегравидарную подготовку**.

Обзор современной литературы, выполненный отечественными авторами в 2014 году, обосновывает двухэтапное лечение вирусной инфекции с применением производных ацикллических нуклеозидов на первом этапе (ацикловир 200 мг 5 раз в сутки 5 дней; валацикловир 500 мг 2 раза в сутки 5 дней) и **иммунореабилитацией** на втором этапе (энзимотерапия, иммуностимулирующие средства*, препараты иммуноглобулина). Если характер рецидивирования непрерывный, обострения повторяются каждые 30–90 дней, то прегравидарная подготовка должна включать ацикловир по 200 мг 4 раза в сутки 6 мес и более или валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки не менее 12 мес.

Американская коллегия акушеров-гинекологов (ACOG) и Общество акушеров-гинекологов Канады (SOGC) считают необходимым применение **после 36 нед гестации** производных нуклеозидов (ацикловир 400 мг 3 раза в сутки или валацикловир 500 мг 2 раза в сутки) у женщин с рецидивирующим генитальным герпесом. Эти меры, как показывает практика, позволяют предотвратить активацию вирусной инфекции на момент родоразрешения и избежать кесарева сечения. С другой стороны, при первичном эпизоде генитального герпеса в III триместре операция — единственный возможный вариант избежать вертикальной передачи вируса.

Комментарий SP. Авторы исследования предоставили ещё одно наглядное подтверждение того факта, что готовить сани нужно летом. Приготовления к рождению ребёнка в самом идеальном варианте должны начинаться не на курсах для беременных, а в кабинете акушера-гинеколога за несколько месяцев до зачатия! И донести эту простую мысль до своей пациентки соответствующего возраста обязан каждый прогрессивный специалист, даже если женщина вошла в кабинет с проблемой, казалось бы, далёкой от её репродуктивных планов. Ведь женщина всегда непредсказуема.

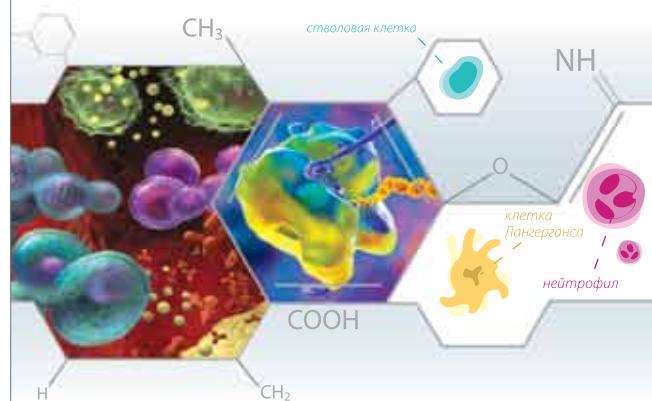
* Например, инозин пранобекс в составе препарата «Гроприносин».

Библиографию см. на с. 124–126.

ГРОПРИНОСИН®

инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 20, № 30 и № 50

Иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью¹



Уникальное двойное действие

- Блокирует размножение вирусов¹
- Активирует противовирусный иммунитет¹



Для комплексной терапии вирусных инфекций

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин



ГДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
г. Москва, 119049, 4-й Добрининский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

РЕКЛАМА

StatusPraesens

• ПОСТ •
антибиотиковая
ЭРА

Для библиографических ссылок
• Ордиянц И.М., Бриль Ю.А.,
Побединская О.С. Почему при лечении
кандидозного вульвовагинита следует
отдавать предпочтение местным
препараторам? // StatusPraesens. —
М.: Изд-во журнала StatusPraesens. —
2015. — №2 (25). — С. 65–70.

локальное решение локальной проблемы

Почему при лечении неосложнённого кандидозного вульвовагинита следует отдавать предпочтение местным препаратам?



Авторы: Ирина Михайловна Ордиянц, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Юлия Альбертовна Бриль, StatusPraesens; Олеся Сергеевна Побединская, канд. мед. наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра «Женское здоровье» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Отношение врачей к кандидозному вульвовагиниту варьирует в широких пределах — от упорного «ничегонеделания» до готовности бросить на борьбу с острой и неосложнённой инфекцией всю доступную фармартиллерию (причём последнее происходит существенно чаще). Между тем и та, и другая крайности чреваты: первая — риском перехода безобидной на первый взгляд «молочницы» в глубокую и даже системную инфекцию (вплоть до сепсиса, от которого **ежеминутно** в мире гибнет 14 человек¹, из них по вине кандиды — 10–17%²), а вторая — масштабными побочными эффектами терапии с полной утратой доверия пациентки.

В целом, хотя высокая эффективность **системных** антимикотических средств безусловно доказана, их назначение при кандидозном вульвовагините, даже рецидивирующем течения, не должно носить характера рутинной врачебной практики. Причин несколько, и одна из них лежит на поверхности: серия крупных научных испытаний последних лет указывает на **действительно высокую** частоту нежелательных эффектов при назначении противогрибковых препаратов с системным действием. Однако, кроме нежелательных лекарственных реакций, существует ещё несколько причин для отказа от пероральных антимикотиков в пользу местных при таком «несерьёзном» диагнозе, как неосложнённый кандидозный вульвовагинит.

Kандидозный вульвовагинит думающему специалисту следует расценивать лишь в качестве начальной, по сути, пробной атаки грибковой инфекции на женский организм. Слизистая оболочка влагалища и иммунные механизмы защиты в подавляющем большинстве случаев способны сдерживать удар, сиг-

нализируя об опасности в виде крайне неприятных клинических проявлений и предотвращая глубокую грибковую инвазию. На этом этапе кандидозного процесса лишь незначительного местного медицинского вмешательства в большинстве клинических ситуаций достаточно, чтобы поставить возбудителя на место.

[Основной удар при системной противогрибковой терапии принимает на себя желудочно-кишечный тракт, реагирующий на антимикотики тошнотой, нарушением стула, болями в животе.]

Локализованный кандидоз хорошо поддаётся локальному лечению при правильном выборе средства. Именно местные препараты следует считать оптимальными, руководствуясь хотя бы вполне разумным житейским принципом о «минимальной достаточности». И тем не менее говорить здесь лишь о бытовой логике будет мало — слишком уж много накопилось аргументов против использования системных антимикотиков при неосложнённой молочнице. И в первую очередь важно вспомнить о том, о чём в нашей стране судить сложно ввиду отсутствия централизованной системы мониторинга, — о побочных эффектах лекарственных препаратов.

[Современные системные антимикотики не лишены токсичности и могут представлять серьёзную угрозу для лиц с сопутствующими заболеваниями, что не редкость в клинической практике.]

Российские врачи уделяют этой теме традиционно мало внимания, тогда как в США, например, ежегодно по причине развития побочных лекарственных реакций госпитализируют от 3,5 до 9 млн человек, а число летальных исходов составляет от 100 до 200 тыс. в зависимости от года³. Сопоставление численности населения (319 млн в США и 143,5 млн в РФ) позволяет прийти к простому выводу, что в нашей стране при адекватном мониторинге и статистической регистрации число умерших от побочных лекарственных реакций могло бы составить как минимум 45 тыс. человек в год.

Каждый десятый?

Данные Кокрейновского обзора 2014 года заставляют всерьёз задуматься о тактике ведения пациенток с грибковыми инфекциями. Указанный обзор объединил результаты 15 исследований с участием почти 1500 пациентов обоего пола⁴. Целью работы стала оценка эффективности (и ри-

сков) перорального приёма антимикотиков для лечения микоза стоп — тербинафина, гризофульвина, итраконазола, флуконазола и кетоконазола (важно отметить, что микоз стоп требует длительного лечения — до 6–12 нед). По полученному лечебному эффекту используемые средства, конечно же, несколько различались при довольно высокой эффективности, однако в одном они были «единодушны» — у каждого препарата, включённого в исследование, были зарегистрированы те или иные побочные эффекты. Под ударенным образом попадал желудочно-кишечный тракт, реагирующий на антимикотики тошнотой, нарушением стула, болями в животе.

Даже тербинафин, один из наиболее современных антимикотиков, при длительном системном применении даёт побочные эффекты у 10,5% пациентов⁷ (по результатам масштабного исследования с включением свыше 25 000 пациентов), главным образом со стороны ЖКТ, однако возможна и гепатотоксичность (синдром DILI; см. далее), хотя в целом при приёме тербинафина она возникает в 2,3 раза реже, чем при назначении итраконазола, в 3 раза реже по сравнению с кетоконазолом и почти в 20 раз — чем при длительном лечении флуконазолом⁸.

Говоря о флуконазоле в гинекологической практике, сразу следует оговориться, что лечение неосложнённого вульвовагинального кандидоза одной дозой 150 мг редко сопровождается нежелательными побочными реакциями (например, в японском исследовании, включавшем 157 пациенток⁹, из нежелательных эффектов были отмечены только тошнота и диарея, причём их частота составляла лишь 1,9%) и до настоящего времени входит в рекомендации CDC (2013)¹⁰; правда, при неосложнённом кандидозе он упомянут последним — преимущество отдано всё же местной терапии. При тяжёлом и рецидивирующем кандидозном вульвовагините флуконазол в разных схемах занимает второе место после длительной локальной терапии.

Тем не менее нежелательные реакции, даже редко возникающие, — одна из причин, объясняющих, почему при лечении кандидозного вульвовагинита в большей части клинических ситуаций следует по возможности избегать системной антимикотической терапии. Если можно вовсе избавить пациентку от таких никому не нужных рисков, то почему бы этого не сделать? Тем более что преморбидный фон не всегда очевиден, а печёночные функции в наше время часто перенапряжены потребляемыми продуктами и не только ими.

Удар выше пояса

Правды ради стоит отметить, что абсолютно все липофильные средства с высокointенсивным метаболизмом в печени (действующие через систему цитохрома Р₄₅₀) можно считать опасными для этого органа, однако их гепатотоксичность в большинстве случаев дозозависима. Это, кстати, касается и флуконазола^{5,6}. Однако существуют ситуации, когда токсичность не связана с дозой, а обусловлена, по мнению экспертов, сопутствующими заболеваниями, индивидуальной восприимчивостью больных и/или лекарственным взаимодействием на фоне полипрограммии⁶.

О чём принято молчать

Внимание научного мира к побочным действиям противогрибковых средств для перорального приёма приковано уже давно. Первые представители группы антимикотиков были чрезвычайно токсичны, и это побуждало научный мир искать новые эффективные молекулы. Современные системные антимикотики гораздо безопаснее своих предшественников, однако, как уже было сказано выше, даже препараты последних поколений не лишены токсичности полностью и могут представлять серьёзную опасность для пациентов с субклиническим нарушением функций печени или с другими сопутствующими заболеваниями, что в реальной практике наблюдают не так уж и редко.

Так, Эмануэль Раши и соавт. (Raschi E. et al., 2014) поставили перед собой цель оценить гепатотоксичность кетоконазола (при этом полученные ими результаты «собрали компромат» и на другие антифунгальные субстанции)⁵. В анализ были включены 68 115 сообщений о лекарственном повреждении печени с 2004 по 2011 год. Всего с длительным приёмом антимикотиков было связано 1964 случая DILI (drug-induced liver injury), причём у 112 пациентов возникла остшая печёночная недостаточность. По данным исследования, самым опасным системным антимикотиком оказался кетоконазол, за ним в порядке убывания следовали вориконазол, позаконазол (итраконазол), флуконазол; наименьшую опасность для больных представляют гризофульвин и миконазол.

Результаты этого анализа показали, что **даже современные** противогрибковые средства при длительном применении повышают риск медикаментозного поражения печени в реальной клинической практике, где имеют место коморбидность и полипрагмазия (в отличие от «тепличных» условий для испытаний в домаркетинговый период). Так, включение в «антирейтинг» вори- и позаконазола по числу случаев DILI может быть обусловлено тем, что эти средства используют преимущественно при лечении тяжелобольных лиц (пациентов с онкологическими заболеваниями, с системными инфекциями, со СПИД/ВИЧ и т.д.)⁵.

Как бы то ни было, по данным У. Ли и соавт. (Lee W. et al., 2008)¹¹, в США половина эпизодов острой печёночной недостаточности напрямую ассоциированы с лекарственным повреждением печени. Причиной DILI могут становиться 1100 препаратов, среди которых антибиотики, противосудорожные средства, антидепрессанты, ингибиторы тирозинкиназы, антагонисты ФНО-α и даже пищевые добавки^{5,12}. На долю системных антимикотических средств в общей структуре факторов медикаментозного повреждения печени приходится 3%: эти данные получены уже упоминавшейся группой Э. Раши в период с 2004 по 2011 год на основании анализа почти 1,7 млн историй болезни⁵.

Таким образом, несмотря на значительный прогресс, достигнутый с 50-х годов прошлого века, современный



[Следует помнить об опасности быстро исчерпать резерв эффективных системных противогрибковых средств и беречь «золотой запас» для критических ситуаций.]

противогрибковый арсенал далёк от совершенства. Именно поэтому врачам важно знать, что развитием токсичности опасно не только превышение терапевтических дозировок. На исход терапии влияют *status praesens* больных, а также индивидуальная чувствительность.

Каких-либо конкретных биомаркеров, которые можно было бы использовать для оптимального прогноза риска, к сожалению, в рутинной практике не существует; при этом частота бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз (стигмы синдрома щитолиза) на стадии доклинических исследований не

соотносится с таковой в постмаркетинговый период^{5,6}, поскольку в доклиническую fazу все испытания препаратов проводят на здоровых добровольцах.

Дрожжевые супергрибы

Существует одно обстоятельство, несколько ограничивающее спектр клинических ситуаций, при которых оправдана именно системная противогрибковая терапия. Грибы рода *Candida* за



© Turbinado / iStock

последние годы обрели «защитный панцирь», препятствующий воздействию специфической терапии. Именно это свойство возбудителя позволило экспертам CDC занести кандиду в «чёрный список» супермикробов (кстати, это единственный небактериальный возбудитель в такой «опасной компании»)¹³, поскольку именно флюконазолрезистентные кандиды (*C. glabrata* и др.) авторитетные мировые исследовательские группы называют самой частой причиной госпитальных инфекций с размножением возбудителя в системном кровотоке¹⁴.

Поскольку распространённость гриба чрезвычайно высока (он выступает нормальной составляющей микрофлоры 100% людей), а от ситуаций, в которых кандида может проявить свой «крутой норов», никто не застрахован, следует помнить об опасности быстро исчерпать резерв эффективных системных лекарственных средств, применяя «тяжёлую артиллерию» там, где требуется небольшое, но грамотное терапевтическое вмешательство¹⁵. В условиях глобальной угрозы растущей лекарственной устойчивости возбудителя «перегибание палки» при лечении сегодня повышает риск остаться с пустыми руками завтра. Именно поэтому следует беречь «золотой запас» системных антимикотических средств для замедления скорости формирования лекарственной резистентности кандид. Эти средства могут пригодиться в критических ситуациях. Учитывая все эти обстоятельства, эксперты советуют избегать системного назначения анти-МИКОТИКОВ при неосложнённом процессе и считают их незаменимыми лишь при инвазивном и упорно рецидивирующем кандидозе, а также при лечении больных с иммунодефицитами, пациентов палат интенсивной терапии и отделений реанимации.

Кстати, ярким примером быстрого «переформатирования» спектра возбудителей на основании лекарственной резистентности стали взаимоотношения именно кандидозной инфекции и флюконазола. С появлением этого средства, обладающего хорошей биодоступностью и относительной безопасностью по сравнению с первыми азолами, врачи поначалу вздохнули с облегчением. В кратчайшие сроки флюконазол стал лидером

по назначению при самых разных грибковых поражениях слизистых оболочек и системных инфекциях — очень уж удобным был режим приёма. Однако при этом мировые системы здравоохранения не учитывали один фактор — **устойчивость** к нему *non-albicans*-представителей кандид (например, *C. glabrata*, *C. krusei* и т.д.)¹⁶. Результат не заставил себя ждать: если 10 лет назад на долю *non-albicans*-видов приходилось не более 5–10% клинически выраженного кандидоза¹⁷, то сегодня вклад *non-albicans*-видов в заболеваемость кандидозным вульвовагинитом оценивают как **треть**, а результаты работ X. Мартинс с соавт. (H. Martins et al., 2012) и Л. Гюнтер с соавт. (L. Gunther et al., 2014) продемонстрировали доказательства вины *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* почти в половине случаев заболеваний у бразильских женщин^{18,19}. Это обстоятельство чрезвычайно важно учитывать при назначении эмпирической терапии (целесообразность выбора именно флюконазола, возможно, уже в ближайшем будущем придётся верифицировать культуральными исследованиями).

Эксперты CDC знают

Безусловно, внедрение новых системных противогрибковых агентов за последнее десятилетие произвело настоящую революцию в лечении **инвазивных** микозов. Однако для большинства пациенток с кандидозным вульвовагинитом соотношение «риск/польза» при назначении пероральных средств неоправданно смещено в опасную сторону¹⁶. И эта точка зрения принадлежит экспертом одного из самых известных в мире лечебных учреждений — прославленной Клиники Мэйо.

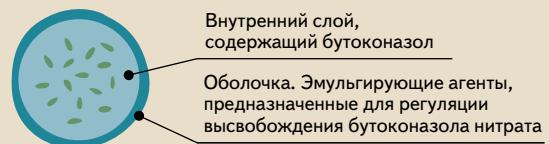
Вывод прост — нужны действенные **местные** средства, доказанно эффективные против *albicans*- и *non-albicans*-видов кандид^{20,21}. Эксперты CDC в рекомендациях 2013 года уже составили перечень таких локальных препаратов, существенно облегчив тем самым выбор для врачей-практиков¹⁰. На первом месте эти рекомендации как при неосложнённом, так и при рецидивирующем кандидозном вульвовагините указывают **местный бутоназол** (в виде 2% вагинального крема*).

В спектр действия препарата входят *Candida spp.* (включая *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*), *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*. Как и другие азолы, бутоназол свой «точечный удар» наносит по ферменту С14-деметилазе системы цитохрома P₄₅₀ (как гриба, так и самого человека), блокируя тем самым в клетке гриба превращение ланостерола в эргостерол. В результате истощаются запасы последнего в составе клеточной мембранны гриба, она становится менее прочной, нарушается её проницаемость, нарастает осмолярность внутри клетки, что в конечном итоге вызывает гибель возбудителя, т.е. реализуется **фунгицидное** действие препарата. С другой стороны, в условиях нехватки «строительного материала» (из-за дефицита эргостерола) тормозится отпочковывание новых клеток возбудителя — это **фунгистатический** эффект²². Действующий через цепь цитохрома P₄₅₀ бутоназол, тем не менее, безопасен для печени, поскольку его системная абсорбция не превышает 1,7%²².

* В России бутоназол в виде 2% вагинального крема зарегистрирован под торговым названием «Гинофорт».

БИОАДГЕЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ВЛАГАЛИЩНОГО БУТОКОНАЗОЛА

Частица эмульсии, содержащая активное вещество



Частицы эмульсии, высвобождающие активное вещество



Длительное непрерывное высвобождение активного вещества



ЭМУЛЬСИЯ КАК РЕШЕНИЕ

Удобство применения препарата на основе бутоназола «Гинофорт» обеспечивает технология VagiSite²³. Само лекарственное средство состоит из двух фракций — действующей активной субстанции и слоя липидных молекул; последние выступают и в роли покровного гидрофобного слоя, и в роли депо препарата, формируя стабильную эмульсию. За счёт этого после введения средство сохраняется на слизистых оболочках на протяжении 96 ч. Удобство такой лекарственной формы заключается ещё и в том, что, во-первых, активное вещество «работает» до 4,5 сут, а во-вторых, эмульсия после введения адгезируется к стенкам влагалища, не вытекает при вставании и не пачкает бельё. Всё это — важные компоненты для достижения высокой **приверженности** терапии указанным средством.

При остром кандидозном процессе во влагалище достаточно однократной аппликации бутоназола нитрата в дозе 100 мг (5 г 2% крема). Тяжёлые осложнённые формы кандидоза требуют повторного применения средства с интервалом в 7 сут. Для предотвращения рецидивов возможно введение одной дозы препарата за неделю до начала очередной менструации (т.е. 1 раз в месяц) в течение полугода.

Клиническая эффективность бутоназола более чем достоверно доказана²⁴. Не менее любопытны и итоги работы Ларри Сейдмана и соавт. (Seidman L.S. et al.)²⁵, которые продемонстрировали более быстрое облегчение симптоматики при использовании бутоназола в виде 2% вагинального крема по сравнению с флуконазолом в дозе 150 мг, принятого *per os*. Так, через 12 ч значимое клиническое улучшение наступило у 44% пациенток, применявших бутоназол, и у 29% участниц наблюдения из группы флуконазола, а через 24 ч — у 73 и 45% соответственно. Авторы убеждены, что высокая скорость наступления эффекта позволяет рассматривать бутоназол как средство первой линии терапии вагинального кандидоза, что и нашло отражение в последовавших рекомендациях CDC.

К настоящему времени накоплен и положительный **российский опыт** лечения кандидозного вульвовагинита бутоназолом. Это особенно важно, поскольку спектр возбудителей и их чувствительность к антимикотикам

и антибиотикам всегда представляют собой результат локальной «селекции» инфектов. Так, Г.С. Богданова и соавт. на базе Перинатального центра при Родильном доме №29 (Москва)²⁶ наблюдали 58 пациенток в возрасте 20–45 лет с кандидозным вульвовагинитом. Уже на 2–3-й день после начала лечения бутоназолом все женщины отметили облегчение симптоматики — уменьшились выраженность зуда и количество выделений. Через 30 дней после **однократного** введения препарата 96,5% участниц эксперимента не предъявили характерных для кандидозного вульвовагинита жалоб, а визуальный осмотр не выявил воспалительных изменений. Данные лабораторных методов (культуральное исследование и ПЦР в режиме реального времени) показали абсолютный нормоценоз у 84,5% пациенток, а относительный — у 15,5%. Патологический биоценоз не был зарегистрирован ни в одном случае. Контрольное обследование через 3 мес показало отсутствие возбудителя в мазках у 84,5% женщин; у 15,5% в биоматериалах была обнаружена кандида,

однако воспалительных изменений слизистых оболочек при этом не было.

На базе хабаровской больницы проф. Т.Ю. Пестрикова и соавт. вели клиническое наблюдение за группой пациенток 22–48 лет (n=55) с кандидозным вульвовагинитом²⁷ и также получили обнадёживающие результаты. При контрольной микроскопии через 10 дней после однократного введения бутоназола элементы гриба (псевдомицелий и бластомицеты) в мазке полностью отсутствовали у 93% пациенток. Четырём участникам наблюдения (7%) потребовалось продолжение антимикотической терапии (был использован флуконазол в дозе 150 мг). Результаты повторной микроскопии влагалищных мазков через 1 мес показали 100% лабораторную излеченность. Никаких побочных эффектов при использовании местного препарата зарегистрировано не было.



Итак, неоспоримые аргументы в пользу местной терапии при неосложнённом кандидозном вульвовагините таковы.

1. Системно назначаемые антимикотики достоверно чаще вызывают системные же **побочные эффекты**.
2. Пероральные антимикотики потенциально **токсичны** (риск выше при длительном применении высоких доз); в некоторых ситуациях гепатотоксичность не дозозависима.
3. В связи с ростом частоты **госпитальных кандидемий**, чреватых сепсисом, важно рачительнее относиться к резерву системных антимикотиков, не «стrelляя из пушки по воробьям», и везде, где возможно, руководствоваться принципом «минимальной достаточности», назначая эффективные местные средства, рекомендованные ведущими мировыми экспертами в профильных протоколах.

И последнее. При любом терапевтическом воздействии нельзя забывать о предпочтениях самих пациенток, поскольку это напрямую влияет на **комплексность**. Достоверно известно, что женщины с неинвазивным кандидозным вульвовагинитом, в том числе в России, гораздо более привержены лечению именно местными средствами²². SP

Библиографию см. на с. 124–126.



[В клинических рекомендациях американских CDC по лечению как неосложнённого, так и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита (2013) на первом месте указан бутоназол в виде вагинального крема.]

Молочница и дискомфорт?



Вам поможет ГИНОФОРТ!

- Быстрое купирование симптомов молочницы¹
- Однократное и комфортное введение²
- Возможность использования в любое время суток²
- Восстановление микробиоценоза влагалища³



Рег. уд. П № 015895/01 от 30.06.2010

¹ Brown D., Henzi MR, Kaufman RH., and the Gynazole 1 Study Group. Butoconazole nitrate 2% for vulvovaginal candidiasis. J.Rепrod Med. 1999; 44:933-938
² Инструкция по применению
³ Н.М.Герасимова, О.А.Воронова, Н.Л.Жулимова Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург



ГЕДЕОН РИХТЕР

Реклама

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Небанальные возможности гормональной контрацепции при стрессзависимых расстройствах менструации // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №2 (25). — С. 73–77.
- Шестакова И.Г., Симоновская Х.Ю. Микронизированный эстриол для местного применения: катализатор качества жизни в постменопаузе // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №2 (25). — С. 78–84.



стресс как норма жизни?

Небанальные возможности гормональной контрацепции
при стрессзависимых расстройствах менструации



Авторы: Ирина Всеволодовна Кузнецова, докт. мед. наук, проф., главный научный сотрудник Научно-исследовательского отдела Клинического центра женского здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва); Виктор Александрович Коновалов, канд. мед. наук, доц кафедры акушерства и гинекологии ФДПО Рязанского ГМУ им. И.П. Павлова (Рязань)

Копирайтинг: Ирина Ипастова

Стремительный темп современной городской жизни, практически лишённой умиротворённости, спокойствия и отдыха, нередко накладывает негативный отпечаток на женское репродуктивное здоровье — **чрезмерные стрессовые нагрузки** часто становятся причиной менструальной дисфункции. Дисменорея, предменструальный синдром, тяжёлые менструальные кровотечения — с этими жалобами в кабинеты гинекологов выстраиваются очереди из юных и молодых женщин, зачастую студенток, энергичных, ответственных, целеустремлённых.

Менструальная дисфункция, являя собой следствие дезадаптивных **стресс зависимых** реакций, сама становится сильным стрессором для организма, негативно сказываясь на психическом и вегетативном статусе женщины и замыкая порочный круг усугубляющейся дезадаптации. Результат вполне ожидаем — высокий риск соматизации стресса и патологических состояний как внутри, так и за пределами репродуктивной системы^{1,2}.

В этой связи прогрессивному гинекологу важно понимать, что сегодня он располагает не просто возможностью корректировать менструальные нарушения, но и, правильно выбрав инструмент терапевтического воздействия, подстраивать психовегетативный статус пациентки, одновременно добиваясь гарантированного противозачаточного эффекта.

Для начала немного статистики: распространённость менструальной дисфункции среди учащихся (как в школах, так и в вузах) почти в **12 раз выше**, чем в популяции взрослых состоявшихся женщин, — таковы эпидемиологические данные по гинекологической заболеваемости в одном из российских регионов, Белгородской области³. При этом у тех, кто исправно «грызёт гранит науки», предменструальный синдром (ПМС) и дисменорею, судя по результатам исследования, охватившего студенток Ульяновского государственного университета, выявляют в **53 и 63%** соответственно⁴. **Больше половины** юных девушек и женщин имеют выраженные

признаки предменструального напряжения и болезненные менструации.

Совершенно очевидно, что причина столь высокой частоты менструальных нарушений у студенток кроется в значительных умственных и психоэмоциональных нагрузках⁵. Неспроста в период **сессии**, безжалостно испытывающей на прочность каждого учащегося, частота расстройств менструации заметно возрастает — нарушаются их ритм и продолжительность, изменяется объём менструальной кровопотери⁶.

Из этих данных проистекает простой вывод — психологические, эмоциональные и физические нагрузки очень заметно влияют на менструальный цикл. Как и почему это происходит?

Физиология стресса: экскурс

На каждое стрессовое воздействие организм реагирует физиологическими реакциями, отражающими готовность человека к **самозащите**⁷: мобилизуются системы кровообращения и дыхания, ответственные за доставку кислорода и питательных веществ, изменяется иммунная активность, обостряются внимание и познавательные способности, возможно повышение аппетита, тогда как секреальное поведение, напротив, подавляется.

Работу нашей внутренней стресс-системы координируют **гипоталамус** и **вегетативная нервная система**, связывающая гипоталамус со всеми органами и тканями. Гипоталамус первым получает сведения о раздражителе и запускает механизм стресс-системы.

- **Гипоталамус—гипофиз—корковый слой надпочечников.**

Идущие от гипоталамуса сигналы в виде нервных импульсов принимает гипофиз. Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) гипоталамуса стимулирует выброс адренокортикотропный гормон (АКТГ), который, в свою очередь, стимулирует синтез гормонов надпочечников, в частности кортизол.

- **Гипоталамус—симпатическая нервная система—мозговой слой надпочечников.**

Нервные импульсы от гипоталамуса проходят через симпатическую нервную систему и стимулируют мозговой слой надпочечников, который синтезирует катехоламины — адреналин и норадреналин.

Кульминационный момент работы стресс-системы наступает с выбросом в кровь главных **стресс-гормонов** — глюкокортикоидов и катехоламинов. Они мобилизуют функции органов и тканей, вовлечённых в приспособительную реакцию, на деятельность в новых условиях.

Для практической медицины не менее важное значение, чем сама стресс-реакция, имеет и её **завершение**. Принципиальную роль в этом играют умеренные силы и продолжительность раздражителя: при соблюдении этих условий стресс-реакция по механизму сложной обратной химической связи завершается⁸. Однако при чрезмерно интенсивном стрессовом воздействии, например при непосильной умственной или нервной нагрузке, в кровь выбрасываются стресс-гормоны в слишком высоких концентрациях, что в условиях нарушенного затухания стресс-реакции приводит к **повреждению** органов и тканей, в том числе к артериальной гипертензии, язве и даже инсульту, инфаркту.

Так, например, катехоламины, оказывающие сосудосуживающее действие и повышающие АД, в высокой концентрации могут способствовать нарушению мозгового кровообращения, образованию язв в ЖКТ. Избыточная секреция АКТГ и глюкокортикоидов подавляет секрецию половых гормонов и гормона роста, функцию щитовидной железы. Кортикотропин-рилизинг-гормон угнетает систему иммунитета и может служить причиной пробуждения дормантных (спящих) раковых стволовых клеток и метастазирования существующих опухолей.

Стресс как запрет на беременность

Природой заведено, что продление рода возможно только в условиях внешнего и внутреннего комфорта — в безопасности, при благоприятных социальных условиях, неограниченном доступе к питательным веществам. Именно поэтому при быстром темпе жизни, постоянной конкуренции, недостатке времени и невозможности отдохнуть организм женщины, а **точнее — её гипоталамус**, вынужден решать, можно ли идти на риск зачатия или же стоит выждать более подходящих условий, жертвуя fertильным временем.

Оценивая качество жизни и информированно управляя менструальным циклом, гипоталамус в «невыгодных» организму условиях может накладывать **запрет на беременность**⁹. Поскольку воспроизведение связано с большими энергетическими расходами, в стрессовых условиях, не способствующих выживанию индивида, гипоталамус «экономит» прежде всего на половой функции.

Таким образом, при угрозах и стрессах, сопровождающихся психоэмоциональным напряжением, гипоталамус стремится **защитить организм**, снизив расходы энергии и не допустив рискованной гестации. Для этого он использует гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ)⁹ и налаженные связи с такими информационными отделами организма, как кора головного мозга, эмоционально-поведенческая (лимбическая) и эндокринная системы.

В понимании механизмов регулировки половой функции, увы, вопросов сегодня больше, чем можно найти ответов в научной литературе. Однако фундаментальные основы этого **механизма** всё-таки известны; в двух словах его можно обрисовать следующим образом. В качестве универсального ответа на длительные неблагоприятные условия гипоталамус, задействуя гипофизарно-надпочечниковую систему, способствует выбросу в кровь **кортизола** (см. плашку). Этот гормон стресса, в свою очередь, по механизму обратной связи **подавляет секрецию ГнРГ** с последующим нарушением синтеза **ЛГ** и **ФСГ** и **расстройствами менструального цикла**. Именно эта патологическая стрессовая реакция возникает при срыве адаптации в ответ на мощное психотравмирующее воздействие. Другой вариант «отправной точки» менее критичен, но результативно сходен: при очередном несильно выраженным стрессе происходит декомпенсация активных механизмов, обусловленная **накопившимся** временем предшествовавших стрессов.

Звучание стресса на языке репродуктивной системы

Как бы то ни было, нарушения менструального цикла развиваются как следствие множества различных хронических состояний, единообразно **истолкованных гипоталамусом как стресс**. Раздражителями могут выступать депрессии и тревожные расстройства, ожирение или голодание, дефицит витаминов и микроэлементов, физическое переутомление, нарушение режима «сон—бодрствование», злоупотребление алкоголем, курение, воздействие профессиональных вредностей и экологических факторов, сахарный диабет¹⁰. Все эти

стрессовые условия проявляют особую «тропность» к репродуктивной системе, и в зависимости от «повреждающего» воздействия — психологического, физического и метаболического, — как правило, оказывают на женскую репродукцию различное влияние¹¹.

- Психологические стрессоры обуславливают все виды дисфункциональных нарушений половой сферы — от предменструального синдрома до гипоталамической аменореи.
- Физические стрессоры часто ассоциируются с гипоталамической аменореей.
- Метаболические стрессоры способствуют овариальной дисфункции.

Для клинициста важно, что стресс-зависимым патологическим состояниям репродуктивной системы в ряде случаев (при гипоталамической аменорее, гиперпролактинемии, гипоталамической

дисфункции с гиперкортизолемией, функциональным надпочечниковым / яичниковым гиперандрогенизмом) часто сопутствует **ановуляция**^{12–14}. В иных случаях (при предменструальном синдроме, гиполутеинизме, дисменорее, тяжёлых менструальных кровотечениях, нарушениях оогенеза, приводящих к необъяснимому бесплодию) овуляция обычно сохраняется. Вероятно, стресс затрагивает **только одно** звено репродуктивной системы, ускользнувшее из-под регулирующих нейроэндокринных влияний.

При изолированных формах стрессового ответа в патогенезе нарушений менструального цикла особенно очевидно участие **периферической тканевой реакции**. Так, например, при ПМС одним из участников множественных физических, психических, вегетативных и поведенческих симптомов выступает расстройство периферической циркуля-

ции крови в лuteиновую fazu цикла¹⁵. Особенно заметна роль тканевого процесса в развитии **дисменореи и тяжёлых менструальных кровотечений**.

Всякому действию есть противодействие

Главную роль в физиологическом ответе организма на стресс, как уже было сказано ранее, традиционно приписывают гипоталамо-гипофизарно-**надпочечниковой** оси эндокринной регуляции. Гораздо меньше известен другой факт: значимую роль в ответе на экстремальные воздействия внешней среды играют гормоны гипоталамо-гипофизарно-**гонадной** оси^{16–18}. Выяснилось, что половые гормоны и сами способны модулировать действие стресс-гормонов.



© Anna-Julia / stock.adobe.com

[Внимательно и скрупулёзно оценивая качество жизни и информированно управляя менструальным циклом, гипоталамус в «невыгодных» организму условиях может накладывать запрет на беременность.]

Половые стероиды по сути их вмешательства в стрессовые реакции условно подразделяют на стрессоры и адаптогены. Главный женский гормон **эстрadiол** выполняет стрессорную функцию, тогда как **прогестерон** относят к антистрессовым гормонам-адаптогенам¹⁸. Последний, будучи нейростероидом*, принимает непосредственное участие в функционировании различных мозговых структур, например гипоталамуса и гипофиза. Так, он связывается с рецепторами γ -аминомасляной кислоты в структурах головного мозга и за счёт этого может оказывать седативный эффект¹⁹.

В исследованиях показано влияние прогестерона на когнитивную функцию, память, эмоции, выявлено его антидепрессивное действие^{20,21}. Установлено также, что прогестерон, взаимодействуя с рецепторами других гормонов, может блокировать действие гормонов стресса — глюкокортикоидов¹⁹.

С учётом всего вышесказанного патогенетическое лечение при нарушениях менструальной функции центрального генеза должно быть ориентировано не только на восстановление собственно менструальной функции, но и на **коррекцию психологического статуса** женщины. И гормональная контрацепция, потенциал которой распространяется в том числе и на антистрессовое влияние, позволяет «поймать сразу двух зайцев». КОК с дроспиреноном** — яркий пример подобных влияний.

ДРОСПИРЕНОН

КАК «УСПОКОИТЕЛЬ»

С точки зрения патофизиологии стресса наиболее удачный вариант контрацепции для юных девушек и молодых женщин

* Нейроактивные стероиды — гормоны, способные изменять активность нейронов благодаря взаимодействию с ионными каналами на поверхности клетки. Нейростероиды, связываясь с внутриклеточными стероидными рецепторами, могут участвовать в регулировке экспрессии генов.

** Дроспиренон в составе комбинированных гормональных средств зарегистрирован в России в том числе под торговыми наименованиями «Димиа» (20 мкг этинилэстрадиола + 3 мг дроспиренона) и «Мициана» (30 мкг этинилэстрадиола + 3 мг дроспиренона).



© Lajos Repasi / Stockовая фотография

(а им действительно необходим надёжный противозачаточный эффект — они в группе риска абортов), у которых накопившиеся стрессорные воздействия вылились в том числе в ПМС и дисменорею, следует признать дроспиренонон — содержащие контрацептивы.

Объяснение преимуществ дроспиренона перед другими современными прогестинами в коррекции психоэмоционального фона следует искать в сочетании трёх эффектов этого гормона — прогестагенном, антиминералокортикоидном и антиандrogenном. Вкупе они затрагивают основные звенья патогенеза предменструального

синдрома — одной из самых распространённых форм стрессзависимого расстройства менструации:

- подавляют овуляцию;
- препятствуют задержке натрия и воды в организме;
- способствуют уравновешиванию психовегетативного статуса.

Лечебное действие КОК с дроспиреноном характеризуется тремя точками приложения.

Первая — уменьшение выраженности боли и кровопотери во время менструальноподобной реакции за счёт «выравнивания» гормональных флюктуаций и подавления овуляции.

[Патогенетическое лечение при нарушениях менструальной функции центрального генеза должно быть ориентировано не только на восстановление собственно менструальной функции, но и на коррекцию психологического статуса женщины.]



Вторая — купирование неблагоприятных влияний ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), активация которой представляет собой следствие незавершённой стрессовой реакции²²: отёков, нагрубания молочных желёз, головных болей (из-за повышения внутричерепного давления) и некоторых других.

Третей точкой приложения дроспиренонсодержащих средств (например, препаратов «Димиа», «Мидиана») выступает их благоприятное влияние на психоэмоциональный статус²³. И хотя однозначное объяснение этому позитивному эффекту дать пока так и не смогли, одной из версий, учитывая участие андрогенов в патогенезе психоэмоциональных симптомов ПМС, выступает антиандrogenное влияние дроспиренона²³.

В многочисленных исследованиях, наиболее крупным из которых стало многоцентровое рандомизированное клиническое испытание (15 европейских государств), объединившее 11 тыс. женщин, на примере терапии ПМС посредством КОК с дроспиреноном продемонстрировано не только улучшение самочувствия, но и благоприятное влияние на **психоэмоциональный статус**, в том числе на улучшение настроения и прилив жизненной энергии^{24–26}.

В продолжение темы терапевтических влияний при расстройствах регуляции менструального цикла важно отметить, что дроспиренон препятствует накоплению висцерального

жира, позволяя пациентке освободиться от оков метаболического стрессора. В многочисленных исследованиях показано, что на фоне приёма КОК с дроспиреноном в течение 6–12 мес масса тела снижается, после чего стабилизируется и не возвращается к исходным показателям²⁷. Примечательно, что снижение массы тела на фоне приёма дроспиренон-содержащих средств происходит не только за счёт антиминералокортикоидных влияний, но и на уровне ЦНС благодаря модификации пищевого поведения с уменьшением количества потребляемой пищи²⁸.

Говоря о конкретной лекарственной форме дроспиренон-содержащего КОК, важно опираться на результаты исследований, доказавших, что в юном и молодом возрасте приверженность и реальный индекс Перля максимальны при режиме приёма 24+4²⁹. Один из удачных примеров такого перорального контрацептива — препарат «Димиа», содержащий 24 активные (20 мкг этинилэстрадиола — этой дозы в юном возрасте для контроля цикла вполне достаточно — и 3 мг дроспиренона) и четыре неактивные таблетки.

Таким образом, применительно к молодым женщинам, в том числе к студенткам, дезадаптивное болезненное состояние репродуктивной системы в виде ПМС можно считать поводом для выбора контрацептивных препаратов с дроспиреноном. По сути, это оптимальный вариант «антистрессовой контрацепции» у сексуально активных женщин, нуждающихся в предохранении от беременности.

Единственная оговорка — гормональная контрацепция не заменяет лечения, направленного на нормализацию функций нервной системы: женщина с выраженной психоэмоциональной реакцией на стресс в обязательном порядке должна быть осмотрена неврологом или психиатром.



В периоды студенческих сессий многие практикующие врачи отмечают, что в их кабинетах начинают чаще появляться юные девушки с тревожными глазами, жалующиеся на болезненность менструаций, экстремально выраженный ПМС, нарушения регулярности цикла, обильные или, наоборот, скучные менструальные кровотечения. Эмоциональные перегрузки (а девушки при поступлении в вуз попадают в довольно агрессивную среду системы постоянных зачётов и экзаменов), дефицит сна, нерегулярное питание — все эти факторы, выступая стрессорами, вносят свои корректизы в работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Понимание тесной связи между стрессовым образом жизни и нестабильностью работы репродуктивной системы в юном и молодом возрасте позволяет практикующему врачу быстро принимать эффективные клинические решения.

Зная о сексуальной активности и высоком риске нежеланной беременности, выбор идеального для этой категории женщин контрацептива прост: дроспиренон в составе КОК с режимом приёма 24+4 доказанно улучшает психоэмоциональное состояние, при этом успешно борется с ПМС и андрогензависимыми акне. SP

Библиографию см. на с. 124–126.



© Charles Schug / Stock

уровагинальный эпителий в ожидании эстрогенов

Микронизированный эстриол для местного применения:
катализатор качества жизни в постменопаузе



Авторы: Ирина Геннадьевна Шестакова,
канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства,
гинекологии и репродуктивной медицины
факультета повышения квалификации
медицинских работников РУДН;
Хильда Юрьевна Симоновская,
StatusPraesens (Москва)

Несмотря на доказанные преимущества менопаузальной заместительной терапии, по статистике Общества по менопаузе, данный метод используют **не более 25% пациенток** в период пери- и постменопаузы даже в странах, ориентированных на максимальное качество жизни, а в остальных регионах — существенно меньше¹.

Это значит, что, пережив собственно менопаузальный переход с сопутствующей вегетативной симптоматикой и оказавшись в постменопаузе, многие женщины сталкиваются с последствиями невосполненного своевременно дефицита эстрогенов. И если переломы и сердечно-сосудистые катастрофы случаются внезапно, через несколько «клинически благополучных» лет [такую пациентку можно и не встретить на приёме до «часа Х»], то симптомы **урогенитальной атрофии** возникают уже в фазе менопаузального периода и беспокоят женщин в течение длительного времени.

Рано или поздно [к сожалению, деликатность проблемы предрасполагает «молчать и терпеть»] женщина за помощью всё же обращается, подчас неоднократно, но зачастую не по адресу: урологу или дерматовенерологу не всегда хватает междисциплинарной эрудиции, чтобы сориентироваться в причинах происходящего и назначить нужное лечение. Корректная диагностика и актуальная терапия данного состояния, без сомнения, находятся в зоне ответственности **акушера-гинеколога**.

Симптомы урогенитальной атрофии (или, по новой терминологии Международного общества по менопаузе, урогенитального синдрома менопаузы — так, по мнению проф. М.Б. Хамошиной, термин звучит менее безысходно) обычно развиваются **на 4–5-м году** после прекращения менструаций у 25–50% всех женщин постменопаузального возраста.

Тем не менее подобные изменения возможны не только в связи с физиологическим угасанием репродуктивной системы женщины зрелого возраста: причиной могут также выступать первичная гипогонадотропная аменорея, раннее прекращение функции яичников либо их утрата вследствие операции, постгистерэктомический синдром (вследствие нарушения кровоснабжения органов малого таза после пересечения маточной артерии возможно угасание функции даже **интактных яичников**) и даже **лактационная аменорея**. В последнем случае состояние классифицируют как «лактационная вагинальная атрофия».

В наиболее авторитетном документе, относящемся к обсуждаемому вопросу, «Рекомендациях по ведению пациенток с постменопаузальной урогенитальной атрофией», составленных экспертами Международного общества по менопаузе¹, признано, что симптомы эстрогенной недостаточности, урогенитальной атрофии и условно физиологического старения

на самом деле общие. Авторы предлагают расценивать все возможные признаки комплексно, учитывая лишь частоту возникновения и степень нарушения качества жизни пациентки (см. таблицу). Наиболее часто наблюдают следующее сочетание жалоб: сухость во влагалище (75%), диспареуния (38%), боль и дискомфорт в области вульвы (15%).

Иссушающая хроника

Первую (но не обязательную) патогенетическую стадию урогенитальных нарушений в постменопауде характеризует феномен **«молчаливой атрофии»**: в норме выработка женских половых гормонов снижается очень плавно, концентрация эстрадиола в сыворотке крови постепенно падает — с показателей, типичных для репродуктивного возраста (диапазон 147–1468 пмоль/л), до 73 пмоль/л и ниже². Если в этот период пациентка пришла на плановый осмотр или по другому поводу, врач может визуально увидеть характерную картину атрофии многослойного плоского эпителия и другие признаки, однако клинических проявлений ещё нет и часто женщина **жалоб активно не предъявляет**.

Чаще всего в этом периоде у женщин может быть единственный симптом — снижение увлажнённости влагалища

Урогенитальные симптомы, физиологические и анатомические изменения, связанные с дефицитом эстрогенов

Вульва	Влагалище	Мочевой пузырь и уретра
<ul style="list-style-type: none"> Исчезновение жировой прослойки в больших половых губах Истончение и уменьшение размеров больших и малых половых губ Укорочение крайней плоти и чрезмерное обнажение клитора либо атрофия клитора Повышенная уязвимость для химических и физических воздействий, восприимчивость к инфекциям Выпадение волос на лобке 	<ul style="list-style-type: none"> Недостаточная увлажнённость слизистой оболочки Снижение кровенаполнения и микроциркуляции Сглаживание складок слизистой оболочки, потеря эластичности Диспареуния Зуд, жжение, болезненность Истончение вагинальных тканей и нарушение характеристик эпителия (склонность к ороговению) Поражения слизистой оболочки, в том числе петехии, микротрешины, изъязвления и вторичное воспаление Укорочение, фиброзирование, сглаживание или облитерация свода влагалища и/или сужение входа во влагалище Повышенная восприимчивость к механическим повреждениям Ухудшение заживления травм (в том числе послеоперационных швов) Аномальный показатель индекса созревания эпителия влагалища: уменьшение числа поверхностного слоя клеток, увеличение доли парабазальных клеток Снижение содержания гликогена в эпителиальных клетках влагалища Изменение микробного пейзажа: вместо лактобацилл преобладают условные патогены Увеличение влагалищного pH выше 5,0 Патологические выделения (бели) Инфильтрация подслизистого слоя лимфоцитами и плазматическими клетками 	<ul style="list-style-type: none"> Сокращение ёмкости мочевого пузыря Уменьшение максимального давления детрузора мочевого пузыря, увеличение объёма остаточной мочи после мочеиспускания, ослабление струи мочи Снижение порога чувствительности мочевого пузыря к наполнению (отсроченный позыв к мочеиспусканию) Ослабление запирательных возможностей сфинктеров Нарушение перфузии периуретральных венозных сплетений Истончение эпителия мочевыводящих путей Дизурия, никтурия и императивные позывы к мочеиспусканию Недержание мочи Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей Нарушение синтеза коллагена в соединительной ткани периуретральной области и тазового дна

при коитусе³. Не каждая пациентка об этом расскажет врачу. Нередко женщины пытаются решить столь деликатную проблему в «обход» гинеколога с помощью различных лубрикантов, которые только усугубляют ситуацию, поскольку могут вызывать аллергическую реакцию. Поэтому основная задача врача, консультирующего пациентку в периоде менопаузального перехода (в возрасте 44–49 лет), выявить «неактивные» жалобы, задав простой вопрос: «Вы пользуетесь лубрикантами?»

У пациенток репродуктивного возраста достаточные уровни циркулирующих в крови эстрогенов способствуют полноценному созреванию и слущиванию влагалищного эпителия, богатого гликогеном. Такие условия чрезвычайно благоприятны для поддержания здорового микробиоценоза половых путей, представленного преимущественно лактобактериями.

Именно они перерабатывают гликоген и выделяют молочную кислоту и перекись водорода, поддерживая низкий уровень pH среды, а это, в свою очередь, ингибирует рост большинства патогенных микроорганизмов.

Таким образом, чем бы ни был обусловлен эстрогеновый дефицит, он неизбежно оказывается на слизистой оболочке мочеполовых путей: в вагинальной микрофлоре становится всё меньше лактобактерий, а рост pH среды позволяет «неблагополучным соседям» из прямой кишки колонизировать освобождающуюся нишу. Так в микробном пейзаже формируется преобладание представителей семейства *Enterobacteriaceae*, особенно *E. coli*, что создаёт все предпосылки для клинической картины вагинита или цервицита, значительно повышает риск восходящей инфекции мочевыводящих путей и предрасполагает к расстройствам мочеиспускания⁴.

Именно поэтому наиболее частыми **жалобами** во вторую стадию заболевания становятся зуд, жжение и боль в области вульвы, сухость влагалища и обусловленная этим болезненность полового акта, дизурические проявления (частые позывы к мочеиспусканию, недержание мочи, в том числе ночное). **Около 10–15%** всех женщин старше 50 лет страдают от частых эпизодов рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей — уретрита и цистита⁸.

Без правд переадресации

Выявление жалоб на дизурические явления, особенно рецидивирующие и рефрактерные к терапии, нередко побуждает акушера-гинеколога «переадресовать» пациентку к **урологу или нефрологу**, однако спешить с этим не стоит, если не исключён гипоэстрогенный патогенез состояния.

Поскольку нижний сегмент мочевыводящих путей (уретра, мочевой пузырь) и влагалище имеют общее эмбриональное происхождение, развиваясь из единого мочеполового синуса, то и гормональная регуляция для этой системы общая. Слизистые оболочки, кожа и попечнополосатые мышцы промежности, мышцы и сосуды влагалища, уретры, треугольника Льето и дна мочевого пузыря наряду с прогестероновыми и андрогенными содержат **рецепторы**, чувствительные к эстрогенам, причём последних больше всего^{4,9,10}.

С одной стороны, при снижении выработки эстрогенов яичниками под ударом наряду с репродуктивной оказывается и мочевая система; с другой стороны, эта взаимосвязь позволяет терапевтически воздействовать на состояние и функцию слизистых оболочек в том числе мочевыводящих путей эндогенными эстрогенами, нормализуя микробиоценоз и снижая адгезию возбудителей мочеполовой инфекции. У урологов и нефрологов **нет возможностей** столь глубокого этиотропного воздействия, а назначение повторных курсов антибиотиков и даже заместительная терапия лактобактериями не решают проблемы (противомикробная терапия даже усугубляет её, «размывая» последние

Префки нас бы не поняли

Ещё сравнительно недавно, в XIX веке, средняя продолжительность жизни была **меньше** возраста наступления менопаузы, то есть большинство наших прародительниц попросту не доживали до симптомов эстрогенового дефицита. Потребность коррекции менопаузальных расстройств представлена перед медиками уже в начале XX века, когда средняя продолжительность жизни превысила наконец средний возраст наступления менопаузы. К концу XX века женщина уже **почти треть жизни** проводила в состоянии возрастного дефицита эстрогенов (и сопутствующих симптомов).

Согласно демографическим данным Института экономики переходного периода*, в 2000 году средняя продолжительность жизни российских женщин составляла 72,2 года⁵, а в 2013 году достигла 76 лет⁶. Согласно прогнозу института, средняя продолжительность жизни женщин в нашей стране к 2050 году может возрасти до 84,5 года. Вероятно, показатель сравняется со среднеевропейскими цифрами (от 80 до 85,5 года в 2014 году)⁷.

Независимо от истинности этого прогноза доля пожилых в популяции (и, в частности, женщин в постменопаузе) будет плавно возрастать вследствие снижения уровня рождаемости, причём такая тенденция характерна не только для России, но и для многих стран Евросоюза и Северной Америки. Именно поэтому проблемам климакса и сопутствующих ему урогенитальных расстройств необходимо уделять пристальное внимание уже сегодня, ведь благодаря прогрессу женщинам репродуктивного возраста наших дней предстоит прожить в постменопаузе **примерно полжизни**⁴. Хорошо бы сделать эти годы приятными.

* Институт экономики переходного периода — независимая некоммерческая научно-исследовательская организация, с 1990 года консультирует органы государственной власти Российской Федерации в экономических и статистических вопросах, также собирает и анализирует информацию в интересах Всемирного банка, Международного валютного фонда и крупнейших частных компаний России.

остатки механизмов поддержки вагинального нормоценоzoа). Таким образом, перенаправление необследованной пациентки с любой формой вагинита, возникшего у женщины в постменопаузе, либо мочевой инфекцией — тактика глубоко ошибочная, поскольку заставляет пациентку двигаться по замкнутому кругу череды обострений и практически бесполезных курсов противомикробного лечения.

Взаимодействие уролога и гинеколога чаще всего происходит перед плановыми операциями на тазовом дне у пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи.

Одно из показаний для вагинального эстриола в виде свечей или крема — подготовка к урогинекологическим операциям и реабилитация после них. В России пионерами применения эстриола в урологии были Д.Ю. Пушкарь с коллегами¹¹. В ходе работы авторы сравнивали эффективность такой подготовки пациенток в постменопаузе, проводимой в течение 2–3 нед, к операции, выполняемой влагалищным доступом. В сравнении с теми, кто лечения не получал, женщины из первой группы отмечали меньшую продолжительность болей и влагалищных выделений после хирургического вмешательства, а также дизурии после удаления уретрального катетера. К тому же получавшие эстриол женщины раньше возвращались к сексуальным отношениям.

Что касается дифференциальной диагностики и возможного перенаправления пациентки репродуктивного возраста к другим специалистам, следует учитывать, что собственно гипоэстрогенизм может быть спровоцирован и не относящимися к климактерию ситуациями, в том числе физиологичными или ятrogenными. В их числе:

- аменорея на фоне грудного вскармливания;
- терапия селективными модуляторами рецепторов эстрогена (мифепристан и улипристала ацетат);
- лечение агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибиторами ароматазы;
- длительная терапия высокими дозами гестагенов.

У пациенток с сахарным диабетом также возможны снижение влагаличной секреции и возникновение жалоб



© photodiv / Shutterstock.com

на сухость влагалища, однако патогенез этих изменений обусловлен диабетической нейропатией и микроваскулярными нарушениями¹.

Perineum: междисциплинарный перекрёсток

Атрофическим изменениям при дефиците половых гормонов подвержены также **наружные половые органы**, причём под удар попадает не только кожа вульвы (дефицит эстрогенов), но и большие половые губы. Последние по причине гипоандрогенеза постепенно утрачивают стержневые волосы (то же происходит и с лобковыми волосами), что дополнительно неблагоприятно оказывается на вагинальном биоценозе: оволосение промежности обеспечивает необходимую аэрацию и препятствует транслокации нежелательной кишечной микрофлоры, которая под воздействием кислорода погибает.

Как правило, эти изменения прогрессируют значительно медленнее, чем атрофия слизистой оболочки влагалища,

либо вовсе с ней не коррелируют. Кожа истончается, на ней легко возникают трещины и экскориации. Вследствие исчезновения подкожной жировой ткани большие половые губы становятся морщинистыми и дряблыми; атрофия малых половых губ вариабельна — от полной редукции до формирования сращений, отягчающих клиническую картину урологических нарушений. Если редукция тканей клитора происходит раньше, чем сокращение размеров препуциальной складки, наблюдают аноргазмию, если наоборот — выражены жалобы на болезненность прикосновений к органу. Сморщивание эпителиальной выстилки влагалища и его укорочение приводят к тому, что слизистая оболочка мочеиспускательного канала выступает либо выпадает из наружного отверстия уретры.

Изменения вульвы в целом весьма разнообразны и, пожалуй, сходны с таковыми при склеротрофическом лише. В случаях, осложняющихся синехиями, кровоточивостью, зудом в области промежности и другими необычными симптомами, пациенток нередко направляют на консультацию к **дерматологии**. Не отрицая возможностей междисциплинарной терапии, следует отметить, что без **ликвидации дефицита эстрогенов**



© Gajuszko-Photo / Shutterstock.com

[При снижении синтеза эстрогенов яичниками под удар попадает мочевая система; эта взаимосвязь позволяет терапевтически влиять на состояние и функцию слизистых оболочек в том числе мочевыводящих путей экзогенными эстрогенами, нормализуя микробиоценоз и снижая агрезию возбудителей уроинфекции.]

генов под руководством акушера-гинеколога положительных сдвигов в состоянии пациентки ожидать не приходится.

Безусловно, «золотым стандартом» восполнения дефицита эндогенных гормонов признана МГТ. Тем не менее нередки ситуации, когда её системное назначение по каким-либо причинам невозможно (существуют противопоказания либо пациентка отказывается от гормональной терапии) или время «окна терапевтических возможностей» было упущено. Важно помнить, что даже в странах Евросоюза лишь 25% женщин применяют МГТ¹. Для оставшихся 75%, рискующих или уже страдающих от урогенитальной атрофии, следует рассмотреть возможность назначения локальных эстрогенов, оптимально в форме вагинальных свечей или крема.

В настоящее время в России существует лишь один эстрогенсодержащий препарат в форме вагинального крема — «Овестин» (1 мг эстриола в 1 г крема, прилагаемый аппликатор отмеряет рекомендуемую суточную дозу в 500 мкг). Дополнительное преимущество крема — возможность местного применения при атрофических изменениях кожи вульвы. При выраженной атрофии уровагинального эпителия (особенно у пожилых пациенток с длительным периодом эстрогенного дефицита) необходимо начинать терапию именно с крема, содержащего эстриол, поскольку истончённая слизистая оболочка нередко реагирует сильным раздражением и зудом на введение любого препарата в виде свечей.

Учитывая, что дисгормональная атрофия вульвы возможна у женщин различного возраста, для пациенток с сохранной сексуальной функцией особенно ценные лубрикантные свойства крема: на фоне использования исчезает дискомфорт при половом акте.

Секс как лечение?

Помимо дизурии и изменений вульвы, явный дискомфорт пациенткам с атрофическим вагинитом причиняет половой акт. **Диспареуния** обусловлена эстрогенодефицитным регрессом не только слизистой оболочки, но и соединительнотканых структур, составляющих тазовое дно, — влагалище

сужается и укорачивается; помимо возникновения трещин и эрозий происходят натяжение и микротравматизация глубоких слоёв тканей, включая мышцы и связки.

Жалобы на кровоточивость после полового акта могут создать серьёзные трудности лечащему врачу, поскольку обнаружение источника кровотечения затруднено и дифференциальная диагностика с маточным кровотечением весьма непроста даже при тщательном осмотре. Однако **отказ от сексуальных контактов лишь усиливает атрофию;**

нестезирующим действием, поэтому все способы лечения *a priori* считают малоэффективными. Именно поэтому с пациентками, имеющими опыт самолечения, нужно проводить большую разъяснительную работу.

В настоящее время наиболее популярно (как по данным анкетирований врачей и пациенток, так и по данным дистрибуторов) именно локальное, вагинальное назначение эстриола в форме суппозиториев. Из числа имеющихся на рынке аналогов целесообразно отдавать предпочтение оригинальным

[Рациональная тактика профилактики тяжёлых форм атрофических изменений предусматривает назначение локальной терапии эстриолом уже при наличии самых первых признаков урогенитальных расстройств.]

именно в этих случаях наблюдают наиболее тяжёлые формы атрофических изменений — формирование кольцевидных сужений и **стеноза влагалища** вплоть до полной **окклюзии**.

Рациональная тактика профилактики подобных трудно поддающихся лечению осложнений атрофии влагалища предусматривает назначение локальной терапии эстриолом уже при наличии самых первых признаков урогенитальных расстройств. Даже если МГТ не вызывает у пациентки возражений, на проведение соответствующего обследования перед назначением МГТ необходимо значительное время (следует исключить все противопоказания). Рационально сразу назначить женщине местное лечение — коррекция наиболее дискомфортных симптомов и достижение удовлетворительно-го качества жизни обеспечат доверие женщины и её **приверженность** ко всем последующим назначениям врача. Внести коррекцию в назначения можно и позже.

Следует принимать во внимание, что, прежде чем обратиться за медицинской помощью, многие пациентки пытаются решить проблему «сухости и «болезненности во время секса» самостоятельно — как правило, посредством различных кремов, мазей, лубрикантов, иногда даже с местно-

препарата с **микронизированной формой**^{*} гормона, таким как свечи «Овестин» (0,5 мг эстриола в каждой). Для сравнения: большинство дженериков содержат обычный эстриол, и ожидать от них той же эффективности было бы недальновидно.

Безопасный среди эффективных

Поскольку лечение урогенитального синдрома менопаузы требует устранения атрофических изменений эпителия не только во влагалище, но и в мочевыводящих путях, патогенетическая направленность (заместительная дотация эстрогенов) безальтернативна, а эффективность не вызывает сомнений¹⁰. При этом каждый конкретный случай требует **выбора** лишь между системным или местным способом введения гормона, в зависимости от преобладающих в клинической картине нарушений.

Применительно к обсуждаемой теме некоторые авторы сообщают, что препараты для системной МГТ не оказы-

* Микронизация частиц лекарства (изменение их формы и размеров) увеличивает биодоступность препарата и площадь его всасывания¹².

вают должного эффекта на симптомы урогенитальной атрофии в 30–45% наблюдений¹³, тогда как низкодозированные эстрогены для местного применения у женщин в постменопаузе более эффективны¹⁴. Результативность немедикаментозного лечения приближается к таковой у плацебо и значительно уступает эстрогенам.

В фундаментальных исследованиях, публикуемых на протяжении 35 лет, показано, что среди эстрогенов наименьшим системным эффектом обладает эстриол¹³. Поскольку одним из ключевых

время взаимодействия с эстрогеновым рецептором и влияния на метаболизм в клетке составляет 6–20 ч⁴.

Именно для локального применения эстриола (например, в виде единственного оригинального препарата «Овестин», который выпускают в двух интравагинальных формах — в виде крема и свечей) у пациенток с урогенитальной атрофией доказаны следующие терапевтические эффекты¹⁰:

- восстанавливает **структуру слизистой оболочки** влагалища и мочевого пузыря;

[Ключевое отличие эстриола — кратковременность его эффектов (не более 1–4 ч), благодаря чему не происходит пролиферация эндометрия.]

условий эстрогенотерапии в международной практике принята ежегодная оценка состояния эндометрия пациенток, исследователи и клиницисты волей-неволей накопили значительную базу, подтверждающую безопасность локальных форм эстриола в отношении гиперплазии или карциномы эндометрия.

При соединении с эстрогеновым рецептором на поверхности клеточной мембранны образуется комплекс «эстроген—эстрогеновый рецептор», который после перемещения к ядру клетки включает соответствующие реакции: репликацию, транскрипцию, трансляцию и т.д. Эстрогеновый сигнал меняет физико-химические характеристики клетки, активируя синтез белков, запуская деление клеток многослойного плоского эпителия, обеспечивая их созревание с накоплением гликогена и своеобразное слущивание (этот процессы поддерживают микробиоценоз влагалища).

После реализации запрограммированных эффектов комплекс «эстроген—эстрогеновый рецептор» покидает ядро, поступает на поверхность клетки и распадается. Ключевое отличие эстриола от других эстрогенов заключается в **кратковременности** его эффектов — взаимодействие с ядерными структурами продолжается **не более 1–4 ч**, благодаря чему усиления пролиферации эндометрия не происходит. Именно поэтому нет необходимости дополнительного приема гестагенов. Для сравнения: у эстрадиола

- способствует **реколонизации** влагалища лактобактериями (даже без их дотации), закислению вагинальной среды и тем самым препятствует развитию инфекции и воспаления;
- стимулирует **пролиферацию эпителия и секрецию слизи** во влагалище и уретре;
- улучшает **кровоснабжение** слизистой оболочки уретры и влагалища;
- увеличивает содержание **коллагена** в соединительной ткани влагалища и уретры, связочном аппарате малого таза;
- повышает **тонус гладких мышц** влагалища, уретры, а также мышц тазового дна, способствует удержанию мочи.

Первые признаки клинического улучшения наблюдаются уже через 5 дней местной терапии эстриолом, однако для достижения оптимального клинического эффекта необходимо не менее 2 нед ежедневного применения. Скорость развития клинического эффекта зависит от степени атрофии и длительности постменопаузы (чем он больше, тем меньше в тканях сохранных рецепторов к эстрогенам). После коррекции атрофических изменений необходимо продолжать использование эстриола в поддерживающем режиме. С точки зрения комплаентности (в том числе экономичности) для этой цели подходит крем «Овестин», одной упаковки которого пациентке хватит на 4 мес поддерживающей терапии.



Несмотря на внушительную распространённость и разнообразие патологических изменений, ассоциированных с эстрогендефицитной урогенитальной атрофией, существенное усиление патологических признаков при отсутствии должного лечения, около 70% пациенток сообщают, что их лечащий врач «редко» или «никогда не спрашивал» о наличии вагинальной сухости и сопутствующих изменениях¹⁵. Только 25% женщин готовы активно сообщить врачу о беспокоящих их симптомах, причём если уж они решаются на этот смелый шаг, то делают это в красках («...сухость такая, словно между ног наядочная бумага»), т.е. уже доведя ситуацию до неприемлемой степени выраженности¹.

Конечно же, ни пациентка, ни врач не заинтересованы в том, чтобы ситуация усугубилась до тяжёлых и трудноизлечиваемых форм, однако практические реалии пока ещё довольно часто доказывают обратное. Своевременное назначение эстрогенсодержащего средства для местного применения значительно проще и безопаснее, чем любые другие варианты патогенетической помощи, а профилактика всегда лучше, чем героическая борьба с последствиями.

So remember, just ask! 

Комментарий SP. Для начала можно распечатать на листе бумаги крупную надпись «**Важно! Вы ощущаете сухость и дискомфорт в промежности? Не забудьте сказать об этом своему врачу!**» и по-весить её так, чтобы пациентка могла прочесть, уже сидя в кабинете, и собраться духом, пока вы заполняете документацию или готовитесь к осмотру. Так вы поучаствуете в добром деле активного поиска тех, кто страдает (вероятно, давно и молча), и получите возможность им помочь.

* «Не забудьте спросить!» — к этому призывают акушеров-гинекологов Международное общество по менопаузе. В российских реалиях, вероятно, правильнее обратиться с этими словами к пациентке. Впрочем, неважно, кто первым поднимет тему, лишь бы адекватная терапия урогенитальной атрофии была назначена вовремя.

Овестин® – счастье зрелой жизни!

Эстриол



**Овестин помогает устраниить
симптомы, вызванные дефицитом эстрогенов
в период менопаузы:**



крем и свечи

ОТПУСКАЕТСЯ
БЕЗ РЕЦЕПТА



ООО «Аспен Холс», 123317, г. Москва,
Пресненская наб. 6, стр.2,
Бизнес-Центр «Империя Тауэр», 31 этаж.

1 Инструкции по медицинскому применению Овестин свечи и крем
Свидетельство о регистрации:
П N013327/01 П N013327/02 ООО «Аспен Холс» 22.07.2014
01-2015-QVE-01-2017-RUS-058-SS

Рейтинг

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

[Осторожно: аборт]

Для библиографических ссылок

- Каракалис Л.Ю., Рябинкина Т.С. Терапевтическая стратегия постабортной реабилитации в целях борьбы с эндометриозом // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №2 (25). — С. 87–94.

StatusPraesens



аборт и эндометриоз: прогулка по минному полу

Терапевтическая стратегия постабортной реабилитации
в целях борьбы с эндометриозом



Авторы: Людмила Юрьевна Каражалис, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Кубанского ГМУ (Краснодар);
Татьяна Сергеевна Рябинкина, StatusPraesens (Москва)

Чем вреден аборт? Этот вопрос в целом не должен вызывать затруднений у практикующих специалистов, однако **конкретные** ответы на него периодически нуждаются в **актуализации**. Тем более что доказательная база по этой крайне болезненной для российского социума теме пополняется довольно активно.

Одно из таких «модных» для исследователей направлений — **аборт и риск пролиферативных заболеваний эндометрия, а также эндометриоза**. Всё, что касается этой патогенетически сложной болезни, сейчас на пике исследовательской активности, а значит, есть новости, которые должны быть сообщены думающему специалисту. Ведь основная задача медицинской службы — минимизировать тот вред, который не готовы принимать в расчёт сами женщины, особенно страдающие эндометриозом. Отсутствие грамотных **реабилитационных мероприятий** после искусственного прерывания гестации — вот камень преткновения, болевая точка отечественного здравоохранения.

До сих пор почти миллион россиянок ежегодно выбирает **аборт** в качестве основного метода планирования семьи — в 2013 году, по данным Росстата, так поступили более 1 млн 120 тыс. наших соотечественниц, причём больше чем у половины из них **аборт был уже не первым**.

А между тем при общей рождаемости около 1,5 млн и государственных демографических амбициях непрятожно выглядят даже учтённые **абORTы**, тогда как реальная статистика может

быть в 1,5–2 раза выше. Ситуация становится ещё более драматичной, если попытаться ответить на вопрос, у какой части этих женщин **репродуктивную систему** можно было бы признать здоровой после искусственного прерывания беременности. Если учитывать не только нарушения половой сферы (хотя и они затрагивают около 3/4 пациенток), но и вегетативные нарушения¹, а также риски для будущей беременности и отдалённого здоровья самой женщины, то вредоносность **абORTа** может

[Всегда нужно помнить, что прилагательное «безопасный» применительно к тому или иному виду прерывания беременности всё же гораздо правильнее употреблять в сравнительной форме — «более безопасный» [или даже «менее опасный»].]

быть оценена как приближающаяся к 100%. (При этом не стоит забывать тот вопиющий факт, что **Каждая пятая** материнская смерть в стране происходит по вине **искусственного прерывания беременности**², причём у половины погибших гестацию прерывают по медицинским показаниям.)

Опасность аборта обусловлена не только чисто механическим травмирующим воздействием медицинских инструментов в случае «классического» кюретажа (чрезмерно «глубокое» выскабливание, инфицирование, травмы, кровотечение), но и **гормональным дисбалансом**, неизбежным при стрессовой остановке планомерной работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси³. Последнее, кстати, не так уж сильно зависит от метода прерывания беременности, и хотя доля медикамен-

тиле воздействия на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось действительно можно сравнить с **краш-тестом**^{**}. Изъятие из организма развивающегося эмбриона означает резкое прекращение поступления в материнский кровоток **хорионического гонадотропина** (ХГЧ), который поддерживает жёлтое тело беременности и «мотивирует» его к синтезу прогестерона, главного гравидарного гормона.

Концентрация прогестерона катастрофически быстро падает (в течение 24 ч уровень в крови эстрогенов и прогестерона уменьшается в 5 раз⁴), и вся ЦНС, включая гипоталамические структуры, в одиночестве лишается своего главного «успокоителя», — как известно, прогестерон по механизму обратной связи подавляет синтез, например, ФСГ, а также оказывает

женщин, перенёсших медицинский аборт¹) в классическом его виде: дисменорея, бесплодие центрального генеза, вегетативные нарушения и прогрессирующее нарастание массы тела⁵.

Именно в резко появившемся, выраженному и некомпенсированном гормональном дисбалансе и кроется главная причина многих отдалённых нарушений. Особенно велик риск осложнений после прерывания **первой** беременности у молодых женщин (59,4%). Тем не менее и накопительный вред от аборта врачи тоже наблюдают нередко — чем больше прерываний, тем чаще возникают хронические расстройства^{6,7}.

Неучитываемое

Безусловно, наиболее известные осложнения аборта — **инфекционно-вспалительные**: острый эндометрит вплоть до септических процессов, хронический эндометрит как проявление аутоиммунного воспаления с формированием реконструктивно-пластиической недостаточности эндометрия. Не менее информирован социум о резко повышенном риске **бесплодия** разнообразного генеза (трубно-перитонеальное, центральное, на фоне хронического эндометрита). Однако ряд состояний по-прежнему не ассоциирован с искусственным абортом в умах врачей-практиков. А между тем эти риски следуют воспринимать как сурзовую действительность.

По данным разных авторов, менструальный цикл стойко нарушается у 25–52% женщин, перенёсших аборта¹⁸. При этом сбой в регулярности менструаций — лишь видимое проявление стойкого гормонального дисбаланса на фоне нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, которые в итоге способны выступить причиной **пролиферативных заболеваний**, и в первую очередь, конечно же, **эндометриоза**.

Ещё в 2002 году были получены убедительные данные о том, что три и более аборта в анамнезе **7-кратно** повышают вероятность adenомиоза⁹. В цитируемом исследовании приняли участие 1850 женщин, которым предстояла гистерэктомия; в 368 удалённых препаратах был обнаружен adenомиоз. Интересно, что сопоставление данных анамнеза позволило вывести

[**Изъятие из организма развивающегося эмбриона означает внезапное прекращение поступления в материнский кровоток ХГЧ, который поддерживает жёлтое тело беременности и «мотивирует» его к достаточному производству прогестерона, главного гормона для сохранения здоровой гестации.**]

тозного аборта оптимистично растёт по всей стране (в частности, данные Свердловской области за 2014 год — 27%*), всегда нужно помнить о том, что прилагательное «безопасный» применительно к тому или иному виду прерывания беременности всё же гораздо правильнее употреблять в сравнительной форме — «более безопасный» (или даже «менее опасный»).

мощное анксиолитическое воздействие (особенно заметное во второй половине беременности в виде так называемого «progesterонового блока»). Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось в ходе этого своеобразного краш-теста попадает в ситуацию **шокового пробуждения** — и далеко не всегда она способна выдержать такую нагрузку.

Срыв адаптации от неминуемо возникающей «гормональной бури» сразу после аборта, особенно при наличии преморбидного фона (а здоровая беременная в наши дни — почти исчезнувшая разновидность), выражается в мощном защитном угнетении **гипоталамической системы** и формировании гипоталамического синдрома (у 52% жен-

Аборт как краш-тест

Даже без учёта психологического стресса для женщины внезапное исчезновение из матки плодного яйца и **прекращение всех его гормональных сигналов** по

* Доклад главного акушера-гинеколога Свердловской области, канд. мед. наук Н.А. Зильбер в рамках II Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (23–25 апреля 2015 года).

** Краш-тест (англ. crash test — аварийный тест) — испытание автомобилей на безопасность, осуществляемое производителем: воссоздание в искусственных условиях дорожно-транспортного происшествия для оценки степени повреждений, которые может получить как сам автомобиль, так и его пассажиры.

достоверную корреляцию этого заболевания с перенесёнными хирургическими abortionами (методика дилатации и кюретажа). В 2009 году итальянские исследователи подтвердили связь между adenомиозом и хирургическим abortionом в анамнезе: согласно результатам работы, в когорте женщин, перенёсших гистерэктомию по поводу доброкачественных заболеваний, выявление adenомиоза было достоверно ассоциировано с выскабливанием стенок полости матки ($OR\ 1,9$; $95\% DI\ 1,2-2,8$)¹⁰.

Abortы в анамнезе к высокодостоверным факторам риска эндометриоза отнесли и авторы работы, опубликованной в 2015 году (в исследование вошли 945 женщин, перенёсших гистерэктомию, — у 327 из них в макропрепаратах был обнаружен adenомиоз)¹¹. Исследование было выполнено в Турции, где методика кюретажа до настоящего времени по-прежнему распространена.

Таким образом, взаимосвязь **медицинского abortionа и повышенного риска эндометриоза** в послеabортный период сегодня доказана более чем достоверно. Авторы всех процитированных публикаций высказывали вполне здравую мысль о том, что нарушение целостности базального слоя эндометрия с железами при «глубоком» кюретаже способно изменить процессы нормального восстановления слизистой оболочки матки с прорастанием её в глубь миометрия (патогенетическая основа adenомиоза).

Дискуссии о связи abortionов с **раком молочных желёз** в научном мире ещё не окончены. И хотя некоторые исследователи не нашли достоверной корреляции¹², ряд публикаций сообщают о том, что риск этого злокачественного заболевания у женщин, перенёсших прерывание беременности, заметно возрастает¹³. О такой тенденции свидетельствуют также результаты некоторых исследований с дизайном «случай—контроль», а метаанализ 2014 года прямо указывает на повышение вероятности рака молочной железы у пациенток после однократного abortionа на 44% ($p<0,001$), после двух — на 76%, трёх — на 89%¹⁴.

Ещё один недостаточно принимаемый во внимание акушерами-гинекологами аспект прерывания беременности — **психические и депрессивные расстройства** послеabортного периода, вплоть до суицидальных попыток¹⁵. Так, исследователи из Венгрии сообщают о том, что каждая пятая пациентка после abortionа страдает от клинически выраженных признаков депрессии¹⁶. В работе норвежских специалистов, охватившей 768 пациенток в возрасте 15–27 лет, прервавших беременность, риск нарушений психического состояния в целом оказался повышен в 3,5 раза (95% DI 2–6,1)¹⁷.

Авторы из разных стран мира высказывают мнение, что abortion сам по себе не может служить причиной психических отклонений, однако, как показывает практика, способен выступать мощным фактором, провоцирующим их развитие. И хотя чётких данных, которые сопоставляли бы гормональные и психические изменения после abortionа, нет, поиск эндокринных причин постабортной депрессии ещё не завершён. Как уже было сказано, сразу после артифициального прерывания беременности уровень эстрadiола и прогестерона за сутки снижается более чем 5-кратно, и, вероятно, это может оказывать воздействие на monoaminergicкие структуры и ЦНС в целом⁴.



Желанная беременность под угрозой

Что касается следующей, уже желанной беременности, то негативный груз абортов «за плечами», к сожалению, сказывается и здесь. Бесплодие, привычное невынашивание беременности, преждевременные роды — риск всех этих состояний у женщины с абортом в анамнезе безусловно возрастает¹⁸. Так, до 30% перинатальных потерь приходится на долю пациенток, ранее прерывавших гестацию⁸.

Основные осложнения последующих беременностей и родов таковы (различия у женщин после хирургического и медикаментозного абортов достоверны; $p < 0,05$)¹⁸:

- Угрожающее невынашивание — у 52% после хирургического аборта и у 45% — после медикаментозного.
- Угроза преждевременных родов — у 19 и 8%.
- Аномалии родовой деятельности — у 22 и 12%.
- Абдоминальное родоразрешение — у 29 и 18%.
- Плацентарная недостаточность — у 51 и 32%¹⁸.

В *послеродовом периоде* у женщин, ранее перенёсших хирургическое прерывание беременности, достоверно чаще приходится выполнять ручное обследование стенок полости

матки по поводу задержки частей плаценты (у 8%) и гипотонического кровотечения (у 2%).

Что касается *детей*, появляющихся на свет от матерей, перенёсших аборт, то акушерами-гинекологами из Канады по этому поводу был опубликован систематический обзор 37 исследований. Результатом работы стало понимание того факта, что риск *досрочного рождения* детей при наличии у женщины аборта в анамнезе повышен на 35%, а *низкой массы тела при рождении* — в 2 раза¹⁹. Известно также, что эти новорождённые чаще страдают от острых нарушений неонatalного периода, что приводит к увеличению детской заболеваемости и смертности⁷. По российским данным¹⁸, *задержку роста плода* наблюдают у 14 и 9% беременных после хирургического и медикаментозного аборта соответственно, тогда как у первобеременных этот показатель достоверно ниже — лишь 4,5%.

У новорождённых от матерей с искусственным абортом в анамнезе достоверно чаще нарушен период ранней постнатальной адаптации: асфиксию средней степени тяжести отмечают втрое чаще по сравнению с контрольной группой (10 и 3% соответственно), нарушение мозгового кровообращения смешанного генеза I-II степени — в 2 раза чаще (26–27 vs 11%)¹⁸.

[Механическое повреждение, фактически неизбежное при «выскабливании до хруста», может сопровождаться одновременным «заселением» эндометриоцитами толщи мышечной стенки матки, создавая предпосылки для развития эндометриоидных эктопических очагов — аденомиоза.]



Выводыдумающих

Безусловно, исключить аборты из жизни общества или хотя бы минимизировать их число — мечта любой прогрессивной страны. История России уже содержит печальные примеры взрывного роста материнской смертности при «загоне аборто в подполье», поэтому противовесом **малоэффективным** запретам должна стать планомерная и систематизированная работа, в которой ключевая роль отведена врачу-гинекологу. В этой деятельности важно выделить три составляющие.

Во-первых, врач, в полной мере владеющий всей информацией, должен сообщать женщине о **возможных рисках**: для того и нужна «неделя тишины» (или 48 ч в зависимости от срока гестации), чтобы беременная могла ещё раззвесить все «за» и «против», поскольку на самом деле аргументов «против» аборта намного больше. Женщина должна чётко осознавать, что любое прерывание беременности вредит её здоровью — сейчас и в отдалённый период. Под угрозой оказываются также само существование и здоровье **будущих желанных детей**.

Во-вторых, при твёрдом решении пациентки пройти процедуру медицинского прерывания беременности можно и нужно минимизировать вред от искусственного аборта, поэтому врач должен аргументировать выбор методик, более щадящих, чем дилатация и кюретаж. Кроме того, чрезвычайно важна **послеабортная реабилитация** — и это уже сфера непосредственных врачебных обязанностей.

В-третьих, акушеру-гинекологу необходимо чётко определить контингент женщин, где аборты, а следовательно нежеланная беременность, прогнозистически особенно опасны. В условиях дефицита времени и ресурсов именно у этой категории пациенток нужно целенаправленно проводить **профилактические** мероприятия, добиваясь рациональной контрацепции и разъясняя данной женщине абсолютную недопустимость внепланового зачатия и дальнейших травматичных манипуляций с эндометрием. Одна из таких чрезвычайно распространённых клинических ситуаций — уже упоминавшийся выше **эндометриоз**.

Альтернативный взгляд на эндометриоз

В сентябре 2014 года в Сочи на VII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраперсии» проф. Сергей Александрович **Леваков** (Москва) представил интересный доклад, посвящённый проблеме эндометриоза. Во всём мире именно лапароскопическое обследование считают приоритетным способом точной диагностики этого заболевания, однако докладчик предложил альтернативу — УЗИ органов малого таза с цветовым допплеровским картированием потоков крови. Этот метод позволяет не только оценить ангиогенез и в целом активность патологического процесса, но и прогнозировать дальнейшее течение заболевания²⁰. А вот целесообразность исключительно диагностической лапароскопии профессор поставил под сомнение. Он высказал точку зрения, что эту операцию следует проводить лишь тогда, когда вмешательство, возможно, придётся расширять до радикального, чтобы сразу удалить эндометриоидные очаги, и то если на протяжении нескольких месяцев медикаментозного лечения не выявлено положительной динамики течения болезни.

Проф. С.А. Леваков обратил внимание на один из инновационных способов верификации предполагаемого диагноза эндометриоза — **эмпирическое назначение комбинированного гормонального контрацептива с диеногестом** (например, препарата «Сиулет»), который обладает выраженными антипролиферативными свойствами и достоверно воздействует на основные звенья патогенеза. Если при приёме такого препарата пациентка отмечает улучшение (менструальный цикл приходит в норму, болевой синдром исчезает), можно предполагать, что у неё — эндометриоз*.

* VII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраперсии». Пост-релиз и материалы научной программы [Сочи, 6–9 сентября 2014 года]. Вып. 2: Гинекология XXI века: время инноваций / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2014. 20 с.

Гремучая мясо

Современные представления о роли аборта в патогенезе эндометриоза предполагают параллельное воздействие сразу нескольких **взаимоотягочающихся** факторов. И первый из них — механическое травмирование слизистой оболочки матки. Травмы эндометрия при любых внутриматочных вмешательствах (а при кюретаже особенно) нарушают гистологический барьер между базальным слоем эндометрия и миометрием. Механическое повреждение при «выскабливании до хруста» может сопровождаться одновременным «заселением» эндометриоцитами толщи мышечной стенки матки, создавая предпосылки для развития эндометриоидных эктопических очагов (аденомиоза).

В этой связи довольно любопытны результаты научной работы 2013 года, доказавшей, что клетки эндометриоид-

ных гетеротопий имеют много общих черт с клетками эндометриальных желёз базального слоя эндометрия²¹: экспрессируют одни и те же поверхностные маркеры (в частности, ядерный Sox9 и поверхностный SSEA-1), что говорит об их высокой степени подобия и, вероятно, может объяснить как происхождение эндометриоидных гетеротопий, так и их повышенные пролиферативные «таланты».

Как известно, во время менструации отторгается лишь **функциональный** слой эндометрия, тогда как базальный слой становится источником восстановления слизистой оболочки матки (см. инфографику). Этот ежемесячный процесс «возрождения» эндометрия обеспечивают именно эпителиоциты, расположенные на дне эндометриальных желёз, которые для слизистой оболочки матки выполняют функцию в некотором роде стволовых клеток.

Именно эти эпителиоциты желёз базального слоя эндометрия, обладая более высоким пролиферативным потенциалом, могут давать начало эндометриоидным гетеротопиям, если окажутся **вне** типичного места локализации. В частности, глубокое выскабливание с травмированием миометрия способно механически переносить эти потентные к пролиферации клетки в глубь стенки матки, обеспечивая увеличение риска аденомиоза.

[Наиболее эффективный способ добиться стабилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси как метода профилактики эндометриоидных гетеротопий — применение средств пероральной контрацепции сразу после прерывания беременности.]

Для реализации этих предпосылок не менее важна возникающая сразу после аборта «гормональная буря»⁴, которая выливается в **стойкий** дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и прогестерондефицитное состояние в результате стрессового прерывания беременности. Итогом может выступать относительный **гиперэстрогенизм**, который опасен в плане пролиферативных «фантазий» укрепившегося не на месте эндометрия. Таким образом, эндометриоидные гетеротопии, начавшиеся как группа клеток с рецепторами к половым стероидам, реагирующих на циклические изменения в организме женщины и способных к пролиферации, продолжают «менструировать» и в области своего аномального расположения.

Не менее важная составляющая — местные иммунные нарушения в виде **хронического эндометрита**, который регистрируют по меньшей мере у 25% женщин, перенёсших аборта³. Воспаление эндометрия носит аутоиммунный характер, а **провоспалительный** тип иммунного ответа (по Th₁-типу) не только препятствует зачатию и вынашиванию беременности (одна из причин бесплодия после аборта), но и потворствует тому же воспалению в области эндометриоидных гетеротопий²² — воспалению выраженному, но малоэффективному в плане устранения очагов эндометриоза. Именно такое

вялотекущее и **физиологически неоправданное** воспаление становится причиной главных клинических проявлений эндометриоза — болевого синдрома и бесплодия.

О заметной роли иммунных нарушений свидетельствует тот простой факт, что почти у 90% женщин репродуктивного возраста бывают ретроградные менструации, однако не все, а только 2–15% в популяции страдают эндометриозом²³. Это позволяет пред-

выявлен практически у каждой десятой женщины в популяции.

Как бы то ни было, постабортную (и, что крайне важно с позиции акушера-гинеколога, **гормональную**) реабилитацию должны проходить **все** женщины, перенёсшие искусственное прерывание беременности.

В случае если пациентка уже страдает эндометриозом, это позволит нивелировать негативное влияние механического вмешательства и гормонального стресса, а значит, предотвратить прогрессирование болезни. Интересно, что женщинам с эндометриозом в рамках поддержания и восстановления репродуктивной функции крайне необходимы те же эффекты гестагенного компонента, что и пациенткам, перенёсшим аборта: блокада овуляции, ликвидация гормонального дисбаланса (за счёт **стабилизации** гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси) и ослабление пролиферативных процессов в организме.

У женщин с невыявленными пролиферативными заболеваниями предупреждение гипоталамо-гипофизарно-яичникового стресса после аборта будет профилактировать возникновение эндометриоидных гетеротопий, равно как и других последствий аборта, таких как аутоиммунный эндометрит.

Наиболее эффективный способ добиться стабилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси — назначение средств пероральной контрацепции **сразу после** прерывания беременности. Применительно к теме эндометриоза рациональнее всего использовать средства, содержащие **диеногест**.

Целесообразность применения диеногеста при эндометриозе подкреплена уровнем доказательности A^{28–30}. Обладая всеми свойствами эндогенного прогестерона, диеногест проявляет также ряд эффектов, напрямую не связанных с его стероидной структурой:

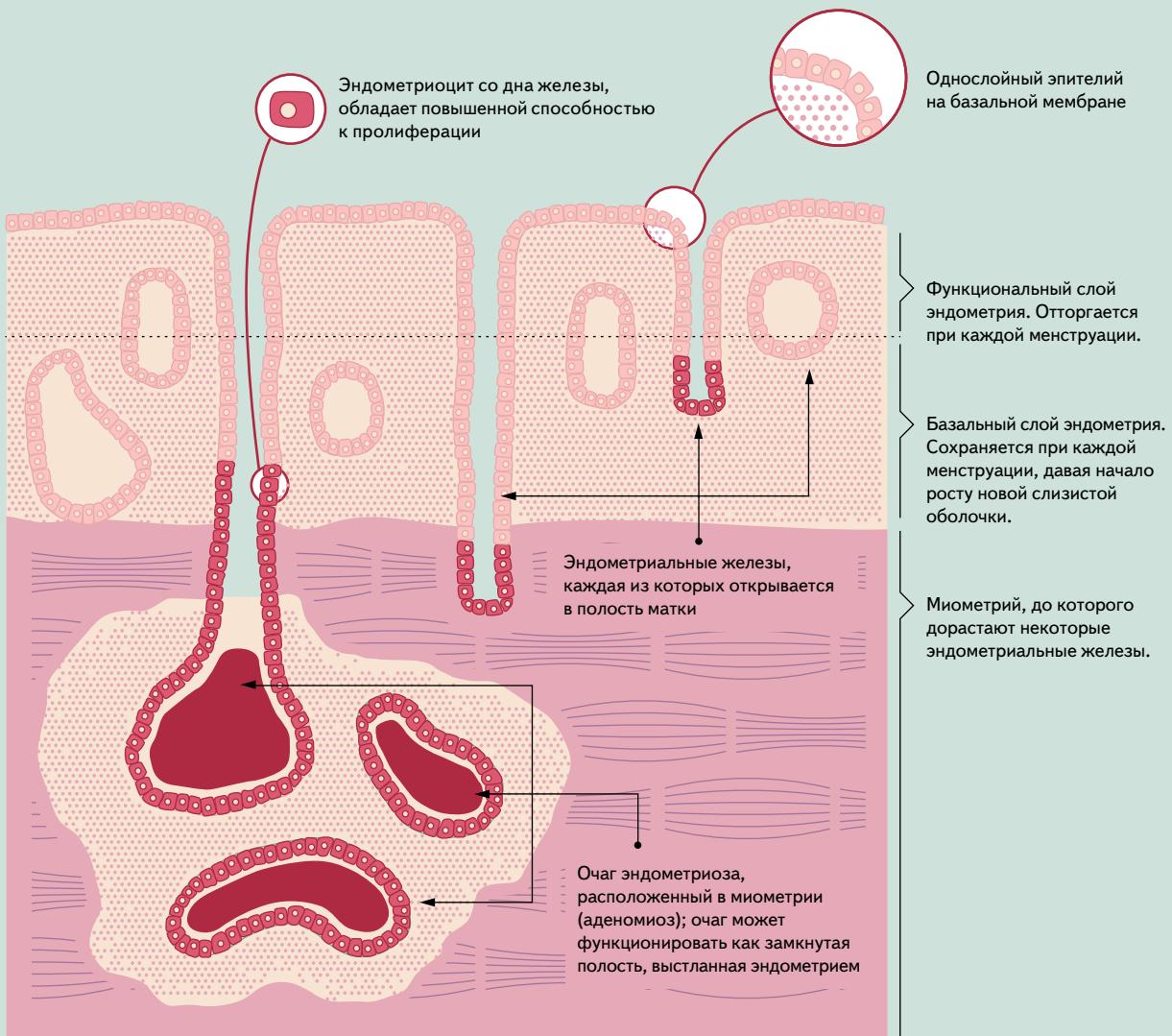
- противовоспалительный (снижение уровня простагландинов);
- иммуномодулирующий (уменьшение содержания ФНО- α);
- антиангиогенный (снижение уровня эндотелиального фактора роста сосудов).

Дополнительно диеногест, блокируя ароматазу в клетках эндометриоидных гетеротопий, сокращает выработку

Добиться гормонального штиля

Очевидно, что при наличии **предсуществующего** эндометриоза аборта может способствовать дальнейшему **прогрессированию заболевания** и уж точно не добавит здоровья репродуктивной системе. Тем не менее и такие варианты, когда пациентка с эндометриозом приходит прерывать нежеланную беременность, — не редкость в практической работе, поскольку при надлежащем обследовании эндометриоз может быть

ПОЧЕМУ АБОРТ МОЖЕТ ПРОВОЦИРОВАТЬ ЭНДОМЕТРИОЗ? ВЕРСИЯ



ВЫВОД

При глубоком выскабливании стенок матки «до хруста» возможны повреждения не только базального слоя эндометрия, но и травма мышечного слоя. В миометрий могут поступать клетки эндометрия со дна эндометриальных желёз, обладающие повышенной пролиферативной активностью, — основа для формирования adenомиоза²¹ при условии гормонального дисбаланса, неминуемо возникающего после аборта.

эстрadiола³¹. Это лишает патологические очаги возможности пролиферировать, скрываться от иммунокомпетентных клеток³² и инициировать неоангиогенез³³. Благодаря подавлению пролиферативных процессов при приёме диеногеста эндометриоидные очаги заметно уменьшаются³⁴.

[Консенсус постулирует возможность начинать терапию эндометриоза с медикаментозных методов и при отсутствии положительного эффекта на протяжении 6 мес ставить вопрос об операции, которая по-прежнему остаётся «золотым стандартом».]

Глобальный консенсус

В 2011 году на XI Всемирном конгрессе по эндометриозу (Монпелье, Франция) было принято решение о разработке Глобального консенсуса по ведению больных эндометриозом (*Global consensus on the management of endometriosis*), обобщающего всё, что достоверно известно о вопросах диагностики, лечения и профилактики рецидивов болезни. Спустя два с лишним года напряжённой работы, в марте 2013-го, Всемирное общество по эндометриозу (*World Endometriosis Society*) выпустило в свет 69 итоговых положений³⁶.

Чаще всего эндометриозом страдают женщины репродуктивного возраста, и у них крайне важно сохранить fertильность. В консенсусе подчёркнута ключевая стратегия — консервативная терапия должна быть назначена вне зависимости от того, будет ли пациентка прооперирована. И хотя лапароскопическая верификация диагноза с одновременным оперативным лечением эндометриоза по-прежнему остаётся «золотым стандартом», новый консенсус постулирует возможность начинать терапию с медикаментозных методов и при отсутствии положительного эффекта на протяжении 6 мес ставить вопрос об оперативном вмешательстве.

Тем не менее даже при планировании и проведении хирургического вмешательства прекращать фармакотерапию не стоит: «...в рутинной практике медикаментозное лечение по отношению к хирургическому следует использовать в качестве вспомогательного, причём как до операции, так и после, — для профилактики рецидивов эндометриоза».

Консенсус рекомендует следующие препараты **первой линии** фармакотерапии этого заболевания:

- прогестины;
- комбинированные гормональные контрацептивы (в том числе с диеногестом);
- нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики.
Ко **второй линии** относят:
- агонисты ГнРГ + «возвратную» (add-back) терапию средствами для МГТ;
- левоноргестрелвыделяющую внутриматочную систему.

Выбор препарата и длительность его приёма зависят в первую очередь от клинического варианта эндометриоза (стадии по данным лапароскопии, симптомов), а также от возраста женщины и сроков до планируемой беременности.

Приём 2 мг диеногеста в комбинации с 30 мкг этинилэстрadiола (например, в составе препарата «Сиулет»; режим 21/7) купирует дисменорею и позволяет достичь гипо- либо атрофии эндометрия, а при длительном приёме, следовательно, стойкой атрофии и эндометриоидных гетеротопий^{24,35}.

В отсутствие диагностированного эндометриоза назначение контрацептивов с диеногестом вполне оправдано тем фактом, что искусственное прерывание беременности увеличивает риск этого пролиферативного заболевания. Следовательно, к стабилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, которую может обеспечить любой КОК, диеногест добавит **профилактическое** антипролиферативное воздействие.



Статистика последствий, которыми оборачиваются abortionы, красноречива: 55% случаев бесплодия супругов — это следствие перенесённого abortionа¹, а каждое прерывание беременности методом дилатации и куретажа представляет собой реальную угрозу хронического эндометрита, атрофии эндометрия³ и, как стало понятно^{9–11}, эндометриоза. Однако не только инвазивные, но и более безопасные способы прерывания беременности стрессово воздействуют на работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Вывод напрашивается сам: лучший abortion — тот, которого не было, и именно эту **миссию** берут на себя и реализуют современные методы гормональной контрацепции.

Важно, что одна и та же терапевтическая стратегия помогает не только защитить женщин с уже имеющимся эндометриозом, но и предотвратить это пролиферативное заболевание. Приём комбинированного препарата с выраженной антипролиферативной активностью оптимальен в плане профилактики возникновения и прогрессирования эндометриоидных гетеротопий после прерывания гестации.

От нежеланной беременности всех женщин защитить нельзя, поэтому сегодня, когда далеко не всегда и не везде на каждую пациентку получается уделить **те самые 20 мин**, следует концентрировать клиническое внимание хотя бы на больных, в том числе эндометриозом, у которых любая травматичная манипуляция с эндометрием должна вызывать у думающего специалиста стойкую ассоциацию с **прогулкой по минному полю**.

Библиографию см. на с. 124–126.

Силуэт[®]

низкодозированный комбинированный
оральный контрацептив

2 мг диеногеста + 0,03 мг этинилэстрадиола, 21/7

ВСЕГДА В ДВИЖЕНИИ

Постоянный контроль цикла

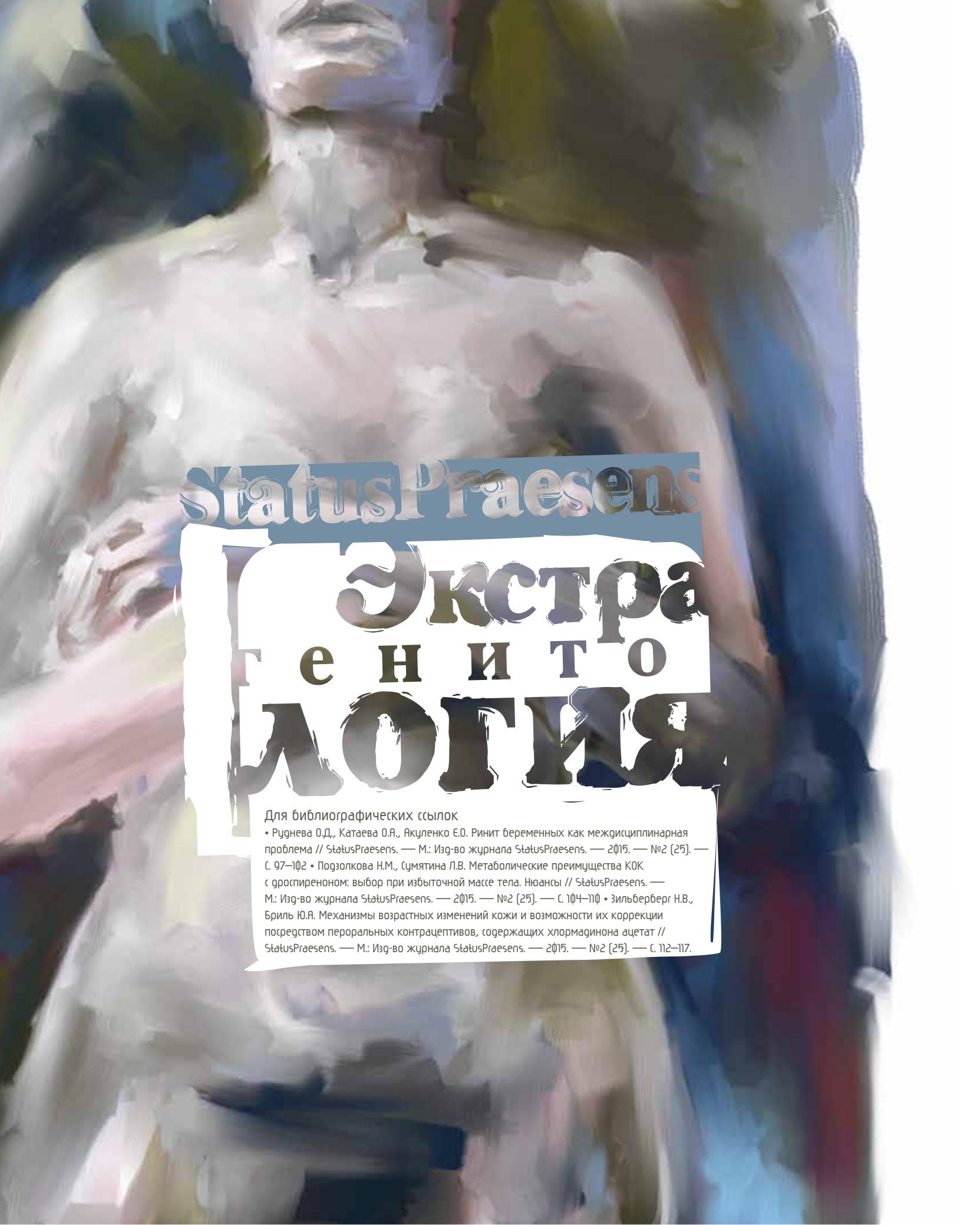
- Доказанная биоэквивалентность
- Традиционный режим приёма - 21/7*
- Отсутствие:^{*} • андрогенного,
 - минералокортикоидного,
 - глюокортикоидного эффектов

* Инструкция по медицинскому применению препарата Силуэт*



ГЕДЕОН РИХТЕР

реклама



StatusPraesens

Экстра Генито Мологи

Для библиографических ссылок

- Руднева О.Д., Катаева О.Я., Акуленко Е.О. Ринит беременных как междисциплинарная проблема // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №2 (25). — С. 97–102 • Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В. Метаболические преимущества КОК с дроспирононом: выбор при избыточной массе тела. Ноансы // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №2 (25). — С. 104–110 • Зильберберг Н.В., Бриль Ю.А. Механизмы возрастных изменений кожи и возможности их коррекции посредством пероральных контрацептивов, содержащих хлормадинона ацетат // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №2 (25). — С. 112–117.

лёгкость дыхания — лёгкость бытия

Ринит беременных как междисциплинарная проблема



Авторы: Ольга Дмитриевна Руднева, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, Ольга Александровна Катаева, Елена Олеговна Акуленко, StatusPraesens (Москва)

В период беременности **почти у трети** женщин возникает проблема затруднённого носового дыхания¹. Как правило, заложенность носа прогрессирует по мере увеличения срока гестации, а после родоразрешения в течение 2 нед исчезает. И связано это обычно как раз с гестационным процессом.

Тем не менее справедливости ради стоит уточнить, что список причин заложенности носа не ограничивается сугубо «акушерскими» факторами. В силу **физиологической иммуносупрессии** у беременных легко возникают инфекционный ринит и аллергические изменения слизистой оболочки носа; так, распространённость аллергического ринита у этой категории пациенток составляет 10–30%². Наружение носового дыхания существенно снижает качество жизни, не даёт нормально спать, провоцирует ронхопатию [храп], становясь источником постоянного стресса для беременной.

И здесь главный вопрос — что делать? Классические деконгестанты [типа старого доброго «Нафтозина»], как выяснилось, не вполне безопасны...

Весьёз о рините у беременных заговорили ещё в 1898 году, когда Джон Ноланд Маккензи (John Noland Mackenzie) в своей статье «The physiological and pathological relations between the nose and the sexual apparatus of man»³ опубликовал любопытное наблюдение, что у женщин во время менструации и в гестационный период чаще возникает ощущение заложенно-

сти носа, и предположил существование **связи между женской половой и дыхательной системами**.

Перерыв в научных публикациях продолжался почти полвека: следующее упоминание об этой нозологии относится к 1943 году — Мид Мохан (Meade

* «Физиологическая и патологическая взаимосвязь между половой системой и носом человека».

Mohun) писал об этом в статье «Incidence of vasomotor rhinitis during pregnancy»⁴. Вообще 40-е годы прошлого столетия оказались весьма продуктивными для исследования вопроса ринитов и их причин именно в связи с беременностью. Так, Люсинда Бернхаймер (Lucinda Bernheimer) и Самюэл Соскин (Samuel Soskin; 1940) описывают случаи эффективного применения эстрогенов для лечения атрофического ринита⁵. Эти факты способствовали возникновению **теории о влиянии эстрогенов** на развитие ринита в гравидарный период, и она актуальна до сих пор⁶.

Носовая обструкция вынуждает женщину постоянно дышать ртом, а это неизбежно означает сухость слизистых оболочек ротовой полости и проникновение холодного и загрязнённого воздуха в дыхательные пути (высокий риск бронхолёгочных заболеваний и даже кариеса). Продолжительный ринит сопровождается гиповентиляцией придаточных пазух носа с риском синуситов и отита.

Обозначая остроту проблемы, следует упомянуть о том, что всего 2–3 нед нарушения дыхания достаточно, чтобы у пациентки сформировалась **стойкая гипоксия**, в свою очередь провоцирующая повышенную утомляемость, головные боли и слабость, и без того свойственные периоду гестации. В этом контексте, конечно, не добавляет оптимизма хорошо известная любому практикующему акушеру-гинекологу связь гипоксии организма матери с неблагоприятными внутриутробными условиями развития плода, **презклампсией**, артериальной гипертензией⁷.

Внесезонная беременность

В качестве одной из самых опасных причин нарушений носового дыхания во время гестации важно назвать в первую очередь **аллергический ринит**.



© Dima / Shutterstock.com

[Использование беременными сосудосуживающих деконгестантов оказалось достоверно ассоциировано с пороками развития плода — риск увеличивается в среднем в 7–8 раз.]

Эта проблема уже давно вышла за пределы сугубо медицинской и во всём мире признана социально значимой. И это неудивительно, так как, по оценкам специалистов, распространённость аллергических заболеваний в Европе, к примеру, составляет в среднем от 14 до 31% взрослого населения⁸.

В классическом виде аллергический ринит (поллиноз) — **воспаление (!)** слизистой оболочки носа, развивающееся в результате контакта с аллергенами (компоненты пыли, в том числе пылевые клещи, пыльца, споры грибов и другие субстанции)⁹. Симптомы типичны: затруднённое носовое дыхание, обильные выделения водянистого характера из носа, слезотечение, зуд в носу, приступообразное чихание; последнее возникает у аллергиков чаще по утрам и в момент контакта с аллергеном.

Существуют две основные формы заболевания.

- **сезонный** аллергический ринит, симптомы которого появляются в определённое время года и чаще всего обусловлены контактом с пыльцой какого-либо растения.
- **круглогодичный** аллергический ринит, признаки которого выражены на протяжении всего года или периодически возникают вне зависимости от сезона.

Самое тревожное применительно к гестации, что аллергический ринит часто сопутствует **бронхиальной астме**.

Аллергическую природу ринита можно **преполагать** при повышении количества эозинофилов в анализе крови (а затем и в назальном мазке). Далее пациентки должны быть обязательно осмотрены **оториноларингологом** и получить консультацию **аллерголога**. Для постановки диагноза необходимы кожные аллергические пробы, позволяющие точно установить виновный аллерген или чаще аллергены (пробы проводят вне беременности)².

Кстати, сегодня в литературе всё чаще можно встретить такое понятие, как **неаллергический ринит**, обусловленный влиянием неаллергических компонентов, например изменений погоды, резкого запаха¹⁰.

* «Распространённость вазомоторного ринита при беременности».

Инфекты как данность

В период массового наплыва простудных заболеваний перед акушерами-гинекологами, да и перед терапевтами, возникает тревожная перспектива появления в кабинете беременной, страдающей **инфекционным ринитом**. С одной стороны, сведения о возбудителях этого заболевания достаточны: вирусы (гриппа, парагриппа, аденоизуры, энтеровирусы, риновирусы), бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*) и даже грибы, бактериально-грибковые ассоциации, условно-патогенные бактерии¹¹. В зависимости от стадии течения болезни (сухой стадии раздражения, стадии серозных выделений, стадии слизистогнойных выделений, стадии разрешения) меняются и клинические проявления.

В лечении обычно ограничиваются местными сосудосуживающими средствами (деконгестантами) и «общеукрепляющей терапией», подразумевающей обильное питьё и поливитамины. Однако тут и возникает главная **сложность**, неизбежная при рините у беременных, — ограниченность средств местной терапии (см. далее). А пациентку **без терапии оставлять нельзя**.

Мнения экспертов... сошлись?

Если с аллергическим и сезонным ринитом всё относительно понятно, то споры вокруг патогенеза **ишиопатического** нарушения носового дыхания при гестации (а это две—четыре из каждого 10 женщин) не утихи до сих пор, хотя всё больше исследователей склоняются к **гормональной теории** развития ринита в гравидарном периоде; более того, его всё чаще называют именно **гормональным ринитом**^{12–14}. Обнаружение в слизистой оболочке носовой полости **рецепторов к эстрогенам** стало одним из оснований для признания этого гормона едва ли не важнейшим «виновником» ринита в период беременности¹⁵. Кстати, в качестве подтверждения этой версии исследователи отметили факт, что применение оральных контрацептивов с высоким содержанием этинилэстрадиола, столь популярных в конце прошлого века, нередко сопровождалось заложенностью носа. Эти гормоны ингибируют ацетилхолинэстеразу и усиливают активность ацетилхолина в крови, что и обуславливает отёк и полнокровие слизистой оболочки носа.

Ещё один участник патогенеза ринита — **человеческий плацентарный лактоген** (*human placental lactogen**), синтез которого запускается после окончания I триместра гестации. Эффекты этого гормона на сосудистое русло сопоставимы с таковыми у прогестерона: он вызывает периферическую вазодилатацию, увеличивает объём внеклеточной жидкости¹.

В 2013 году малайзийские учёные опубликовали результаты исследования, доказавшего связь изменения уровня эстрогена, прогестерона, человеческого плацентарного

лактогена и **инсулиноподобного фактора** роста с вероятностью возникновения ринита у беременных. У пациенток, страдающих ринитом в III триместре, находили достоверно более высокие уровни эстрогена и инсулиноподобного фактора (17,45 и 397 нг/мл), чем у здоровых женщин из группы сравнения в тот же период (12,58 и 310,71 нг/мл соответственно)¹⁷.

Как бы то ни было, независимо от причины заложенности носа в гравидарный период необходимо лечение. Однако наиболее распространённые симптоматические средства из группы α -адреномиметиков (например, нафазолин и др.) оказались **отнюдь не безопасными**.

Местные, но опасные

Назначение беременной сосудосуживающих препаратов (в том числе и местно) сопряжено с повышенным риском. Это в первую очередь негативное влияние на развитие плода (тератогенное действие), а также ухудшение маточно-плацентарного кровотока. Группа исследователей из Бостонского университета под руководством директора Центра эпидемиологии проф. Аллена Митчелла (Allen A. Mitchell) уже представила доказательства этого факта¹⁸. Учёные проанализировали информацию о 12,7 тыс. детей, родившихся с 1993 по 2010 год с врождёнными пороками развития (исключив из исследования новорождённых с наследственно обусловленными аномалиями) и 7,6 тыс. здоровых детей. В ходе опроса матери предоставили информацию о том, какие лекарственные препараты они принимали до беременности (за 2 мес)

[О связи между половой и дыхательной системами заговорили в 1898 году, когда обнаружили, что у женщин во время менструации и при беременности возникает ощущение заложенности носа.]

и во время неё. Чаще всего прослеживалась связь аномалий развития пищеварительного тракта, внутреннего уха, сердца плода и применения **интраназальных сосудосуживающих средств**, содержащих фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин и имидазолин.

Применение женщиной препаратов фенилэфрина в I триместре почти в 8 раз повышает риск пороков сердца плода: у женщин, не применявших спрей с фенилэфрином в начальные сроки гестации, вероятность рождения ребёнка с сердечной аномалией составляет 0,3 на 1000 живорождённых, а на фоне его использования возрастает до 2,7 на 1000 живорождённых. В 7,8 раза растёт риск дефектов уха и в 3 раза — стеноэ привратника, если женщина принимала деконгестанты с фенилпропаноламином. Псевдоэфедрин при интраназальном применении увеличивает риск аномалий конечностей плода, а имидазолин — в 3 раза повышает вероятность формирования свищей трахеи и пищевода.

* Человеческий плацентарный лактоген [*human placental lactogen*], или хорионический соматомаммотропин, по своим структуре и функции аналогичен гормону роста. В крови матери обнаруживают на 5–6 неделе беременности, и его уровень возрастает по мере увеличения объёма плаценты. Выполняет метаболические функции: участвует в утилизации глюкозы, обеспечивая энергетические потребности плода¹⁶.

Неспецифично, но результативно

Ещё в студенческие годы многим из нас приходилось слышать поговорку «если насморк лечить, он пройдёт за семь дней, если не лечить — за неделю». Однако в ситуации с ринитом беременных у практикующего врача нет в запасе этой недели ожидания и «ничегонеделания». Организм женщины в этот период и без того испытывает немалую нагрузку: ограничение экскурсии диафрагмы на фоне уменьшения дыхательного объёма лёгких, отёк слизистой оболочки носа затрудняют дыхание, нередко сопровождаются нарушением сна и в целом ухудшают качество жизни, создавая все предпосылки для **ги-поксии**. Уговаривая пациентку потерпеть, врач вряд ли может рассчитывать на исполнение этой рекомендации, тем более что назальные капли в большинстве своём — препараты безрецептурного отпуска. И хотя у всех без исключения деконгестантов в инструкции значится, что при беременности они не противопоказаны, данные о **возможном** тератогенном эффекте следует воспринимать как повод для **жёсткого запрета** на применение этой группы средств в гравидарный период. Однако существуют ли альтернативы?

Есть ряд простых и довольно эффективных мер, облегчающих состояние беременной с насморком. Кровать с приподнятым изголовьем (оптимальный угол 30–45°) обеспечит дренаж содержимого полости носа через наружные носовые ходы, устранит отёчность тканей (заодно предотвратив обратный ток слизи в носоглотку). Не менее важно исключить воздействие сигаретного дыма и других раздражающих веществ. Практически идеальной с точки зрения профилактики аллергии выглядит рекомендация установить воздушные фильтры в помещении, причём наиболее качественную очистку воздуха обеспечат НЕРА-фильтры (от англ. High Efficiency Particulate Absorbing). В помещении следует регулярно проводить уборку и поддерживать высокую влажность воздуха.

[Нарушение системы мукоцилиарного клиренса тормозит процесс освобождения полости носа и пазух от секрета. Раствор морской воды облегчает эвакуацию секрета.]

Основной и наиболее эффективный способ предотвратить аллергический ринит — исключить **контакт с аллергеном**: убрать из дома животных, старые ковры и перьевые подушки, поскольку продукты жизнедеятельности их обитателей (пылевых и перьевых клещей) — сильнейшие аллергены¹⁹. Всего 1 см пера содержит до 200 клещей, соответственно, во всей подушке их может быть больше 3 млн. Следует помнить, что даже синтетические подушки небезопасны в этом отношении при длительном использовании — клещи с удовольствием живут на пыли, волосах и слущенных чешуйках кожи. Такие подушки нужно регулярно промораживать и тоже менять.

При отсутствии противопоказаний очень полезны лёгкие и средние физические нагрузки. В основе их положительного

эффекта лежит вазоконстрикторная реакция на физические упражнения, которая сохраняется в течение часа после окончания зарядки. В результате выполнения упражнений возникает лёгкая усталость, что также улучшает сон.

Существуют данные об успешном использовании **внешних расширителей** носовых ходов у беременных, особенно в тех случаях, когда нарушения носового дыхания сопровождаются расстройством сна²⁰.

Не стоит недооценивать и значение **информированности женщины** о возможности возникновения у неё того или иного состояния во время гестации. В силах врача объяснить, что ринит беременных — явление не столь редкое, с ним можно справиться и для этого есть все возможности. Пациентка, знающая об этом, меньше подвержена стрессу, роль которого в развитии ринита также несомненно доказана²¹.

Лечить можно тем, чём можно

Медикаментозное лечение представляет большие трудности из-за невозможности применения беременными большинства препаратов. Спектр лекарственных средств невелик.

Относительно безопасными (категория B, согласно известной классификации FDA) признаны препараты кромолин-натрий²², лоратадин (B)²³, цетиризин (B)²⁴, монте-лукаст²⁵. Эти лекарственные средства для приёма внутрь способны бороться исключительно с аллергическими проявлениями ринита. В категорию C (для этой группы препаратов ожидаемый терапевтический эффект должен оправдывать их назначение, несмотря на вероятность потенциального риска для плода) попадают фексофенадин²⁶, местный оксиметазолин²⁷, хотя в свете новых данных²⁸ безопасность этого α-адреномиметика нужно тоже поставить под сомнение.

Тем не менее реальность вносит свои коррективы. В случае с **назальными деконгестантами** ситуация сегодня просто удручающая, зачастую мало контролируемая. Все привыкли к тому, что эффект от применения этой группы препаратов наступает быстро, да и рецепта для их приобретения в аптеке не требуется. Такая доступность лекарств, помноженная на недостаток информированности пациенток о побочных эффектах, нередко провоцирует более длительный приём препарата, усугубляя симптоматику назальной обструкции, в том числе за счёт медикаментозного ринита (есть и такой). В этот замкнутый круг вписываются ещё большая частота «закапываний» в нос, повышение дозы и прогрессирование заболевания: вполне обратимый ринит на фоне гестации трансформируется в лекарственный ринит, справиться с которым уже гораздо труднее. Именно поэтому информация, регламентирующая применение интраназальных средств во время беременности, обязательно должна быть и у лечащего врача, и у самой пациентки.

Вазоконстрикторы и интраназальные глюкокортикоиды достаточно широко используют для лечения ринита, однако в период гестации они не рекомендованы ввиду наличия немалого количества побочных эффектов и рисков для плода. Условное исключение составляет глюкокортикоид будесонид²⁹, который показан для лечения бронхиальной астмы (ингаляционно!) на ранних сроках гестации и может быть использован для местной терапии ринита.

Красота простых решений

Одно из наиболее удачных решений гравидарного ринита — **назальный лаваж**, или всем отлично известное с детских лет промывание носа³⁰. Эта процедура имеет этиотропное значение: она позволяет механически удалить («смыть») патоген со слизистой оболочки полости носа. Кроме того, как известно, назальное воспаление сопровождается качественными и количественными изменениями секрета³¹, которые проявляются нарушением его реологических свойств, а в более выраженных случаях происходит повреждение мерцательного эпителия. Все это снижает мукоцилиарную активность.

Нарушение **системы мукоцилиарного клиренса** тормозит процесс освобождения полости носа и пазух от секрета. Изменить положение дел, облегчив эвакуацию секрета и размягчение сухих корок, позволяют **растворы, содержащие соли**: специализированный раствор для назального лаважа на основе **морской воды**, готовый физиологический раствор из аптеки, солевой раствор, приготовленный в домашних условиях.

В 2012 году был опубликован систематический обзор и метаанализ, объединивший более 400 пациентов, которым в качестве дополнительной терапии **аллергического ринита** назначали **солевые назальные орошения**³². Результат оказался довольно впечатляющим: применение раствора морской воды значительно уменьшило выраженность назальной симптоматики почти у 28% пациентов (столько же участников исследования отметили улучшение качества жизни), а у 62% больных эта процедура позволила **уменьшить количество употребляемых лекарственных препаратов**. При этом ни у одного из участников исследования не наблюдали осложнений или побочных эффектов.

Противовоспалительный эффект солевых ингаляций известен со времён Гиппократа; бальнеотерапия — целая наука, обосновавшая существование и развитие курортов. Тем не менее состав морской воды в природных условиях различается, что, однако, не препятствует реализации её бактерицидных, иммуностимулирующих, противовоспалительных свойств и даже способ-



© kozostan / Shutterstock.com

Сила моря против насморка

В клинической практике для лечения ринита, в том числе у беременных, разрешён к применению «Аква Марис», который представлен несколькими лекарственными формами.

Для устранения **симптомов заложенности носа** — одной из самых частых проблем, вызывающих выраженный дискомфорт, показано назначение назального спрея «Аква Марис Стронг», содержащего **гипертонический (имеющий повышенное содержание соли)** раствор морской воды и оказывающего противомикробное и противоотёчное действие.

Благодаря разности осмотического давления «Аква Марис Стронг» способствует «вытягиванию» жидкости из клеток слизистой оболочки, уменьшая отёк и облегчая носовое дыхание. Микроэлементы морской воды восстанавливают повреждённую слизистую оболочку. «Аква Марис Стронг» рекомендован в качестве деконгестанта — альтернативы синтетическим α-адреномиметикам, которые нежелательно применять при беременности и использовать дольше рекомендованного курса (5–7 дней). Форма **спрея**, в отличие от аэрозоля, мягко орошает полость носа, доставляя гипертонический раствор для его дальнейшего осмотического взаимодействия со слизистой оболочкой. Применяют «Аква Марис Стронг» по 1–2 вспрыскивания в каждую ноздрю 3–4 раза в сутки.

Принципиально новый препарат «барьерного» действия для профилактики и уменьшения симптомов **аллергического ринита** — «Аква Марис Сенс». В его состав входит эктоин (циклическая аминокислота), обладающий свойством создавать прочные ковалентные связи с молекулами воды, формируя на поверхности слизистой оболочки своеобразную защитную плёнку. Образовавшийся **эктоин-гидрокомплекс** препятствует адгезии аллергенов на слизистой оболочке носа и уменьшает возможность индуцирования аллергической реакции. Благодаря хорошему профилю безопасности (полностью натуральное природное средство без консервантов) «Аква Марис Сенс» разрешён беременным и кормящим и может быть использован совместно с другими средствами. Курс применения «Аква Марис Сенс» при аллергическом рините не ограничен.

Для разжижения густой и вязкой слизи при насморке рекомендован аэрозоль «Аква Марис Норм» (изотонический раствор). При использовании аэрозоля, в отличие от спрея, раствор поступает в полость носа под давлением — это позволяет механически удалять слизь и инородные частицы и эффективно промывать полость носа по всей протяжённости носового хода. В лечебных целях «Аква Марис Норм» применяют по 4–6 раз в день.

ности физиологического раствора замещать потерю жидкости в организме. Идея стандартизировать морскую воду стала базисом для создания группы лекарственных препаратов, например «Аква Марис»*, для промывания носа и горла**. Главный их компонент — натуральная вода Адриатического моря.

Сила моря — доказано

Одна из важнейших точек приложения препаратов морской воды — нормализация **мукоцилиарного транспорта**, который напрямую зависит от реологических свойств назальной слизи и частоты биения ресничек мерцательного эпителия. У здорового человека скорость мукоцилиарного транспорта в среднем составляет от 4 до 20 мм/мин.

В одном из отечественных исследований, опубликованном в 2010 году³³, показано, что применение аэрозольной формы **изотонического раствора** морской соли достоверно увеличивает скорость мукоцилиарного транспорта (сахариновое время после терапии уменьшилось с 8 до 5 мин).

Ещё одно доказательство пользы изотонического раствора морской воды в составе комплексной терапии хронического риносинусита продемонстрировали польские специалисты³⁴. В рамках

[Хотя состав морской воды в естественных природных условиях различается, это вовсе не препятствует реализации её лечебных свойств.]

этого исследования пациентов разделили на две группы: в первой применяли местные глюкокортикоиды и орошение полости носа изотоническим раствором морской воды, а в контрольной — только глюкокортикоиды. Через неделю значительное улучшение самочувствия наблюдали у 73,6% пациентов, получавших комплексную терапию, и лишь у 39,6% в контрольной группе. Приме-

* Aqua maris (лат.) — морская вода.

** Для профилактики аллергического ринита можно применять препарат «Аква Марис Сен», с терапевтической целью для устранения заложенности носа — «Аква Марис Стронг», при ринорее — «Аква Марис Норм».

нение изотонического раствора уменьшило отёк слизистой оболочки носовых путей, улучшило дренаж и носовую проходимость (на 45% в контрольной группе и на 72% — в исследуемой), обеспечило увлажнение и очищение слизистой оболочки.

Российские исследователи в 2011 году чётко расставили акценты, сравнив результативность изотонического раствора NaCl (пациенты самостоятельно промывали нос с помощью резиновой спринцовки) и «Аква Марис устройства для промывания носа». У больных с острым риносинуситом (с поражением от одной до трёх околоносовых пазух) устройство для промывания носа оказалось более эффективным, чем домашние процедуры группы сравнения (при прочих равных условиях: терапия антибиотиками, антигистаминными средствами, α-адреномиметиками и секретолитиками). При применении устройства для лаважа быстрее купировалась симптоматика: болезненность пазух, головная боль, отёк и выраженность выделений. Кроме того, «Аква Марис» продемонстрировал своё преимущество в восстановлении мукоцилиарного транспорта. Морфологические признаки затихания острого воспаления и активности воспалительного процесса при использовании специального устройства для промывания носа появлялись быстрее.

числе и по результатам отечественных исследований³⁸.

Важно, что концентрация соли в **гипертонических растворах** выше, чем в тканях организма, что обеспечивает осмотическое влияние раствора на зону отёка. Несложная физика: жидкость из области отёчных тканей по закону осмоса перемещается в полость носа, при этом давление на ткани уменьшается, а та же жидкость разжижает слизь, улучшая её реологические свойства. Итог — нормализация проходимости носовых пазух и восстановление дыхания. Кроме того, бактерицидные свойства гипертонического раствора (дегидратация микробной клетки с её последующей гибелью), с успехом применявшиеся в военно-полевой хирургии ещё со Второй мировой войны для лечения гнойных ран, позволяют рекомендовать орошения носовой полости солевыми растворами для устранения воспалительного процесса при инфекционном рините.



Недостаток информации — вот главная проблема ринита и заложенности носа в гравидарный период. Именно поэтому так важно акушеру-гинекологу, **первому**, к кому приходит пациентка с проблемой (в том числе и не связанный непосредственно с гестацией), в полном объёме владеть информацией обо всех современных возможностях, о самых простых и нехитрых манипуляциях, которые позволят женщине без страха за своё здоровье и здоровье плода спокойно и комфортно вынашивать беременность. Не менее важно ограждать женщину от потенциально опасных влияний.

Да, деконгестанты эффективно снимают заложенность носа, однако **цена** этого симптоматического лечения столь высока, что любой думающий врач и здравомыслящая беременная будут искать и находить альтернативы. Например, средства на основе морской воды, бесспорно доказавшие свою результативность (при заложенности носа в первую очередь с гипертонической концентрацией солей). А безопасность в случае морской воды доказательств, конечно же, не требует. **SP**

Библиографию см. на с. 124–126.

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РИНИТА И ВОСПАЛЕНИЯ ГЛОТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ РАСТВОР НАТУРАЛЬНОЙ МОРСКОЙ ВОДЫ

За счет повышенного содержания соли
способствует выходу жидкости
из межклеточного пространства
и уменьшению отека слизистой оболочки



Реклама



АКВА МАРИС® СТРОНГ: ПРИРОДНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА СОСУДОСУЖИВАЮЩИМ СРЕДСТВАМ

- Уменьшает **отек** и облегчает носовое дыхание
- Оказывает **противовоспалительное**
и антибактериальное действие
- Удаляет **слизь, вирусы и бактерии**
из полости носа



АКВА МАРИС® ДЛЯ ГОРЛА

- Устраняет **раздражение** и защищает
слизистую оболочку глотки
- Повышает **местный иммунитет**
- Повышает **устойчивость** к бактериям и вирусам

AM Стронг: РУ АЛ-000810 от 03.10.2011
AM для Горла: РУ: ЛС-002319 от 09.07.2010

*Рекомендации FDA (American Food and Drug Administration), 1979

Аква Марис® Стронг и Аква Марис® для Горла не содержат консервантов
и действуют только местно

При необходимости могут применяться совместно с другими препаратами



© Tunderfold / Shutterstock.com

с уверенностью в завтрашнем... весе

Метаболические преимущества КОК с дроспирононом:
выбор при избыточной массе тела. Нюансы



Авторы: Наталия Михайловна Подзолкова,
докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой
акушерства и гинекологии РМАПО;
Лилиана Вячеславовна Сумятина, канд. мед.
наук, ассистент той же кафедры (Москва)

Копирайтинг: Хильда Симоновская

Одним из веских аргументов против приёма пероральных эстроген-гестагенных средств, наиболее сложным для преодоления, всегда была и, скорее всего, будет **боязнь прибавки массы тела**. Женщины юного и молодого возраста, даже не имеющие лишних килограммов, активно обсуждают при встречах и на просторах интернета свои опасения, а кое-кто приводит даже печальные личные примеры увеличения массы тела на фоне приёма КОК. Это способно раз и навсегда отвратить от самой идеи гормональной контрацепции женщин лишь со слегка повышенным ИМТ, не говоря уже о тех, кто в действительности страдает ожирением. А таких в нашей стране более 30% популяции¹.

Безусловно, доля истины в этих опасениях существует, однако взрывное развитие средств контрацепции позволило решить и эту проблему — современные КОК, несмотря на некоторую прибавку массы тела в первые месяцы приёма (о чём почти всегда написано в инструкциях), в целом не оказывают заметного «утяжеляющего» влияния. Более того, стали появляться работы о **контрацепции женщин, имеющих ожирение**, — и тоже с утешительными, практически значимыми выводами. Именно такой работе, выполненной под руководством одного из наиболее авторитетных акушеров-гинекологов страны проф. Н.М. Подзолковой, и посвящена настоящая публикация.

Нередко наблюдаемое негативное отношение к гормональным контрацептивам во многом обусловлено **недостаточной информированностью**. Причём в первую очередь — самих врачей, ведь до 1980-х годов в учебниках для медицинских вузов сведений о современных методах контрацепции не было вовсе², и сегодня на просторах нашей страны ведут приём сотни и тысячи наших коллег, не получивших этой информации во время учёбы и, как ни прискорбно, не имеющих возможности для последипломного совершенствования на современном уровне.

Если же акушер-гинеколог не располагает актуальной и доказательной информацией об эстроген-гестагенных средствах, не приходится ожидать большей информированности и от его **пациенток**, так как в российских школах и вузах преподавание основ планирования семьи пока не развились из экспериментального, зачаточного состояния и испытывает тяжёлый конфессионально-общественный гнёт.

Таким образом, вся ответственность за распространение среди пациенток объективной информации о терапевтических возможностях гормональной регуляции fertильности целиком ложится на плечи **врачей** — информированных, непредвзятых, различающих «критерии доказательности» и «маркетологические приёмы», постоянно совершенствующих свои знания. Ограничительные меры в отношении СМИ, последствия экономического кризиса и прочие негативные тенденции привели к тому, что бороться с репродуктивной малограмматостью населения больше некому.

В настоящей статье собраны материалы, иллюстрирующие влияние комбинированных контрацептивов с дроспирононом на массу тела вообще и у пациенток с метаболическим синдромом и ожирением в частности.

Волков бояться...

Интенсивность использования гормональных контрацептивов имеет географические особенности: во многих азиатских регионах культ семьи и многодетности снижает востребованность метода почти до нуля, а в экономически развитых странах именно медикаментоз-

ная **блокада гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси** наиболее популярна у женщин, желающих отложить реализацию репродуктивных планов (30–70%). Однако российский колорит в данном вопросе весьма специчен.

С одной стороны, большинство наших соотечественниц не стремятся к многодетности, с другой — хирургический аборт до сих пор занимает лидирующие позиции среди методов «регуляции численности семьи». Сегодня в России распространённость гормональных контрацептивов, даже по самым оптимистичным оценкам, не превышает 12%³, и, согласно опросам респонденток, самой частой причиной отказа от этого метода регуляции fertильности оказываются опасения **неконтролируемого увеличения массы тела** на фоне использования гормональных средств.

Действительно, первые поколения эстроген-гестагенных средств содер-

жали высокие концентрации совсем других, чем в наши дни, действующих веществ, что и обуславливало побочные эффекты. К примеру, первый контрацептивный препарат, выпущенный в 1961 году, содержал **50 мкг этинилэстрадиола** (для сравнения: современные контрацептивы содержат от 15 до 30 мкг) и **4 мг норэтистерона ацетата** (что почти в 10 раз выше нынешних концентраций прогестинов)⁴. Такое количество экзогенно поступающих эстрогенов действительно сопровождалось метаболическим действием, в том числе увеличением массы тела. Впрочем, когда эти средства стали доступны женщинам европейских стран, даже такие досадные эффекты не повлияли на востребованность «противозачаточных таблеток»: возможность планировать деторождение была слишком ценна, а бесконечная череда беременностей и родов женские фигуры также не стройнила.

От SP: стыдный вопрос

Как получается, что именно в нашей стране многие женщины, стремящиеся отложить деторождение, делают **парadoxальный** выбор, отказываясь от истинной контрацепции в любом виде и отдавая предпочтение хирургическому прерыванию уже состоявшейся беременности? Ведь в XXI веке уже нельзя сослаться на отсутствие альтернатив или информационный вакuum (хотя вопрос репродуктивного образования и обучения планированию семьи по-прежнему стоит остро). Как ни ужасно это звучит, роль ключевого фактора в принятии решения играет именно **доступность**: практически все способы предупреждения зачатия, характеризующиеся убедительной эффективностью, стоят денег, а артифициальный аборт оплачивает государство в рамках системы ОМС, следовательно, для женщины он бесплатен.

Кстати, о финансировании хирургического прерывания беременности в формате ОМС — это действительно редкий случай, когда точка зрения акушеров-гинекологов совпадает с предложением представителя ортодоксальной церкви⁵. Тем не менее «ортодоксально-прогрессивную» мысль хотелось бы продолжить: взамен варварской процедуры гарантиями ОМС следует обеспечить гуманные, неабортивные способы регулирования рождаемости (в том числе различные виды контрацепции, предупреждающие зачатие) и малоинвазивные фармацевтические методики прерывания беременности.

Медицинской общественности очевидно, что полный запрет абортов приведёт лишь к росту криминальных вмешательств и их трагических последствий (материнская смертность), как уже случалось в истории нашей и других стран. Приоритет в форме государственного субсидирования **должен быть отдан именно профилактике** нежеланных беременностей и последующих абортов, ведь предупреждать всегда целесообразнее (в том числе экономически), чем лечить и реабилитировать. А вот вопрос о том, какие именно методики управления fertильностью следует сделать бесплатными для пользователей (в придачу к не требующему финансовых затрат календарному методу, но при этом печально «слабому»), можно было бы вынести на широкое общественное обсуждение.

За более чем полвека эволюции эстроген-гестагенных средств были не только минимизированы **дозировки** и оптимизировано соотношение компонентов. Значительно возросла **селективность прогестагенной составляющей**; предложены **биоидентичные аналоги** половых гормонов; разрабатывают и успешно внедряют **новые способы и формы доставки** препаратов в организм^{6,7}. В результате сегодня метаболические влияния как минимум нейтральны, а для отдельных клинических ситуаций разработаны препараты с терапевтическим потенциалом. В отношении воздействия современных контрацептивных препаратов **на массу тела** тоже есть что отметить.

Ожирение и дисгормональный статус. Что первично?

В мире **каждый третий** человек старше 20 лет имеет избыточную массу тела, **каждый десятый** страдает ожирением, причём отчёлливых гендерных различий в этих показателях не обнаружено¹. Из этого можно сделать важный логический вывод — раз проблема избыточной массы тела **одинаково актуальна** для представителей обоих полов,

то дело отнюдь не в гормональном статусе, который принципиально различен у мужчин и женщин. А вот механизмы взаимосвязи между **экзогенно** получаемыми половыми гормонами и изменением массы тела весьма интересны и неоднозначны.

С метаболической точки зрения ожирению сопутствуют рост инсулинорезистентности тканей, предпосылки к артериальной гипертензии, формирование дислипопротеинемии, нарушение толерантности к глюкозе, повышение риска сахарного диабета 2-го типа. Влияние **этинилэстрадиола**, наиболее распространённого эстрогенного компонента комбинированных контрацептивов, отчасти профилактирует перечисленные нарушения.

Этот активный синтетический эстроген стимулирует синтез белков (аполипопротеидов) в печени, что заметно **улучшает липидный спектр крови**, увеличивает количество транспортных белков и глобулина, связывающего половые стероиды⁸. Однако у этинилэстрадиола есть и негативные метаболические эффекты. Во-первых, это вещество повышает **секрецию инсулина** клетками поджелудочной железы, что может провоцировать либо усугубить нарушение толерантности к глюкозе вплоть до транзиторной инсулинерезистентности⁴. Во-вторых, влияя на синтез триглицери-

дов, комбинированные препараты с этинилэстрадиолом увеличивают **секрецию жёлчи**, что способно нарушить кинетику желчевыводящих путей. В-третьих, избыточный синтез ангиотензиногена печенью дополнитель но активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему⁹ — возникающая в результате **задержка жидкости** не только оказывается на массе тела, но и повышает артериальное давление.

Однако в практической деятельности акушеру-гинекологу нечасто приходится иметь дело с подобными явлениями, поскольку спектр применения этинилэстрадиола в чистом виде весьма узок (некоторые протоколы ВРТ и отдельные схемы МГТ). В составе же комбинированных контрацептивных средств большинство нежелательных эффектов этинилэстрадиола уравновешивает прогестиновый компонент, и широчайшее разнообразие вариантов его химического состава обусловливает богатый выбор дополнительных метаболических преимуществ¹⁰.

Гестаген на выбор

Согласно общепринятой классификации выделяют следующие виды гестагенов:

- производные прогестерона (прегнаны, норпрегнаны);
- производные тестостерона (эстраны, гонаны);
- производные спиронолактона (дропспиренон).

У комбинированных гормональных препаратов с прогестинами II и III поколений сохранялись некоторые нежелательные андрогенные свойства, в частности снижение чувствительности тканей к инсулину. Современные же прогестины (практически все) демонстрируют **антиндрогенный** эффект различной степени выраженности. А вот антиминералокортикоидное (антиальдостероновое) действие оказывает только **дропспиренон**, единственное производное спиронолактона в семействе прогестинов. С клинической точки зрения КОК с дроспиреноном не только не увеличивают отёчность в первые месяцы приёма, а, наоборот, способствуют удалению из организма излишков жидкости (спиронолактон — широко используемый калийсберегающий диуретик). Для

3 мес на адаптацию

Нечасто, но всё же регулярно пациентки, лишь недавно начавшие приём КОК, обращаются к врачу с жалобами на неприятные ощущения, связанные с метаболическим действием половых стероидов. **Эстрогензависимые** такие симптомы, как тошнота, рвота, отёки (и, следовательно, прибавка массы тела, пусть и небольшая), головокружение, **гестагензависимые** — раздражительность, депрессия, повышенная утомляемость, снижение либидо. Головная боль, мигрень, нагрубание молочных желёз, ациклические кровянистые выделения могут быть обусловлены действием обоих компонентов КОК.

В настоящее время перечисленные признаки считают симптомами **адаптации к КОК**; обычно они не требуют назначения корригирующих средств и самостоятельно исчезают к концу 3-го месяца регулярного приёма препарата.

Чрезвычайно важно своевременно — **до начала применения средства** — информировать женщин о возможности развития подобных эффектов, об их транзиторности, 3-месячном сроке адаптации (целесообразно на этот момент назначить контрольный визит к гинекологу) и о том, что отмена препаратов в подобном случае совершенно не нужна. При этом следует посоветовать женщине внимательно прочитать инструкцию к принимаемому препарату: содержащиеся там ценные практические рекомендации ответят на многие возникающие вопросы и сэкономят время как самой пациентке, так и врачу.

КОК С ДРОСПИРЕНОНОМ И МАССА ТЕЛА. ЧЕГО ЖДАТЬ? *



ПРИ НОРМАЛЬНОЙ МАССЕ ТЕЛА

ИМТ	19,54 кг/м ²
ОТ/ОБ	0,74
% жировой ткани	24,31



ПРИ ГИНОИДНОМ ТИПЕ ОЖИРЕНИЯ (ГРУША)

Преимущественное отложение жировой ткани на бёдрах, ягодицах, в нижней части туловища

Масса тела	74,2 кг
ИМТ	27,8 кг/м ²
ОТ/ОБ	0,78
% жировой ткани	36,9



ПРИ АНДРОИДНОМ ТИПЕ ОЖИРЕНИЯ (ЯБЛОКО)

Преимущественное отложение жировой ткани на животе и в верхней части туловища, на внутренних органах

Масса тела	86,1 кг
ИМТ	33,2 кг/м ²
ОТ/ОБ	0,78
% жировой ткани	38,8

После 6 мес

19,28 кг/м ²	○
0,73	○
23,96	○

При нормальной массе тела и гиноидном типе ожирения КОК с дроспиреноном способствовал небольшому снижению массы тела.

После 6 мес

72,8 кг	○
27,3 кг/м ²	○
0,78	×
36,5	○

Несмотря на увеличение доли жировой ткани на 1%, разница была статистически недостоверной.

После 6 мес

85,1 кг	○
32,8 кг/м ²	○
0,78	×
39,8	○

Андроидный тип ожирения – маркер, предупреждающий о возможности небольшого повышения процента жировой ткани в организме на фоне использования эстроген-гестагенных средств с дроспиреноном. Прочие параметры либо нейтральны, либо благоприятны, что сопоставимо с результатами у женщин с нормальной массой тела и гиноидным типом ожирения.

○ — благоприятные изменения

● — относительно неблагоприятные изменения

ИМТ – индекс массы тела

ОТ/ОБ – окружность талии, разделённая на окружность бёдер

* По материалам публикации: Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., Сумятин Л.В. Метаболические эффекты низкодозированных дроспиренонсодержащих гормональных контрацептивов // Русский медицинский журнал. — 2012. — Т. 20. — №17. — С. 852–857.



[Экстраполировать побочные метаболические эффекты, свойственные первым гормональным контрацептивам, на гормональные контрацептивы XXI века и отказываться от ценных преимуществ из-за боязни прибавки массы тела — неразумно.]

пациенток с риском избыточных альдостероновых влияний и с уже имеющейся повышенной массой тела это весьма ценно¹¹. Таким образом, антиминералокортикоидное действие дроспиренона полностью компенсирует негативные метаболические черты этинилэстрадиола⁹.

С биохимической точки зрения исключительность дроспиренона обусловлена не только «спиронолактоновым происхождением», но и максимальным среди всех синтетических гестагенов IV поколения сходством с **эндогенным прогестероном**. *In vivo* эндогенный прогестерон демонстрирует антагонизм с рецепторами альдостерона и тем самым стабилизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему¹¹. Именно приближенный к «натуральному» механизму превращений молекулы дроспиренона не затрагивает или даже повышает чувствительность тканей к инсулину и в сумме полезных черт обеспечивает соединению **метаболическую нейтральность**¹².

Значит, можно?

Сочетание этинилэстрадиола с дроспиреноном позволяет без лишних опасений включать в котрту женщин, у которых есть возможность пользоваться преимуществами гормональной контрацепции, пациенток с избыточной массой тела и даже с ожирением. В исследованиях подтверждено, что набора лишних килограммов в этом случае не происходит, скорее наоборот¹³. **(Снижение массы тела)** на фоне приёма эстроген-гестагенных средств с дроспиреноном идёт плавно, в течение 6–12 мес; затем показатель стабилизи-

руется и возвращения к исходным значениям уже не происходит. У 15,3% пациенток масса тела снижается уже к окончанию полугода контрацепции **на 3,5–4,5 кг**, и только **у 2,8%** масса тела незначительно увеличивается — на 1,8–2,3 кг¹⁴. В среднем снижение массы тела на 2–3 кг при приёме комбинированных средств с дроспиреноном наблюдают **у 66% пациенток**¹⁵.

Разумеется, статистически достоверное снижение массы тела у пациенток с ожирением нельзя объяснить лишь антиминералокортикоидным свойством дроспиренона, препятствующего задержке жидкости. Доказаны и другие механизмы его влияния на жировые накопления.

- Во-первых, эстрогены изменяют **пищевое поведение**, активируя синтез лептина в рецептивных тканях и тем самым стимулируя чувство насыщения и снижая аппетит¹⁶. Гипоэстрогенизм нередко сопровождается избыточной массой тела (кстати, для соответствующей когорты пациенток с ожирением экзогенное поступление эстрогенов можно даже расценивать как заместительную терапию).
- Во-вторых, дополнительное поступление эстрогенов в организм по механизму обратной связи **регулирует пролиферативную активность адипоцитов**, также относящихся к гормонально активной, а потому эстрогенорецептивной ткани¹⁷. Дроспиренон напрямую тормозит экспрессию белка-медиатора, отвечающего за адипогенез, и тем самым блокирует дифференцировку незрелых жировых клеток в зрелые. При этом соединение не влияет на клеточные рецепторы к глюкокортикоидам, андрогенам и прогестерону¹⁸.

- В-третьих, дроспиренон в значительной мере унаследовал от предшественника-спиронолактона способность **смягчать булимические пароксизмы** у женщин в лутеиновую фазу цикла¹⁹.
- В-четвёртых, гиперандрогенизм ассоциирован с нервной (гипоталамической) булимией, тогда как антиандrogenное действие, оказываемое комбинированными средствами с дроспиреноном, **нормализует выработку холецистокинина** (белка, ассоциированного с физиологией насыщения) у пациенток с нарушенным пищевым поведением и практически не влияет на данный показатель у здоровых женщин^{20,21}.

Исследование: начало

Нюансы механизма действия комбинированных гормональных контрацептивов с дроспиреноном прекрасно изучены, благодаря чему достоверно известно, каких именно результатов при назначении этих средств можно ждать. К примеру, публикация 2013 года в оксфордском журнале «Клиническая эндокринология» авторства турецких исследователей подтверждает клинические и биохимические улучшения на фоне приёма КОК с дроспиреноном у женщин с избыточной массой тела, гиперандрогенизмом и синдромом поликистозных яичников, а также метаболическую нейтральность терапии²².

Особенности назначения гормональной контрацепции **пациенткам с ожирением** на данный момент наиболее полно иллюстрирует отечественное исследование, проведённое авторами настоящей статьи²³ (кафедра акушерства и гинекологии РМАПО). В исследование были включены 103 женщины 18–35 лет, нуждающиеся в подборе метода регуляции fertильности. Критериями исключения стали гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперкортицизм, надпочечниковая гиперандrogenия либо предшествующее лечение гормональными препаратами в течение последних 6 мес.

По стандартным критериям гормональная контрацепция была рекомендована 65 (63,1%) пациенткам. Всем женщинам был назначен комбинированный пероральный контрацептив с 30 мкг

этинилэстрadiола и 3 мг дроспиренона («Мидиана»).

Основная группа участниц, получающих препарат, состояла из двух подгрупп: женщин с нормальной (n=20) и с избыточной массой тела — вплоть до ожирения 2-й степени (ИМТ более 30 кг/м²; n=45). Исследователей особенно интересовали возможные изменения пищевого поведения, вегетативная симптоматика, антропометрические показатели, динамика липидного спектра сыворотки крови и показатели инсулинорезистентности у женщин, принимавших и не принимавших КОК с дроспиреноном.

Важно, что основная группа была сформирована быстро — на протяжении 2 мес. Это позволило нивелировать влияние **сезонного фактора**, предполагающего закономерные различия в зависимости от времени года в физической активности и пищевом поведении (тем самым было исключено сезонное влияние на динамику массы тела).

В группу сравнения вошли 17 женщин с избыточной массой тела и умеренным ожирением, не применявшие гормональных контрацептивов. Цель наблюдений в этой группе была сформулирована так: «Оценка динамики ИМТ в течение 6 мес наблюдения без изменения образа жизни женщины».

У участниц контролировали основные биохимические показатели, в том числе спектр липидов сыворотки крови: общий холестерин, ЛПВП, триглицериды (образцы крови получали дважды — до начала применения и через 6 мес приёма препарата). Косвенную оценку **инсулинорезистентности** провели в соответствии с гомеостатической моделью, определяя индекс HOMA-IR*.

Исследование: результаты — можно!

За полгода применения «Мидианы» беременностей и побочных эффектов зарегистрировано не было; пациентки, согласно данным анкетирования, были удовлетворены выбранным методом контрацепции.

Масса тела у участниц основной группы, принимавших КОК, не только не возросла, но даже несколько уменьшилась; при этом процентное содержание жировой ткани у них не изменилось (см. инфографику), следовательно, снижение массы тела произошло за счёт других компонентов, и в первую очередь вследствие умеренного **противоотёчного действия** дроспиренона.

[Контрацептивы с дроспиреноном по-разному влияют на массу тела в зависимости от типа ожирения: женщины с гиноидным ожирением сбрасывают вес лучше, чем пациентки с андроидным ожирением.]

В схему обследования включили сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, антропометрию с определением ИМТ и инструментальным вычислением процентной доли жировой ткани в организме (с измерением электрического сопротивления тканей). Также учитывали **тип ожирения** по отношению окружности талии к окружности бёдер. Пищевое поведение и выраженность вегетативных изменений изучали с применением опросников и метода экспериментального моделирования деятельности (показатели измеряли в покое и при выполнении нагрузки).

Интересно, что обнаруженные изменения напрямую зависели **от типа ожирения** (!): при андроидном ожирении результаты были не столь заметными, как при гиноидном. Можно предположить, что обсуждаемый эффект связан с более выраженным анаболическим действием препарата при андроидном типе ожирения.

* Метод оценки инсулинорезистентности [Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance]. Индекс HOMA-IR рассчитывают по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕ/мл) / 22,5. Повышение уровней глюкозы или инсулина сопровождается увеличением значений индекса.

рения, что обусловлено специфическими свойствами висцеральной жировой ткани. У женщин с андроидным типом ожирения доля жировой ткани даже немного возросла — с 38,8 до 39,8% (однако разница не была статистически достоверной). И это чрезвычайно важно с практической точки зрения: подбирая комбинированные гормональные препараты женщине с избыточной массой тела, врачу следует учитывать тип ожирения — это позволит прогнозировать результат контрацептивных назначений.

Детальный анализ изменений с учётом типа ожирения, средовых факторов и пищевых пристрастий не только подтвердил очевидное (практически все женщины с избыточной массой тела отдавали предпочтение продуктам с более высоким содержанием жира), но и позволил сделать вывод о том, что на фоне терапии значимых изменений пищевого поведения не произошло. Иными словами, современные эстроген-гестагенные препараты не относятся к «таблеткам для похудения», но и **увеличения массы тела не провоцируют**.

Кроме особенностей пищевого поведения авторы уделили внимание и статусу **вегетативной нервной системы**, которая участвует в регуляции репродуктивной функции, а синдром вегетативной дистонии весьма часто сопровождает дестабилизацию энергетического баланса. Состояние **симпатикотонии**, характерное для людей с ожирением, относят к предикторам артериальной гипертензии и других соматических нарушений.

[Контрацептивы с дроспиреноном можно рекомендовать пациенткам как с нормальной массой тела, так и с ожирением до II степени включительно.]

Авторы выявили значимые изменения вегетативного тонуса у всех пациенток — как с нормальной массой тела, так и с ожирением. Контролируя данный параметр, исследователи установили, что усугубления вегетативных симптомов не произошло. По истечении полугода применения препарата зарегистрировали **отчётливое улучшение**: нормальные интегративные показатели различных функциональных систем (величины систолического и диастоли-

ческого АД, пульса, частоты дыхательных движений) до пробы и после неё.

Комплекс биохимического мониторинга позволил обнаружить типичные нарушения **липидного спектра** в сыворотке крови (гиперхолестеринемия, гипоальфалипопротеидемия) у 28,1% пациенток с избыточной массой тела и 33,3% женщин с нормальным ИМТ. После полутора использования дроспиренонсодержащего контрацептива у пациенток обеих групп (и с нормальной, и с избыточной массой тела) достоверно произошли позитивные изменения: повысилась концентрация триглицеридов, фосфолипидов и липидно-белкового комплекса в плазме крови. Коэффициент атерогенности на фоне гормональной контрацепции у женщин обеих групп не изменился, однако у пациенток с нормальной массой тела отметили усиление антиатерогенной способности плазмы.

Исследование: выводы

Проанализировав все полученные данные, исследовательская группа сделала вывод о **метаболической безопасности** комбинированных препаратов, содержащих дроспиренон. Однако оговорки всё же есть. Косвенный показатель чувствительности рецепторов к инсулину в тканях (HOMA-IR, соотношение иммунореактивного инсулина и глюкозы) продемонстрировал достоверное **увеличение индекса во всех исследуемых группах**, что подтверждает данные о снижении

чувствительности к инсулину на фоне использования гормональных контрацептивов²³. С клинической точки зрения это означает, что даже в целом благоприятная комбинация этинилэстрадиола с дроспиреноном требует осторожности при назначении женщинам с клиническими проявлениями инсулинорезистентности.

Вместе с андроидным типом ожирения этот показатель следует считать критерием отбора пациенток, нуждающихся в **особом врачебном контроле**. Тем

не менее отказываться от гормональной контрацепции даже в этом случае не стоит — соотношение «польза/риск» для контрацептива всё равно будет заметно смещено в сторону пользы. С учётом неуклонного роста заболеваемости обменными нарушениями существование **метаболически нейтральных препаратов**, предотвращающих нежеланную беременность у женщин, не подготовленных к её наступлению, даёт врачу необходимое время и простор для терапевтических манёвров²⁴. И в том числе — у женщин с ожирением, где незапланированное зачатие вне оптимизации массы тела чревато серьёзными осложнениями беременности и родов.



Общее резюме (для распространения информации в глубь врачебной среды и к пациенткам) таково: экстраполировать побочные метаболические эффекты первых КОК на гормональные контрацептивы XXI века не следует и отказываться от **ценных преимуществ** (косметических, метаболических, профилактических и т.д.) из-за боязни прибавки массы тела неразумно. А вот незапланированная беременность и разноплановый стресс, сопровождающий её прерывание, наносят значительный вред организму женщины, особенно если у неё уже есть факторы метаболического риска. Учитывая высочайшую социальную ценность каждой беременности в наши дни, следует помнить, что вероятность рождения здоровых детей выше у тех, кто радиально готовится к зачатию, закладывая в качестве фундамента максимум физического здоровья родителей.

Контрацептивы с дроспиреноном **можно рекомендовать** пациенткам как с нормальной массой тела, так и с ожирением до II степени включительно, не ожидая прибавки веса, зато уверенно рассчитывая на оптимизацию липидного спектра сыворотки крови. Тем не менее в **дополнительном контроле** нуждаются пациентки с андроидным типом ожирения, триглицеридемией и клиническими проявлениями инсулинорезистентности. SP

Библиографию см. на с. 124–126.



Низкодозированный
комбинированный оральный
контрацептив с дроспероном

Midiana®

3 mg desogestrel + 30 µg ethynodiol-diol

- оказывает косметический эффект
- контролирует массу тела
- лечит предменструальный синдром

*Придающий
незаменимое*



RG
ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



старение кожи лица: вопросы и ответы

Механизмы возрастных изменений кожи и возможности их коррекции
посредством пероральных контрацептивов, содержащих
хлормадинона ацетат



Авторы: Наталья Владимировна Зильберберг,
докт. мед. наук, доц., зам. директора
по научной работе Уральского
НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии
(Екатеринбург); Юлия Альбертовна Бриль,
StatusPraesens (Москва)

На протяжении последних полутура сотен лет «человеческий век» постепенно увеличивался, и сегодня ВОЗ считает молодым человека при возрасте **от 25 до 44 лет**, а средним возрастом — **45–59 лет**^{1,2}. Вместе с продолжительностью жизни естественно узлился интервал времени, в течение которого женщины стремятся сохранить молодой внешний вид, возлагая ответственность за это прежде всего на **кожу лица**.

В лабораториях мира специалисты разрабатывают современные компоненты anti-age-программ, а сами женщины готовы тратить немалые средства на новые «эликсиры молодости». По расчётом, спрос на косметические продукты только в США ежегодно растёт на 5,8% в год, и в 2015 году он составит \$8,5 млрд³. Однако состояние женской кожи зависит не только от достижений косметологической индустрии или наследственности, но и от внутренних факторов, и в первую очередь — от **уровня половых гормонов**. Попытки сохранить цветущий вид, особенно кожи лица, с помощью серии даже самых дорогих кремов без адекватной «поддержки изнутри» обречены на провал.

С чем же связано старение кожи? Какие механизмы лежат в его основе и каким образом экзогенные гормональные «сподпитки» способны обратить эти процессы вспять? Этим действительно любопытным вопросам и ответам и посвящена настоящая публикация.

Молодую здоровую кожу отличают видимые невооружённому глазу чистота и гладкость — она упруга, хорошо увлажнена, имеет нормальную текстуру и равномерную окраску, а кроме того, достаточно устойчива к различным неблагоприятным внешним воздействиям. Специальные методы дерматологических исследований позволяют обнаружить отлично функционирующую капиллярную сеть, оптимальную толщину эпидермиса и дермального слоя, плотный трёхмерный каркас фибрillярных белков — коллагена и эластина.

Однако уже к 25 годам в коже запускаются невидимые «на глаз» инволютивные изменения, которые постепенно нарастают и визуально манифестируют «гусиными лапками» вокруг глаз, морщинами на лбу и между бровями. Эти физиологические следы эмоций некоторое время не беспокоят своих обладательниц, но к 30–35 годам изменения становятся более выраженными, и перед большинством женщин ребром встаёт вопрос «Как приостановить увядание кожи?».

Аттестат зрелости

Как правило, женщины обнаруживают на своём лице сразу несколько «знаков зрелости», поскольку инволюция кожи затрагивает одновременно разные звенья регуляции её состояния и функций⁴. В целом же старение кожи визуально характеризуют множество пе-чальных признаков.

Кожа меняет цвет **1**: вследствие расстройства микроциркуляции^{5,6} она становится более бледной, появляется желтушный, а после 40–45 лет — сероватый оттенок. Утрата значительного количества гликозаминогликанов (и гиалуроновой кислоты), разрушение водно-липидной мантии и избыточная трансэпидермальная потеря воды обеспечивают сухость кожных покровов **2** — содержание воды уменьшается как в эпидермисе, так и в дерме.

В результате дефицита гиалуроновой кислоты и деградации коллагеновых и эластиновых волокон снижаются тургор и эластичность кожи **3**^{7–11}, кожа становится дряблой. Не менее важ-

ный признак возрастной инволюции — сокращение толщины кожи **4** за счёт расстройства в ней микроциркуляции, распада внеклеточного матрикса и дегидратации⁶. Пигментные пятна **5** возникают по причине неравномерного распределения меланина и «старения» фибробластов¹².

Деформация рельефа и текстуры кожи развивается из-за потери эластичности дермы, с одной стороны, и скопления мёртвых клеток, с другой, — итогом становится морщины **6** различной глубины и расширенные поры **7**⁸. Завершают перечень возрастных изменений кожи повышенная ранимость **8** и медленное обновление эпидермиса **9**: так, если в молодом возрасте на полное обновление поверхностного слоя кожи необходимо 28 дней, то после 60 лет — 40–60 дней^{4,13}.

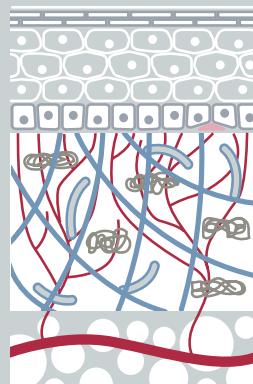
В дальнейшем, помимо прогрессирования описанных инволютивных изменений, деформируется и «оплывает» овал лица, но это происходит вследствие гравитационного птоза, обусловленного уже не столько старением кожи, сколь-

КОЖА В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

SP

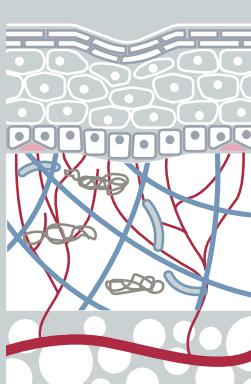
ЮНОШЕСКИЙ

Высокая плотность коллагеновых и эластиновых волокон



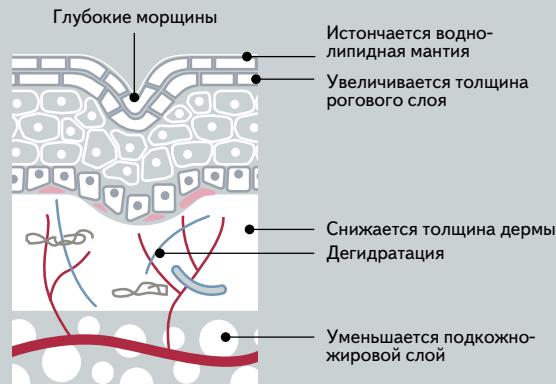
РЕПРОДУКТИВНЫЙ

Деградация коллагеновых и эластиновых волокон



ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ

Утрата коллагеновых и эластиновых волокон



■ Меланоциты

■ Гиалуроновая кислота

■ Коллаген

■ Эластин

■ Капилляры



© Denizcan / Shutterstock.com

Нейнвазивная диагностика молодости

Для регистрации возрастных изменений кожи в арсенале дерматологов есть целый комплекс так называемых **аппаратных методик**. С их помощью можно оценить водный и липидный баланс кожи, её цветовые характеристики, состояние микроциркуляторного русла, плотность и другие показатели¹⁴.

Так, **корнеометрия** — один из самых распространённых в дерматологии методов оценки увлажнённости кожи; **валометрия** позволяет измерить трансэпидермальную потерю влаги. Для характеристики липидного слоя на поверхности кожи (активности сальных желёз и количества кожного сала) применяют **себуметрию**.

С помощью **мексаметрии** оценивают количество меланина в коже. Этот показатель важен для определения степени загара кожи, её фототипа, оценки результативности отбеливающих процедур.

Активность свободнорадикальных процессов и антиоксидантный эффект косметологических процедур анализируют по результатам **хромаметрии**, а для изучения микроциркуляции применяют **допплеровскую флуометрию**^{6,14}. Последний метод позволяет оценить не только скорость кровотока, но и количество функционирующих капилляров.

Для ультраструктурного анализа состояния кожи применяют **оптическую когерентную томографию**: её результаты отражают структуру и функциональные особенности тканей. Толщину слоёв кожи, их строение и степень гидратации измеряют с помощью **ультразвуковой микроскопии** (её диагностическая ценность несколько уступает оптической когерентной томографии).

Эти методы доступны лишь в специализированных дерматологических учреждениях, а получаемые с их помощью данные могут служить маркерами биологического возраста и состояния кожи¹⁵. Врач акушер-гинеколог, к сожалению, располагает только общими приёмами дерматологического обследования — осмотром и пальпацией кожного покрова.

ко состоянию глубоких подкожных элементов — жировой клетчатки, лицевых мышц и костных структур.

Гормональные корни старения

Ещё на рубеже 50-х годов прошлого столетия ленинградский геронтолог проф. В.М. Дильман обосновал **элевационную** теорию о едином механизме развития организма и последующего возрастного старения¹⁶ (от лат. *elevatio* — «подъём», а в переносном значении — «развитие»). Главным «дирижёром» этого вполне закономерного физиологического процесса учёный назвал **гипоталамус**. Согласно теории Дильмана, главная причина старения заключается в снижении восприимчивости гипоталамуса к нейроэндокринным сигналам. Итог очевиден — торможение «гормонального дирижёра» влечёт за собой снижение **продукции половых стероидов**. В настоящее время теория получила мощное научное подтверждение, превратившись из гипотезы в патогенетическое обоснование для использования ряда фармакологических агентов влияния.

Для реализации устремлений как можно дольше сохранять молодой вид кожи важно понимать, что **не только** хронологическая возрастная инволюция, предусмотренная природой, предопределяет момент появления «следов времени» во внешности. Череда стрессов, соматические заболевания, несбалансированная диета, чрезмерные либо недостаточные физические нагрузки и другие неблагоприятные влияния могут нарушать хрупкий гормональный баланс, «расшатывая» гипоталамо-гипофизарную ось даже у совсем молодых людей¹⁷. В результате этого в организме (а значит, и в коже) запускаются всё те же инволютивные изменения, что и при хронологическом старении, — с той же разбалансированной гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. А внешние агрессивные факторы (например, чрезмерное и неконтролируемое воздействие ультрафиолетового облучения¹⁸, злоупотребление сладостями¹⁹ или курение²⁰) ставят «жирный крест» на желания женщин как можно дольше сохранять внешнюю привлекательность.

Таким образом, процессы инволюции в коже обусловлены **сингергизмом** факто-

ров: генетических, внешних и внутренних. К последним с полным правом следует отнести и дисбаланс половых стероидов — эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Важно сделать акцент: оптимальное соотношение половых гормонов — **обязательное** условие для сохранения молодого вида кожи.

Гормональный оркестр

В гормональной поддержке нормальной структуры кожи партию первой скрипки играют **эстрогены**, хотя роли прогестерона и андрогенов также незаменимы. Основные механизмы влияния эстрогенов заключаются в следующем^{7,21–24}.

Во-первых, они сохраняют каркас дермы за счёт мотивирования фибробластов к постоянному обновлению коллагеновых и эластиновых волокон. **Фибробlastы** ответственны за синтез внеклеточного матрикса и биологически активных веществ, в частности ферментов, обновляющих коллаген и эластин^{8,9}. Эти энзимы разрушают «состарившиеся» коллагеновые волокна и гиалуроновую кислоту и ускоряют образование новых молекул. Таким образом, фибробласты — «главные создатели» молодых коллагеновых и эластиновых волокон, формирующих основной каркас кожи; они поддерживают её плотность и эластичность, предотвращая тем самым атрофию кожных покровов и появление морщин²⁵.

Во-вторых, эстрогены сохраняют **оптимальную гидратацию кожи** при помощи сразу трёх механизмов^{21–23}.

1. Под действием этих гормонов растёт содержание мукополисахаридов, в частности гиалуроновой кислоты^{8,9}, которая, как уже было сказано, словно губка, удерживает молекулы воды.

2. За счёт усиления продукции сфинголипидов эстрогены способствуют увеличению липидного слоя на поверхности эпидермиса²⁶ (в составе водно-липидной мантии кожи).

3. Совместно с прогестероном эстрогеновые стероиды стимулируют пролиферацию эпидермальных клеток — кератиноцитов²¹.

Последние два механизма — оптимальный липидный слой и достаточное количество кератиноцитов эпидермиса — укрепляют кожный барьер и сокращают трансэпидермальную потерю влаги. На ту же мельницу воду льют и прогестерон с андрогенами — эти гормоны увеличивают секрецию кожного сала, что также защищает эпидермис от чрезмерного «высыпания».

В-третьих, женские половые стероиды ускоряют регенерацию кожи за счёт регуляции синтеза фактора роста эндотелия в макрофагах и компонентов цитокиновой защиты покровных тканей в кератиноцитах и фибробластах. Эти ультраструктурные факторы защиты обеспечивают **реиннервацию и ре-эпителилизацию раны**, формирование грануляционной ткани²². Кроме того, для своевременного заживления ран необходима и нормальная пролиферация кератиноцитов^{21,25}.

В-четвёртых, эстрогены тормозят коллагенолиз и апоптоз и, следовательно, **преподвращают атрофию** эпидермиса и собственно дермы за счёт снижения активности матриксных металлопротеиназ в фибробластах — тех самых ферментов, которые способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса (в том числе эластин и коллаген)¹¹. Такое про-

БЕЗ ВОДЫ И НИ ТУДЫ, И НИ СЮДА

Причину старения с древности люди видели в потере организмом воды. Ещё Авиценна, наблюдая несколько дней за спелой и сочной дыней, которая в результате пребывания на горячем солнце высохла и стала сморщенной, написал трактат о быстром старении живого организма без воды. За тысячелетия глобальные выводы учёных не изменились. Так, при рождении человек на 80–85% состоит из воды, а к старости — лишь на 55–60%*.

Потерю клетками живительной влаги особенно остро ощущают женщины, поскольку обезвоживание кожи — основная причина появления морщин. Повышенное потребление воды (от 1,5 л в день и выше), конечно, важный фактор поддержания молодости и здоровья кожи, однако его будет тоже недостаточно в условиях дефицита главного звена гидратации — **гиалуроновой кислоты**.

Гиалуроновая кислота (молекулы которой представляют собой цепи различной длины) обладает поистине уникальными физико-химическими свойствами^{10,27}.

- Во-первых, одна её молекула связывает до 200–500 молекул воды (а по некоторым данным — до 1000).
- Во-вторых, гиалуроновая кислота, соединённая с водой, образует вязкий гель, который как раз обеспечивает тургор тканей и обмен веществ.
- В-третьих, благодаря особой 3D-структуре цепей гиалуроновая кислота способна удерживать крупные молекулы, в том числе токсины, что обуславливает её детоксикационную роль.

Биологические свойства молекул гиалуроновой кислоты зависят от размера образуемых ею цепочек. Длинные цепи (с массой около 500 кДа) тормозят миграцию и деление клеток, ингибируют синтез воспалительных белков, подавляют синтез интерлейкина-1 β и простагландина E₂, оказывая тем самым иммуносупрессивное действие. Кроме того, «запечатывая» в ячейки своих длинных цепей токсины, гиалуроновая кислота отводится через лимфатическую систему, унося их за собой, что оказывает детоксикационный эффект.

Средние молекулы с массой 20–100 кДа, наоборот, стимулируют миграцию и деление клеток, ускоряют заживление ран, поддерживают целостность эпителия. Короткие цепи (менее 0,4–10 кДа) «подстёгивают» ангиогенез, оказывают иммуностимулирующее и противовоспалительное действие.

Синтез гиалуроновой кислоты идёт на внутренней стороне мембранных фибробластов, а регулирует его гипotalамо-гипофизарная система. Так, эстрогены, соматотропин и минералокортикоиды усиливают активность соединительной ткани и фибробластов, а глюкокортикоиды — угнетают.

* Яго Я.Д., Ишимова Л.М. Патологическая физиология: Учебник. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицина, 1980.

тективное действие на кожу помогает сохранить её толщину и плотность^{21,24}.

Андрогены, в свою очередь, также усиливают процессы коллагенообразования, увеличивая толщину дермы, и улучшают микроциркуляцию. Недостаток мужских половых гормонов у женщин сопровождается атрофическими процессами и бледностью кожи, а избыток (как абсолютный, так и относительный) — формированием повышенной жирности кожи, акне и гироситизом²⁸.

Рецепторы — в ядре и не только

Как известно, половые стероиды реализуют своё действие после связывания со **специальными ядерными рецепторами**, которые содержатся практически во всех дермальных структурах — в кератиноцитах, клетках Лангерханса, меланоци-

Не только кожа

Интересно, что эстроген оказывает влияние на компоненты соединительной ткани (коллаген и эластин) не только в коже, но и в хрящах, а также в межпозвонковых дисках²⁹.

Старение соединительной ткани проявляется в виде постепенного снижения её эластичности и резервных возможностей восстановления. В основе известных всем дегенеративных заболеваний **опорно-двигательного аппарата** (артрозы крупных суставов и остеохондроз позвоночника, остеопения и остеопороз) лежит именно этот механизм — деградация соединительной ткани вследствие утраты ею коллагеновых и эластиновых волокон. Так что лечебные эффекты КОК и средств для МГТ простираются куда дальше, чем поддержание красоты и молодости кожи³⁰.

Гиперандrogenизм при гормональном дефиците

Важно отметить, что синтез андрогенов даже после наступления менопаузы сохраняется не только в надпочечниках и периферических тканях, но и в клетках *thesa interna* атретических фолликулов и в интерстициальных клетках стромы интактных яичников^{10,31–33}. Таким образом, производство андрогенов, как и других половых стероидов, хотя и падает с возрастом, но не столь катастрофически, как выработка эстрогенов. В результате этого соотношение «мужских» и «женских» гормонов у женщин, приближающихся к менопаузе, смешено в сторону первых, что может клинически манифестирувать симптомами **гиперандrogenизма**^{25,34,35}.

Важно, что баланс стероидов с тем же «результатом на лице» может аналогичным образом смеяться и у молодых женщин при эстрогенном дефиците, связанном с нейроэндокринными причинами³⁶.

тах, фибробластах, сальных железах, волосяных фолликулах, в кровеносных сосудах. Однако существуют и другие, **негеномные механизмы**, за счёт которых эти гормоны участвуют в регуляции баланса и функций кожи²⁵.

- Негеномное воздействие через рецепторы цитоплазматической мембранны — эти эффекты **сверхбыстрые** и реализуются в течение нескольких секунд (например, выброс оксида азота, мощного вазодилататора).
- Через активацию цитоплазматических сигнальных путей: эти вторичные передатчики «включаются» с помощью трансмембранных тирозинкиназных рецепторов **факторов роста**, что определяет возможность дополнительного воздействия эстрогенов. Так, эстрadiол ускоряет заживление ран именно с помощью повышения продукции фибробластами трансформирующего фактора роста-β.

Чрезвычайно важно, что совершенно аналогичным образом через геномные и негеномные механизмы действуют **компоненты КОК и средств для МГТ**. Гормональные препараты, поддерживающая оптимальный уровень женских половых гормонов, оказывают системное и местное (на уровне органов-мишней) влияние и тем самым **препятствуют преждевременным** возрастным изменениям кожи, повышают её гидратацию.

Следует отметить, что эти средства не только тормозят инволютивные процессы, но и обрабатывают их **вспять**. Так, anti-age-действие КОК и средств для МГТ заключается в восстановлении нормального эпидермиса и ускорении синтеза коллагеновых фибрилл; при этом толщина дермы увеличивается на 10–20%²⁴, что довольно быстро отражается на внешнем виде кожи.

Конкретика результативности

Один из ярких примеров гормональных средств, применяемых в гинекологии, с доказанно удачным воздействием на кожу — препарат «Белара». Влияние его двояко: антиандrogenный эффект связан с хлормадионона ацетатом (ХМА, природное производное прогестерона), а anti-age-действие главным образом с эстрогенным компонентом (этинилэстрадиол).

Как уже было сказано (см. плашку), с возрастом из-за дисбаланса стероидов могут нарастать признаки гиперандrogenизма. В этой связи антиандrogenный эффект КОК особенно важен для коррекции возрастных изменений у женщин с такими клиническими проявлениями, как жирная пористая кожа, позднее акне, алопеция, гироситизм, себорея^{25,31}.

Антиандrogenное влияние ХМА обеспечивают следующие механизмы.

- Конкурентное связывание гестагенного компонента с рецепторами андрогенов, а также снижение численности последних.
- Блокада 5α-редуктазы I типа — фермента, катализирующего необратимое превращение тестостерона в сверхактивный дигидротестостерон в волосяных и сальных фолликулах.
- Угнетение надпочечниковой и яичниковой секреции андрогенов.

В 2007 году Д. Шрамм (Schramm G.)³⁷ провёл исследование, результаты которого подтвердили «**омолаживающее**»

и лечебное действие обсуждаемого контрацептива. Так, в результате приёма КОК с этинилэстрadiолом и ХМА в течение 3 мес улучшилась **влажнённость** кожи. Это стало возможным за счёт повышения синтеза гиалуроновой кислоты (депо молекул воды) и укрепления эпидермального барьера. Кроме того, на фоне приёма препарата значительно сократился **размер пор**.

Отечественные учёные также изучили дерматологические эффекты перорального контрацептива с ХМА и этинилэстрадиолом. В Екатеринбурге на базе Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии один из авторов настоящей статьи Н.В. Зильберберг с коллегами сравнили эффективность КОК (препарат, содержащий этинилэстрадиол и ХМА, с режимом приёма 21/7) при акне и «классической терапии» этого заболевания топическими средствами (в составе адапалена, клиндамицина, пантенола и других компонентов). В финале наблюдения специалисты оценили не только лечебные антиакне-свойства, но и динамику других характеристик кожи, таких как **влажность, тургор, плотность дермы, обмен меланина**. В исследовании приняли участие женщины от 25 до 39 лет, т.е. пребывающие в том самом возрасте, когда процессы старения (пусть ещё невидимые «на глаз») уже запущены.

До и после терапии эксперты проводили ультрасонографическое исследование кожи и конфокальную лазерную микроскопию, а для анализа функционального состояния кожи — себе-, корне-, вапо- и мексаметрию.

Через 6 мес терапии результаты микроскопического исследования показали, что у пациенток группы гормонального лечения **просветы волоссянных фолликулов** уменьшились на 19%. Кроме того, в той же группе участниц специалисты-морфологи отметили более яркую и равномерную **структуру коллагена** за счёт увеличения количества и качества фибрилл, а также усиление **микроциркуляции** в сосочках дермы и поверхности сосудистой сети.

«Стартовые» результаты корнеометрии кожи пациенток были сопоставимы в обеих группах и показывали удовлетворительный уровень увлажнённости, поскольку участницами работы стали пациентки молодого

и среднего возраста. Однако в группе терапии КОК в финале наблюдения специалисты отметили статистически значимое **увеличение гигратации кожи** — в среднем на $33,0 \pm 6,2\%$ ($\rho < 0,05$); при этом показатели корнеометрии в группе традиционной топической терапии не изменились.

В ходе ультрасонографического исследования кожи оценивали **толщину и акустическую плотность эпидермиса**. Толщина эпидермиса была сопоставима в обеих группах в начале исследования и изменилась в ходе терапии незначительно ($\rho > 0,05$), а вот акустическая



© Pixabay

[КОК и средства для МГТ не только тормозят процессы старения кожи, но и обирают их вспять: так, толщина дермы увеличивается на 10–20%.]

плотность эпидермиса после курса лечения выросла на 27% и имела тенденцию к дальнейшему увеличению в группе женщин, принимающих КОК ($\rho < 0,05$). Более значимое изменение акустической плотности было отмечено в верхних слоях дермы — на 59,5% (у пациенток с топическим лечением — лишь на 24,4%).

В целом ультрасонографическую картину кожи лица после лечения характеризовали большие яркость, чёткость и глубина проникновения ультразвукового сигнала. Эти изменения были выражены сильнее в основной группе пациенток, принимающих КОК с ХМА. Косвенно это свидетельствует о структуризации белковых элементов эпидермиса, об активации процессов новообразования коллагена и улучшении качества кожного каркаса.

Столь благоприятные изменения были обусловлены влиянием **на пластические процессы** в коже этинилэстрадиола и гестагена ХМА, причём механизмы действия экзогенно вводимых гормонов оказались аналогичными таковым у эндогенных субстанций — повышение скорости пролиферации фибробластов, активация регенераторных процессов, блокада матриксных металлопротеиназ.



«...Как быть? Татьяна — не дитя, старушка молвила кряхтя». Этой старушке — матери пушкинской Татьяны Лариной — было чуть более 36 лет. Сегодня отношение к «женскому веку» коренным образом изменилось, и в первую очередь сами женщины стали более требовательными к своему внешнему виду, стремясь на многие годы сохранить красоту и здоровье. Хотя и социум оказывает в этом плане заметное давление, поощряя ухоженность и стремление «хорошо выглядеть».

Однако для врачей-гинекологов в первую очередь важно то, что кожа — лишь зеркало происходящих внутри организма изменений, а значит, без поддержания баланса в нём, в том числе и гормонального, страстное желание сохранить привлекательность будет встречать непреодолимые препятствия. Если кожа начинает стареть, то лишь воздействие на внутренний «часовой механизм» поможет затормозить появление «следов времени» на лице. И наука XXI века действительно сумела предоставить в распоряжение практической медицины поистине уникальные возможности. **SP**

Библиографию см. на с. 124–126.

клинический Протокол

Для библиографических ссылок

• Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Щукина А.В., Князев С.А.

Преждевременные роды. Целесообразность расширения протокола по тактике ведения досрочного родоразрешения при многоглодной беременности // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2014. — №5 (22). — С. 119–122.

StatusPraesens

новый раздел для протокола «Преждевременные роды»

Преждевременные роды. Целесообразность расширения протокола
по тактике ведения досрочного родоразрешения
при многоплодной беременности

Авторы: Юлия Эдуардовна Доброхотова,
засл. врач РФ, докт. мед. наук, проф.,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии
лечебного факультета РНИМУ
им. Н.И. Пирогова; Павел Андреевич
Кузнецов, канд. мед. наук, доц. той же
кафедры; Анастасия Викторовна Щукина,
зав. женской консультацией Филиала 1
Городской поликлиники №68;
Сергей Александрович **Князев**, врач
акушер-гинеколог Филиала 2 Городской
клинической больницы №24 (Москва)

В существующих сегодня отечественных протоколах по ведению преждевременных родов **многоплодная беременность не выделена в отдельный раздел**, что, по мнению авторов публикации, не критичное, но всё же упущение. В отечественной практике устоялись некоторые стереотипы, подлежащие пересмотру с учётом достижений современной мировой медицины.

Речь, например, о том, что после преждевременного рождения первого плода женщина становится родильницей, но одновременно остаётся беременной. Почему же во всех случаях мы выполняем амиотомию и вводим утеротоники, чтобы сразу завершить эту беременность, не давая второму плоду ни малейшего шанса на дальнейшее развитие в идеальных для этого условиях — **в утробе матери?** Всегда ли так было? Насколько принцип «всё или ничего» целесообразен в этой ситуации? Предлагаем краткую историческую справку и предложения по изменению сложившейся практики.

Обязательное, практически единомоментное рождение всех детей при многоплодной беременности стало прямым следствием развития акушерской модели XX века. Если обратиться к классикам, то становится очевидным, что специалисты прошлых столетий отмечали как норму несколько иную временну́ю последовательность событий: между родами первого и последующего плодов иногда проходили **дни, недели и даже месяцы**.

Терпеливые акушеры старой школы

Карл Браун (Carl R. Broun), известный австрийский акушер XIX века, в своём издании «Учебник по акушерству» (Lehrbuch der Geburtshilfe, 1857) приводит несколько описаний многоплодных родов, когда между рождением детей проходило значительное время¹. В 1853 году в одной из клиник города

[Специалисты прошлых столетий отмечали как норму несколько иную временну́ю последовательность событий: между родами первого и последующего плодов иногда проходили дни, недели и даже месяцы.]

Биберах роды тройней продолжались около 9 суток, и каждые 3 дня рождалось по незрелому младенцу. Второй случай описан в 1826 году в Лионе (Франция), когда в середине многоплодной гестации произошёл самопроизвольный выкидыш мёртвым плодом, а по достижении доношенного срока родился второй плод — живой здоровый мальчик. Врачи из Филадельфии (США) опубликовали в 1824 году случай рождения мёртвого мальчика (с самопроизвольным выделением его последа) на 7-м месяце и рождения спустя 59 дней живого здорового ребёнка.

Подобные описания случаев, когда сначала рождается глубоко незрелый ребёнок, а спустя 3–4 мес — второй, совершенно здоровый, нередки и в специализированной **учебной** литературе

второй половины XIX века. Например, К. Браун (Carl Braun Ritter von Fernwald) в «Руководстве по акушерству» (1860) прямо указывает: «...после рождения первого младенца бабка должна перевязать часть пуповины, идущую к детскому месту... при выпадении детского места первого младенца последнее осторожно извлекают, стараясь не повредить при этом детского пузыря второго плода. ...Не должно разрывать второго пузыря даже спустя несколько часов по рождении первого младенца, потому что при незрелости второй плод может на несколько недель оставаться в матке до совершенного созревания»⁷.

О. Шпигельберг (Otto Spiegelberg, 1884) в учебнике акушерства развивает ту же идею: «...Если же случится, что вслед за рождением одного плода,

особенно недоношенного, выделится и его послед, а другой плод, совершенно целый, лежит в матке, и эта последняя опять приходит в состояние покоя, то ввиду знакомых нам случаев дальнейшего развития второго плода после рождения первого и рождения его после значительного промежутка уместно будет **воздерживаться от всяких мер по ускорению родов**, пока состояние матери не требует их настоятельным образом. Сказанное выше о родах двойнями относится в существенных чертах к рождению и ведению родов тройнями и четвернями»⁸.

Школа XX века: «быстро и натиск»

Уже через 15–20 лет после выхода учебника Шпигельберга стали преобладать другие подходы: «...следует маскировать матку и возбуждать её к сокращению после рождения первого плода» (Э. Бумм [Ernst Bumm], 1907)¹⁰. В 1922 году Н.И. Побединский уже констатирует: «...Промежуток времени между рождением первого и второго близнеца обыкновенно равняется нескольким минутам, но может пройти и несколько дней. Большой частью рождение второго близнеца **ускоряют искусственно**»⁹. И так продолжается вплоть до наших дней.

Акушерская активность в то время, скорее всего, была довольно обоснованной — способов слежения за состоянием плода, **кроме аусcultации стетоскопом**, не было. Однако в течение XX века стали появляться инструментальные методы, позволяющие не только контролировать состояние плода, но и прогнозировать его ближайшее будущее. Доступность необходимых экстренных врачебных вмешательств, широкий спектр фармакологических препаратов, позволяющих предотвращать и купировать острые состояния, сделали возможной в определённых случаях выжидательную тактику.

Именно поэтому **в конце** прошлого, XX столетия технологии, позволяющие **отсрочить рождение второго плода** при недоношенной беременности, вновь стали применять всё чаще и чаще. Так, Биргит Арабин (B. Arabin) и Джим

[Что касается недонашивания, то достоверно известно, что как минимум один ребёнок из каждого двух двоен и как минимум девять детей из каждого 10 троен рождаются раньше времени.]

Риски многоплодной беременности: новые данные

Известно, что многоплодная беременность относится к группе высокого риска практически всех гестационных проблем — преэклампсии, кровотечения, гестационного сахарного диабета и многих других патологических состояний. Менее известный факт заключается в том, что многоплодие в исходе ВРТ увеличивает в будущем риск различных заболеваний **у самой женщины**. Так, в 2015 году были опубликованы результаты анализа данных Национальной датской когорты о 12 589 пациентках, перенёсших процедуру ЭКО с 1983 по 1995 год. Оказалось, что в случае многоплодной беременности — в сравнении с одноплодной без учёта исхода — рак груди развивался в дальнейшем в 1,4 раза чаще. Однако и это ещё не всё: у родивших двух детей и более (по числу подсаженных эмбрионов) общая заболеваемость также была выше, но уже в 1,8 раза².

Что касается недонашивания, известно, что как минимум **один ребёнок из каждого двух двоен** и как минимум **девять детей из каждого 10 троен** рождаются раньше времени^{3,4}. При этом методики, действительно позволяющие снизить частоту преждевременных родов и перинатальную смертность при одноплодной беременности (препараты прогестерона и профилактика РДС плода глюкокортикоидами), не доказали своей эффективности при многоплодии⁵. Финансовый анализ говорит о том, что наиболее дорогостоящими становятся многоплодные роды на 27-й неделе гестации — стоимость одного эпизода составляет €169 571, — в основном за счёт расходов на выхаживание детей в отделении интенсивной терапии и лечение заболеваний дыхательной системы⁶.

ван Эйк (J. van Eyck) описали 17-летний опыт пролонгирования беременности для второго плода у 48 двоен. У 10 рожениц второй плод родился непосредственно после первого, а у остальных 38 беременность вторым плодом удалось пролонгировать в среднем на 19 сут (от одних до 107 сут). При этом в случае начала родов до 25 нед гестации выживаемость первых плодов составляла 0%, а вторых — 50%. При начале родовой деятельности после 25 нед выживаемость первых плодов равнялась 65%, а вторых — 95%¹¹.

Шери Хамерсли и соавт. (S.L. Hamersley et al.) описали шесть случаев пролонгирования беременности для второго плода после рождения первого. Медиана продолжительности интергенетического периода составила 93 дня (от 23 до 153 дней). Все шесть первых плодов родились до срока жизнеспособности, а из шести вторых плодов выжили пять¹². Столь же хорошие результаты пролонгирования беременности для второго плода в четырёх случаях описали и испанские учёные¹³.

Аналогичные исследования проводят и в России: нами описаны три случая пролонгирования беременности для второго плода из двойни после рождения первого в сроках 20, 22,

25 нед. Все первые плоды погибли интранатально; промежутки до рождения второго плода составили 23, 15 и 84 сут. **Все вторые дети выжили** и были выписаны из стационара¹⁴.

Ставим задачу, оцениваем возможности

Конечно, риск пролонгирования беременности должен быть очень тщательно взвешен; об этом писали и все упомянутые выше классики акушерства XIX века: «...сохранять, если нет веской причины со стороны здоровья и состояния матери». Однако как адекватно оценить этот риск, не пользуясь бездумными штампами «преждевременные роды — это всегда инфекция», «многоплодная беременность — это максимальный риск» и др.? На самом деле сегодня у нас уже всё есть (в отличие от акушерства XIX века), и современный уровень диагностики позволяет довольно качественно охарактеризовать состояние матери и плода.

[В конце прошлого, XX столетия технологии, позволяющие отсрочить рождение второго плода при неодновременной беременности, вновь стали применять всё чаще и чаще. Так, Биргит Арабин (B. Arabin) и Джим ван Эйк (J. van Eyck) описали 17-летний опыт пролонгирования беременности для второго плода у 48 двоен.]



© iefel_alechovskiy / iStock

В арсенале акушеров сегодня представлены инструментальные и лабораторные методы контроля. Какие из них могут быть использованы? Чтобы ответить на этот вопрос, для начала следует решить, *чего* мы добиваемся. Ответ очевиден: созревания ребёнка в лучшем природном инкубаторе — в матке.

Второй вопрос — *что* мы должны иметь в наличии для реализации стратегии пролонгирования беременности вторым плодом? То же, что и для ведения беременности с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО): возможность мониторинга состояния как матери (измерение температуры тела, подсчёт ЧСС, определение АД), так и плода/плодов (КТГ, УЗИ, допплерометрия).

Третий важный вопрос — *когда* это нужно делать? На тех сроках беременности, на которых пролонгирование имеет решающее значение для прогноза здоровья и жизни плода/плодов, если отсутствуют противопоказания для выжидательной тактики.

Конкретика успеха

Всё вышесказанное применительно к пролонгированию беременности после родов первого плода при многогибридии можно свести в единую схему, которую **мы предлагаем после обсуждения включить в российский протокол по преждевременным родам**.

Показания. Срок беременности более 20 нед и менее 34 нед, первый плод родился.

Условия выполнения. Удовлетворительное состояние плода/плодов по данным инструментальных методов обследования; интактные плодные оболочки; согласие матери и её

удовлетворительное состояние — нормальные показатели ЧСС и АД, температура тела не выше 37,5 °C, количество лейкоцитов в крови¹⁵ не более $20 \times 10^9 / \text{л}$.

Место осуществления. Пролонгирование беременности следует осуществлять в стационаре III уровня.

Противопоказания. Хориомиомонит; прогрессирующая отслойка плаценты сохраняющихся в матке плодов; кровотечение; заболевания или состояния матери, не позволяющие пролонгировать беременность; нарушения состояния плода/плодов, требующие родоразрешения; неблагоприятный прогноз для плода/плодов (например, врождённые пороки развития).

Техника выполнения. После рождения первого плода и наложения скобки на пуповину мы предлагаем соблюдать «час тишины». Влагалищное исследование в это время не проводят, прекращают введение всех препаратов с сохранением периферического венозного доступа (с токолитической целью возможно внутривенное струйное применение 2 мкг гексопреналина сульфата в разведении на 10 мл физиологического раствора). С помощью УЗИ определяют положение оставшегося в матке плода/плодов. В течение 1 ч продолжают КТГ с целью оценки состояния плода/плодов и определяют ЧСС, АД и температуру тела матери. При сохраняющихся болях или продолжающихся сукровичных выделениях наблюдение продолжают вплоть до их исчезновения.

В случае удовлетворительного состояния плода/плодов и нормального функционирования фетоплацентарного комплекса, что устанавливают по результатам УЗИ, беременную переводят в палату. В дальнейшем проводят токолитическую и антибактериальную терапию. Профилактику РДС плода/плодов при сроке беременности 24 нед и более необходимо начинать сразу по окончании «часа тишины». При рождении первого плода до 24 нед беременности следует рассмотреть вопрос о наложении швов на шейку матки.



Неуклонный рост частоты многогибридий (в основном как результат широкого внедрения ВРТ) и их удельного веса в структуре причин преждевременных родов настоятельно требует **систематизации** подхода к данной проблеме. Выжидательная тактика открывает новые перспективы, и она должна принести свои положительные результаты, подобно тому как в своё время произошло с ПРПО: несмотря на сыпавшиеся поначалу **скептические отзывы**, время доказало правоту выжидательного подхода, и сегодня мы имеем убедительные данные о снижении перинатальной заболеваемости и смертности без увеличения риска неблагоприятных последствий для женщины при пролонгировании беременности после досрочного излития околоплодных вод.

Внесение нового раздела в протокол по ведению преждевременных родов создаст **побуждающий мотив** для отечественных акушеров, обеспечит их юридической поддержкой и позволит проанализировать полученные результаты посредством формирования базы данных — основы для дальнейшего прогресса акушерской науки. SP



[Мы предлагаем включить в протокол «Преждевременные роды» схему пролонгирования беременности после родов первого плода при многогибридии.]

Библиографию см. на с. 124–126.



НОВАЯ ЭРА В ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ



ЭСМИЯ® 5 мг

Улипристал, таблетки

Селективный модулятор рецепторов прогестерона¹⁻³



- Уменьшает размеры миоматозных узлов^{2,3}
- Быстро останавливает кровотечение^{2,3}
- Предоперационная терапия миомы матки¹⁻³

Повторный 3-х месячный курс терапии увеличивает эффективность лечения^{4,5}

Реклама

1. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. Fertil Steril. 2011; 96(5): 1175–89. 2. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprorelin acetate for uterine fibroids. N Engl J Med 2012; 366(5):421-32. 3. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med 2012; 366(5):409-20. 4. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertility and sterility 2014. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Эсмия®: допускается однократное повторное проведение 3-х месячного курса терапии. Повторный курс лечения следует начинать как можно раньше во время второго менструального цикла после окончания первого курса терапии.



® ГЕДЕОН РИХТЕР

Литература и источники

«Новости»

1. <http://www.medscape.com/viewarticle/843296>.
2. Moleski S.M., Lindenmeyer C.C., Veloski J.J., Miller R.S. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease // Ann Gastroenterol. — 2015. — № 28(2). — P. 236–240. [PMID: 25831067.]
3. LeFevre M.L., U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: u.s. Preventive services task force recommendation statement // Ann. Intern. Med. 2015. T. 162. № 9. C. 641–650. [PMID: 25798805.]
4. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // Endocr Pract. 2012. Vol. 18. P. 988–1028. [PMID: 23246686.]
5. Basik H.J., Cobin R.H., Duick D.S. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract. 2002. Vol. 8. P. 457–469. [PMID: 15260011.]
6. <http://www.medscape.com/viewarticle/843456>.
7. «Ничего лишнего, только миома» Тотчев Г.Ф.
1. Гинекология: Учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1000 с.
2. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Пашков В. М. Доброкачественные заболевания матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 288 с.
3. Marsh E.L. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18–30 years old): a pilot study // Fertil. Steril. 2013. Vol. 99 (7). P. 1951–1957. [PMID: 23498888.]
4. Canadian Institute for Health Information, Statistics Canada. Health indicators. Ottawa: CIHI, 2010. 68 p.
5. Key Statistics from the National Survey of Family Growth. CDC, 2013. — URL: http://www.cdc.gov/nchs/nsfg/key_statistics_h.htm#hysterectomy.
6. Скорбя Е.И. и др. Постстрактограммический нарушения и профилактика их развития // Международный медицинский журнал. 2011. №2, С. 27–31.
7. Миома матки: курс на органосохранение: Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Тотчев. М.: Редакция журнала StatusPræsens, 2014. 24 с.
8. Munro M.G. et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2011. Vol. 113. P. 1–2. [PMID: 21345435.]
9. Donnez J. et al. Ulipristal acetate versus leuproreotide acetate for uterine fibroids, for the PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuproreotide acetate for uterine fibroids // N. E. J. M. 2012. Vol. 366 (5). P. 421–432. [PMID: 22296074.]
10. Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. P. 1215–1223. [PMID: 18339376.]
11. Буннова С.Н., Юдинка Н.В., Гукасян С.А. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с миомой матки, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности // Российский вестник акушерства и гинекологии. 2012. №5. С. 67–71.
12. Самсонова А.Е., Рымашевский А.Н., Волков А.Е., Терёхина Л.А. Особенности влияния миомы матки на течение беременности // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16. №2. Ч. 1 (62). С. 205–207.
13. De Falco M. et al. Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009. Vol. 144. P. 44–47. [PMID: 19297072.]
14. Pérez-López F.R. et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids // Maturitas. 2014. Vol. 79 (1). P. 106–116. [PMID: 24975954.]
15. Szamatowicz M., Kotarski J. Selective progestrone receptor modulator (ulipristal acetate) – a new option in the pharmacological treatment of uterine fibroids in women // Ginekol. Pol. 2013. Vol. 84 (3). P. 219–222. [PMID: 23700851.]
16. CHEBI:71025 — Ulipristal acetate. — URL: <http://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?sessionId=d3A74CDA1BBB410071DEB7194B9F3AF9B?chebid=71025>.
17. Donnez J. et al. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366 (5). P. 409–420. [PMID: 22296075.]
18. Donnez J. et al. Ernest Loumiae for the PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101 (6). P. 0015–0282. [PMID: 24680081.]
19. Donnez J. et al. Loumiae E. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids // Fertil. Steril. 2015. Vol. 103 (2). P. 519–527. [PMID: 25542821.]
20. Donnez J., Donnez O., Dolmans M.M. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? // Fertil. Steril. 2014. Vol. 102 (3). P. 640–648. [PMID: 25106762.]
21. Lucyckx M., Squifflet J.L., Jadoul P. et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids // Fertil. Steril. 2014. Vol. 102 (5). P. 1404–1409. [PMID: 25241376.]
22. «Первый элемент» Занаренко Т.А.
1. Sadeghi M.R. Unexplained Infertility, the Controversial Matter in Management of Infertile Couples // J. Reprod. Infertil. 2015. Vol. 16 (1). P. 1–2. [PMID: 25717428.]
2. Stewart L.M. et al. Hospital Mental Health Admissions in Women after Unsuccessful Infertility Treatment and In Vitro Fertilization: An Australian Population-Based Cohort Study // PLoS One. 2015. Vol. 10 (3). P. e0120076. [PMID: 25807258.]
3. Durmaz A. COMET, TUNEL, and TEM analysis of an infertile male with short tail sperm // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2015. Vol. 16 (1). P. 54–57. [PMID: 25788840.]
4. Ozkosen B. et al. Advancing age increases sperm chromatin damage and impairs fertility in peroxiredoxin 6 null mice // Redox. Biol. 2015. Vol. 5. P. 15–23. [PMID: 25796034.]
5. Piao Y.R., Jin Z.H. RETRACTION: Loss of Gut 1 Impairs Sperm Mitochondrial Function and Leads to Male Infertility // Biol. Reprod. 2015. Vol. 94. [PMID: 25740543.]
6. Kim A. et al. Do endometrial movements affect the achievement of pregnancy during intrauterine insemination? // Int. J. Fertil. Steril. 2015. Vol. 8 (4). P. 399–408. [PMID: 25780522.]
7. Usluoglu B., Duman C.Z., Usluoglu C.U. Use of aromatase inhibitors in practice of gynecology // J. Ovarian. Res. 2015. Vol. 8. P. 4. [PMID: 25824050.]
8. Barbakade L., Kristesashvili J., Khonelidze N. et al. The Correlations of Anti-Mullerian Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Antral Follicle Count in Different Age Groups of Infertile Women // Int. J. Fertil. Steril. 2015. Vol. 8 (4). P. 393–398. [PMID: 25780521.]
9. Chen Y. et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study // J. Ovarian. Res. 2014. Vol. 7 (1). P. 108. [PMID: 25424986.]
10. Jain G., Khatuja R., Juneja A., Mehta S. Laparoscopy: as a first line diagnostic tool for infertility evaluation // J. Clin. Diagn. Res. 2014. Vol. 8 (10). P. 1–2. [PMID: 25478408.]
11. Nardelli A., Stafinski T., Motan T. et al. Assisted reproductive technologies (ARTs): Evaluation of evidence to support public policy development // Reprod. Health. 2014. Vol. 11. P. 76. [PMID: 25376649.]
12. Floss K. et al. Fertility and Pregnancy Outcome after myoma enucleation by minimally invasive microsurgical conditions in pronounced uterus myomatous // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015. Vol. 75 (1). P. 56–58. [PMID: 25684787.]
13. Taebi M. Behind the Scenes of Surrogacy // Nurs. Midwifery. Stud. 2014. Vol. 3 (4). P. e23600. [PMID: 25741516.]
14. Moazami Goudarzi Z., Fallahzadeh H., Afllaonian A., Mirzaei M. Laparoscopic ovarian electrocautery versus gonadotropin therapy in infertile women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis // Iran. J. Reprod. Med. 2014. Vol. 12 (8). P. 531–538. [PMID: 25408702.]
15. Alfarraj D.A. et al. The prevalence of Chlamydia trachomatis infection among Saudi women attending the infertility clinic in Central Saudi Arabia // Saudi. Med. J. 2015. Vol. 36 (1). P. 61–66. [PMID: 25630006.]
16. «Теория нечетких множеств» Алеев И.А.
1. Sobel J.D. et al. Mixed Vaginitis — More than coinfection and with therapeutic implications // Curr. Infect. Dis. Rep. 2013. Vol. 15. P. 104–108. [PMID: 23354954.]
2. Nyirjesy P., Sobel J.D. Advances in diagnosing vaginitis: development of new algorithm // Curr. Infect. Dis. Rep. 2005. Vol. 7. P. 458–462. [PMID: 16252784.]
3. Suresh A. et al. Cytolytic vaginosis: A review // Indian. J. Sex. Transm. Dis. 2009. Vol. 30 (1). P. 48–50. [PMID: 21938117.]
4. Rivers C.A., Adaramola O.O., Schwebke J.R. Prevalence of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis mixed infection in a southeastern american STD clinic // Sex. Transm. Dis. 2011. Vol. 38 (7). P. 672–674. [PMID: 21844715.]
5. Jähic M. et al. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, Trichomonas vaginalis and bacterial vaginosis // Arch. Med. Archit. 2013. Vol. 67 (6). P. 428–430. [PMID: 25568514.]
6. Donders G.G.G. et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis // Br. J. Obstet. Gynecology. 2002. Vol. 109, P. 1–10. [PMID: 11845812.]
7. Hac C. et al. Diagnostic and therapeutic advances for aerobic vaginitis // Arch. Gynecol. Obstet. 2015. Vol. 291 (2). P. 251–257. [PMID: 25367602.]
8. Fan A. et al. Aerobic vaginitis and mixed infection: comparison of clinical and laboratory findings // Arch. Gynecol. Obstet. 2012. Vol. 12. P. 2571–2574. [PMID: 23015152.]
9. Marconi C. Sialidase activity in aerobic vaginitis is equal to levels during bacterial vaginosis // EJOG. 2013. Vol. 167 (2). P. 205–209. [PMID: 23375393.]
10. Donders G.G.G. et al. Effect of short training on vaginal fluid microscopy (wet mount) learning // J. Low Genit. Tract. Dis. 2015. Vol. 19 (2). P. 165–169. [PMID: 25148226.]
11. Donders G.G.G. et al. Selecting anti-microbial treatment of aerobic vaginitis // Curr. Infect. Dis. Rep. 2015. Vol. 17 (5). P. 477. [PMID: 25896749.]
12. Donders G.G.G. et al. Utility of Microscopic Techniques and Quantitative Real-time Polymerase Chain reaction for the diagnosis of vaginal microflora alterations // J. Low Genit. Tract. Dis. 2015. Vol. 19 (2). P. 124–128. [PMID: 25023332.]
13. Rumyantseva T.A. et al. Utility of Microscopic Techniques and Quantitative Real-time Polymerase Chain reaction for the diagnosis of vaginal microflora alterations // J. Low Genit. Tract. Dis. 2015. Vol. 19 (2). P. 124–128. [PMID: 25023332.]
14. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. Федеральные клинические рекомендации. — URL: <http://www.ncagip.ru/upload/obrazovaniye/6.pdf>
15. Gatski M. et al. The influence of bacterial vaginosis in the response to Trichomonas vaginalis treatment among HIV-infected women // Sex. Transm. Infect. 2011. Vol. 87. P. 205–208. [PMID: 21278401.]
16. Balkus J.E. et al. Establishing and sustaining a healthy vaginal environment: analysis of data from a randomized trial of periodic presumptive treatment for vaginal infection // J. Infect. Dis. 2011. Vol. 204. P. 323–326. [PMID: 21673045.]
17. «Школа изысканного старения» Радзинский В.Е., Добребца Т.А.
1. World Population Ageing. N.-Y.: United Nations, 2010. 73 p.
2. Global Health and Aging, 2010. — URL: http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/global_health_and_aging.pdf.
3. Здоровое старение должно стать глобальным приоритетом. Выпуск новостей // ВОЗ. 06.11.2014. — URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/lancet-ageing-series/ru/>.
4. Suzman H.D.R. Helping the world to grow old more gracefully // Lancet. 2015. Vol. 385 (9697). P. 481–576.
5. Мележин А.И. Психологические модели успешного старения (обзор зарубежных исследований) // Дубна. 2014. №2. С. 44–61.
6. Schoenaker D.A. et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across nine continents // Int. J. Epidemiol. 2014. Vol. 43. P. 1542–1562. [PMID: 24771324.]
7. Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акупурште и гинекологии. 8-е изд. М.: ЭКСМО, 2008. 317 с.
8. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Gerontol. 1956. Vol. 11 (3). P. 298–300. [PMID: 13332244.]
9. Harman D. The biological clock: the mitochondria? // J. Am. Geriatr. Soc. 1972. Vol. 20. P. 145–147. [PMID: 5016631.]
10. Beckman K.B., Ames B.N. Mitochondrial aging: open questions // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998. Vol. 854 (1). P. 118–127. [PMID: 9928425.]
11. Gupta C., Prakash D. Phytonutrients as therapeutic agents // J. Complement. Integr. Med. 2014. Vol. 11 (3). P. 151–169. [PMID: 25051278.]
12. Peng C. et al. Biology of Ageing and Role of Dietary Antioxidants // Biomed. Eng. Res. Int. 2014. Art. ID 81841. [PMID: CMC3996317.]
13. Dratva J. et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies // Menopause. 2009. Vol. 16. P. 385–394. [PMID: 19304049.]
14. Nichols H.B. et al. From menarche to menopause: trends among US Women born from 1912 to 1969 // Am. J. Epidemiol. 2006. Vol. 164. P. 1003–1011. [PMID: 16928728.]
15. Archer D.F. et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? // Climacteric. 2011. Vol. 14. P. 515–528. [PMID: 21848495.]
16. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. et al. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. P. 1095–1104. [PMID: 21508748.]
17. Gjelsvik B., Rosvold E.O., Strandås J. et al. Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results from the Norwegian Hordaland Women's Cohort study // Maturitas. 2011. Vol. 70. P. 383–390. [PMID: 22033103.]
18. Gartola P. et al. Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review // Climacteric. 2014. Vol. 17. P. 529–539. [PMID: 24245562.]
19. Richard-Davis G., Wellons M. Facial and ethnic differences in the physiology and clinical symptoms of menopause // Semin. Reprod. Med. 2013. Vol. 31. P. 380–386. [PMID: 23934699.]
20. Duffy O.K. et al. Factors associated with resilience or vulnerability to hot flushes and night sweats during the menopausal transition // Menopause. 2013. Vol. 20. P. 383–392. [PMID: 23250082.]
21. Zervas I.M. et al. Additive effect of depressed mood and vasomotor symptoms on postmenopausal insomnia // Menopause. 2009. Vol. 16. P. 837–842. [PMID: 19169170.]
22. Al-Safi Z.A., Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. P. 905–915. [PMID: 24613533.]
23. Vivian-Taylor J., Hickey M. Menopause and depression: is there a link? // Maturitas. 2014. Vol. 79. P. 142–146. [PMID: 24951102.]
24. Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views and Attitudes (VIVA) — results from an international survey // Climacteric. 2012. Vol. 15. P. 36–44. [PMID: 22168244.]
25. Nappi R.E., Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause // Climacteric. 2014. Vol. 17. P. 3–9. [PMID: 24423885.]
26. Khosla S. Pathogenesis of age-related bone loss in humans // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2013. Vol. 68. P. 1226–1235. [PMID: 22923429.]
27. Sapir-Koren R., Livshits G. Is interaction between age-dependent decline in mechanical stimulation and osteocyte-estrogen receptor levels the culprit for postmenopausal-impaired bone formation? // Osteoporos. Int. 2013. Vol. 24. P. 1771–1789. [PMID: 23229466.]
28. Hage F.G., Oparil S. Ovarian hormones and vascular disease // Curr. Opin. Cardiol. 2013. Vol. 28. P. 411–416. [PMID: 2373615.]
29. Abramson B.L., Melvin R.G. Cardiovascular risk in women: focus on hypertension // Can. J. Cardiol. 2014. Vol. 30. P. 553–559. [PMID: 24786446.]
30. Hildreth K.L., Kohrt W.M., Moreau K.L. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition // Menopause. 2014. Vol. 21. P. 624–632. [PMID: 24149926.]
31. Lobo R.A. et al. Prevention of diseases after menopause // Climacteric. 2014. Vol. 17. P. 540–556. [PMID: 24969415.]
32. Elisabeth L., Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy // Lancet. Neurology. 2012. Vol. 11. P. 82–91. [PMID: 2217263.]
33. Rocca W.A., Grossardt B.R., Miller V.M. et al. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke // Menopause. 2012. Vol. 19. P. 272–277. [PMID: 21993082.]
34. De Vos M., Devroey P., Fauser B.C. Primary ovarian insufficiency // Lancet. 2010. Vol. 376. P. 911–921. [PMID: 20708256.]
35. De Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // Climacteric. 2013. Vol. 16. P. 203–204. [PMID: 23488524.]
36. Bühlung K.J., Daniels B.V., Studnitz F.S. et al. The use of complementary and alternative medicine by women transitioning through menopause in Germany: results of a survey of women aged 45–60 years // Complement. Ther. Med. 2014. Vol. 22 (1). P. 94–98. [PMID: 24559823.]
37. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: Клинические рекомендации (проект протокола). М.: ФГБУ НЦГАИП, 2014. 57 с.
38. Балак В.Е. и др. Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациенток с климатическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. №5. С. 58–52.
39. Boucher B.A., Cotterchio M., Curca I.A. Intake of phytoestrogen foods and supplements among women recently diagnosed with breast cancer in Ontario, Canada // Nutr. Cancer. 2012. Vol. 64 (5). P. 695–703. [PMID: 22642930.]
40. Wang Y., Man Gho W., Chan F.L. et al. The red clover (*Trifolium pratense*) isoflavone biochanin A inhibits aromatase activity and expression // Br. J. Nutr. 2008. Vol. 99 (2). P. 303–310. [PMID: 17761019.]
41. World Health Statistics 2014. Geneva: WHO, 2014. 12 p.
42. Федеральная служба государственной статистики. — URL: <http://www.gks.ru/>.

Интернет-лекокол

1. Gaspar J. et al. Sociodemographic and clinical factors of women with HPV and their association with HIV // Rev. Lat. Am. Enfermagem. 2015. Vol. 23. №1. P. 74–81. [PMID: 25806634.]
2. Madeddu G. et al. HPV infection in HIV-positive females: the need for cervical cancer screening including HPV-DNA detection despite successful HAART // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014. Vol. 18 (8). P. 1277–1285. [PMID: 24817305.]
3. Looker K.J. et al. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012 // PLoS ONE. 2015. Vol. 10 (1). P. e114989. [PMID: 25608026.]
4. Иммунизация вакциной «ВИТАГЕРПАВАК» (герпетическая культульная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов: Методические рекомендации МР 3.3.1. 0002-10 / Официальное издание Государственного санитарно-эпидемиологического нормирования Российской Федерации (Роспотребнадзор), М., 2010.
5. «Локальное решение локальной проблемы» Ордянц И.М., Бриль Ю.А., Побединская О.С.
1. Too many people develop sepsis. Too few survive. — URL: <http://www.world-sepsis-day.org/?MET=SHO WCONTAINER&ContainerID=1466>.
2. Delaloye J., Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient // Virulence. 2014. Vol. 5 (1). P. 161–169. [PMID: PMC3916370.]
3. Лукьянов С.В. Нежелательные эффекты лекарственных средств // Заместитель главного врача. 2008. №1. С. 70–79.
4. Margarido Lda. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot // Sao. Paulo. Med. J. 2014. Vol. 132 (2). P. 127. [PMID: 24714996.]
5. Raschi E. et al. Assessing liver injury associated with antimycotics: Concise literature review and clues from data mining of the FAERS database // World J. Hepatol. 2014. Vol. 6 (8). P. 601–612. [PMID: 25232453.]

6. Yu K. et al. High daily dose and being a substrate of cytochrome P450 enzymes are two important predictors of drug-induced liver injury // *Drug Metab. Dispos.* 2014. Vol. 42 (4). P. 744–750. [PMID: 24464804.]
7. O'Sullivan D.P. Terbinafine: tolerability in general medical practice // *Br. J. Dermatol.* 1999. Vol. 141 (56). P. 21–25. [PMID: 10730910.]
8. Kao W.Y. et al. Risk of oral antifungal agent-induced liver injury in Taiwanese // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 77 (1). P. 180–189. [PMID: 23750489.]
9. Mikamo H. et al. Efficacy and safety of a single oral 150 mg dose of flucanazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis in Japan // *J. Infect. Chemother.* 2015. [Epub ahead of print; PMID: 25887336.]
10. Vaginitis. CDC, 2013. — URL: <http://www2.cdc.gov/stdtraining/ready-to-use/Manuals/Vaginitis/vaginitis-slides-2013.pdf>.
11. Lee W.M. et al. Acute liver failure: Summary of a workshop // *Hepatology*. 2008. Vol. 47. P. 1401–1415. [PMID: 18318440.]
12. Reubera A. et al. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study // *Hepatology*. 2010. Vol. 52 (6). P. 2065–2076. [PMID: 20949552.]
13. Antifungal Resistance. CDC, 2013. — URL: <http://www.cdc.gov/fungal/antifungal-resistance.html#one>.
14. Ben-Ami R et al. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant Candida bloodstream infection // *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2012. Vol. 56 (5). P. 2518–2523. [PMID: 22314534.]
15. Kabir M.A., Ahmad Z. *Candida Infections and Their Prevention* // SRN Preventive Med. 2013. Art. ID 763628. [PMCID: PMC4062852.]
16. Lewis R.E. Current Concepts in Antifungal Pharmacology // *Mayo. Clin. Proc.* 2011. Vol. 86 (8). P. 805–817. [PMID: 21803962.]
17. Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV. United Kingdom National Guideline on the Management of Vulvovaginal Candidiasis, 2007. — URL: <http://www.bashh.org/documents/1798.pdf>.
18. Martins H.P. Efficacy of fluconazole and nystatin in the treatment of vaginal Candida species // *Acta Derm. Venereol.* 2012. Vol. 92 (1). P. 78–82. [PMID: 21918742.]
19. Gunther L.S. et al. Prevalence of *Candida albicans* and non-albicans isolates from vaginal secretions: comparative evaluation of colonization, vaginal candidiasis and recurrent vaginal candidiasis in diabetic and non-diabetic women // *Sao. Paulo. Med.* J. 2014. Vol. 132 (2). P. 116–120. [PMID: 24174993.]
20. Соловьёва А.В., Плакина Н.Д. Сильвестрова Г.А. Вульвовагинальный кандидоз как избежать рецидивов: Клиническая лекция / под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2013. 16 с.
21. Шейка матки, влагалище, вульва / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: StatusPraesens, 2014. 832 с.
22. Роговская С.И. К вопросу об оптимизации лечения вульвовагинального кандидоза // Доктор.Ру. 2014. № 1 (89). С. 25–32.
23. Heng L.Z., Chen Y., Tan T.C. Treatment of recurrent vulvo-vaginal candidiasis with sustained-released butoconazole pessary // *Singapore Med. J.* 2012. Vol. 53 (12). P. e269–271. [PMID: 23268172.]
24. The statement of Polish Gynecological Society Experts on the treatment of acute vulvovaginal candidiasis with prolonged releasing 2% butoconazole nitrate vaginal cream-state of art in 2008 // Expert Board of Polish Gynecological Society // *Ginekol.* 2009. Vol. 40 (4). P. 303–311. [PMID: 19507567.]
25. Seidman L.S., Skokos C.K. An evaluation of butoconazole nitrate 2% site release vaginal cream (Gynazole-1) compared to fluconazole 150 mg tablets (Diflucan) in the time to relief of symptoms in patients with vulvovaginal candidiasis // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 13 (4). P. 197–206. [PMID: 16338779.]
26. Богданова Г.С., Заикиева З.С., Заякин В.А. Перинатальный центр городской клинической больницы №29, Москва. Вагинальный кандидоз: место бутоконазола в фармакотерапии // *Гинекология*. 2013. № 1. С. 66–68.
27. Пестрикова Т.Ю. и др. Дифференцированный подход к лечению разных форм вульвовагинального кандидоза // *Гинекология*. 2014. №3. С. 38–40.
- «Стресс как норма жизни?» Кузнецова И.В., Коновалов Б.А.
1. Livshits A. et al. Fertility issues in women with diabetes // *Women's Health (Lond Engl)*. 2009. Vol. 5. P. 701–707. [PMID: 19863473.]
2. Bertuccio P. et al. Menstrual and reproductive factors and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007. Vol. 134. P. 67–72. [PMID: 17303313.]
3. Орлова В.С. и др. Эпидемиология нарушенных менструальной функции девушек-подростков на популяционном уровне на примере Белгородской области // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009. №3. С. 67–72.
4. Тихонова Н.Ю. и др. Предменструальный синдром и дисменорея у девушек-студенток Ульяновского государственного университета // Вестник Ульяновского государственного университета. 2014. №3. С. 47–52.
5. Widanarko B. et al. The combined effect of physical, psychosocial/organisational and/or environmental risk factors on the presence of work-related musculoskeletal symptoms and its consequences // *Appl. Ergon.* 2014. Vol. 14. P. 105–117. [PMID: 24934982.]
6. Шарыпова Н.В. и др. Изменения менструального цикла и минеральной плотности костей скелета при экзаменационном стрессе у студенток // Современные проблемы науки и образования. 2007. №6. С. 65–69.
7. Smith A.S. et al. Behavioral and physiological responses of female prairie voles (*Microtus ochrogaster*) to various stressful conditions // *Stress*. 2013. Vol. 16 (5). P. 531–539. [PMID: 23647082.]
8. Naumova E.A. et al. Dynamic changes in saliva after acute mental stress // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4. P. 4884. [PMID: 24811301.]
9. Гореликова А.С., Кузнецова И.В. Министруальный цикл и энергетическая «плотность» гипоталамуса // Эффективная фармакотерапия. 2015. №5. С. 4–12.
10. Sharma R. et al. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013. Vol. 11. P. 66–81. [PMID: 23870423.]
11. De Souza M.J. et al. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbance in exercising women: confirmation using daily hormone measures // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25 (2). P. 491–503. [PMID: 19945961.]
12. Micklesfield L.K. et al. Factors associated with menstrual dysfunction and self-reported bone stress injuries in female runners in the ultra- and half-marathons of the Two Oceans // *Br. J. Sports Med.* 2007. Vol. 41 (10). P. 679–683. [PMID: 17496067.]
13. Bazarganipour F. et al. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome // *Health Qual Life Outcomes*. 2013. Vol. 11 (1). P. 141–150. [PMID: 23947827.]
14. Bethea C.L. et al. The effect of short moderate stress on the midbrain corticotropin-releasing factor system in a macaque model of functional hypothalamic amenorrhea // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100 (4). P. 1111–1121. [PMID: 23849846.]
15. Matsumoto T. et al. Lower peripheral circulation in eumenorrhagic young women with premenstrual symptoms // *BPS Med.* 2007. Vol. 1. P. 8–17. [PMID: 17391537.]
16. Pfaff D. Hormone-driven mechanisms in the central nervous system facilitate the analysis of mammalian behaviours // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 184. P. 447–453. [PMID: 15749804.]
17. Haimov-Kochman R. et al. Cognitive functions of regularly cycling women may differ throughout the month, depending on sex hormone status; a possible explanation to conflicting results of studies of ADHD in females // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 191–197. [PMID: 24744721.]
18. Kubasov R. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (5). С. 1010–1014.
19. Brunton P.J. et al. Programming the brain and behaviour by early life stress: A focus on neuroactive steroids // *J. Neuroendocrinol.* 2015. Vol. 16. [PMID: 2568636.]
20. Toftololetto S et al. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review // *Psychoneuroendocrinology*. 2014. Vol. 50. P. 28–52. [PMID: 22522701.]
21. Sundstrom P. et al. Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing—from a reproductive perspective // *Front Neurosci.* 2014. Vol. 24. P. 380. [PMID: 25505380.]
22. Reckelhoff J.F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension // *Int. J. Clin. Pract.* 2004. Vol. 58. Suppl. 139. [PMID: 15117108.]
23. Brech L. et al. Safety, efficacy, actions, and patient acceptability of desopipronene/ethinyl estradiol contraceptive pills in the treatment of premenstrual dysphoric disorder // *Int. J. Womens Health.* 2010. Vol. 9. P. 85–95. [PMID: 2102278.]
24. Pearson T.B. et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new desopipronene-containing oral contraceptive formulation // *Contraception*. 2005. Vol. 72. P. 414–421. [PMID: 16307962.]
25. Yonkers K.A. et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with desopipronene in premenstrual dysphoric disorder // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106 (3). P. 492–501. [PMID: 16135578.]
26. Kuiler R et al. Effectiveness and acceptability of progestogens in combined oral contraceptives—a systematic review // *Reprod. Health.* 2004. Vol. 1 (1). [PMID: 15357865.]
27. Guang-Sheng F. et al. Efficacy and safety of the combined oral contraceptive ethinylestradiol/desopipronene (Yasmin) in healthy Chinese women: a randomized, open-label, controlled, multicentre trial // *Clin. Drug Investig.* 2010. Vol. 30 (6). P. 387–396. [PMID: 20201608.]
28. Caprioli M. et al. Antidiapogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist desopipronene: potential implications for the treatment of metabolic syndrome // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152 (1). P. 113–125. [PMID: 21084448.]
29. Anttila L. et al. Contraceptive efficacy of a combined oral contraceptive containing ethynodiol dienoestrol 20 mg/desopipronene 3 mg administered in a 2/4 regimen: a pooled analysis of four open-label studies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 155 (2). P. 180–182. [PMID: 21277674.]
- «Урогенитальный фактор в ожидании эстрогенов» Шестакова И.Г., Симоновская Ю.Ю.
1. Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy // *Climacteric*. 2010. Vol. 13 (6). P. 509–522. [PMID: 2088318.]
2. Tinelli A., Malvasi A., Rahimi S. et al. Age-related pelvic floor modifications and prolapse risk factors in postmenopausal women // *Menopause*. 2010. Vol. 17. P. 204–212. [PMID: 19629013.]
3. Шестакова И.Г. Вагинальная атрофия в практике акушера-гинеколога // *Гинекология*. 2014. №6. С. 7–11.
4. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов // Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2010. Т. 4. №1. С. 21–35.
5. Вишневский А.Г., Андреев Е.М., Третийши А.И. Перспективы развития России: роль демографического фактора. М.: ИЭПП, 2003. 61 с.
6. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении. Данные Росстата от 02.04.2015. — URL: <http://gks.ru>.
7. Мировая статистика здравоохранения 2014 г.: значительный рост продолжительности жизни. Выпуск новостей — URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/ru/>.
8. Stavridis S. Urinary tract infections in postmenopausal women // *Cent. European. J. Urol.* 2013. Vol. 66 (3). P. 329. [PMID: 24707376.]
9. Балан В.Е. Вагинальная атрофия в климаксе // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009. №3. С. 44–47.
10. Балан В.Е., Ковалёва Л.А. Урогенитальные расстройства в климаксе: выбор горячименной терапии // *Гинекология*. 2009. №6. С. 113–116.
11. Пушкин Д.Ю., Дьяков В.В., Годунов Б.Н., Гвоздев М.Ю. Освещение в подготовке к трансвагинальным операциям // *Урология*. 2002. №5. С. 34–36.
12. Khakha P. et al. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability // *Asian J. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 9 (6). P. 304–316.
13. Al-Baghdi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of post-menopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview // *Climacteric*. 2009. P. 91–105. [PMID: 19117185.]
14. Calleja-Agus J., Brincat M.P. Urogenital atrophy // *Climacteric*. 2009. №12. P. 279–285. [PMID: 19387880.]
15. Nappi R.E., Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life // *Maturitas*. 2009. Vol. 63. P. 138–141.
- «Аборт и эндометриоз: прогулка по минному полю» Карабахлис Л.Ю., Рябинкина Т.С.
1. Тихониров А.Л., Батеева А.Е. лучше поздно, чем никогда // *РМЖ. Акушерство и гинекология*. 2013. №1. С. 26–30.
2. Репродуктивные планы: сохранить и приумножить потенцию. Итоги встречи российских врачей с руководством Европейского общества гинекологов и Европейского общества контрацепции и репродуктивной здоровья (Москва, 12–13 марта 2013 года) // Т.С. Рябинкина, Ю.Ю. Симоновская, С.А. Маклевова. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 24 с.
3. Ранние сроки беременности. 2-е изд., испр. и доп. / под ред. В.Е. Радзинского. А.А. Оразмурадова. М.: StatusPraesens, 2009. 480 с.
4. Копечков Я.А. К проблеме психических нарушений после абортов // *Проблемы репродукции*. 2009. №2. 24–29.
5. Тихониров А.Л., Батеева А.Е. Сохранение репродуктивного здоровья в постабортном периоде // *РМЖ. Акушерство и гинекология*. 2012. №17.
6. Унянц А.Л. и др. Постабортная реабилитация: теоретические и практические аспекты // *Медицинский совет*. 2014. №9. С. 26–30.
7. Серова О.Ф., Мельник Т.Н. Реабилитация после медицинского аборта — путь к сохранению репродуктивного здоровья женщин // *РМЖ*. 2007. Т. 15. №17. С. 1266–1272.
8. Серов В.Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после абортов // *Гинекология*. 2010. №2. С. 26–28.
9. Curtis K.M., Hills S.D., Marchbanks P.A., Peterman H.B. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 183 (7). P. 543–544. [PMID: 12237624.]
10. Parazzini F., Mais V., Cipriani S. GISE Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynaecological conditions: results from a prospective multicentre study in Italy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 143 (2). P. 103–106. [PMID: 19232812.]
11. Gen G., Genc B., Cengiz H. Adenomyosis and accompanying gynaecological pathologies // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 291 (4). P. 877–881. [PMID: 25280573.]
12. Wu J.Q. et al. Induced abortion and breast cancer: results from a population-based case control study in China // *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* 2014. Vol. 15 (8). P. 3635–3640. [PMID: 24870770.]
13. Lanfranchi A. Normal breast physiology: the reasons hormonal contraceptives and induced abortion increase breast cancer risk // *Issues Law. Med.* 2014. Vol. 29 (1). P. 135–146. [PMID: 25189013.]
14. Huang Y. et al. A meta-analysis of the association between induced abortion and breast cancer risk among Chinese females // *Cancer Causes and Control*. 2014. Vol. 25 (2). P. 227–236. [PMID: 24272196.]
15. Reardon D.C. Abortion and mental health: findings from the national comorbidity survey-replication // *Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 123 (6). P. 1354–1355. [PMID: 24848903.]
16. Sz Makó H. Psychological perspectives of abortion care — when, what and how can psychotherapeutic assistance help during pregnancy termination // *Psychiatr. Hung.* 2014. Vol. 29 (4). P. 418425. [PMID: 25569831.]
17. Pedersen W. Abortion and depression: a population-based longitudinal study of young women // *Scand. J. Public. Health.* 2008. Vol. 36 (4). P. 424–428. [PMID: 18539697.]
18. Колесникова О.М. Особенности течения беременности и исходов родов у первородящих после хирургического и медикаментозного абортов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013. 21 с.
19. Shah P.S., Zao J. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses // *BJOG*. 2009. Vol. 116 (11). P. 1425–1442. [PMID: 19769749.]
20. Белоусов О.Г. Возможности эхографии с использованием цветного допплеровского картирования в диагностике эндометриоидных кист // Медико-социальные проблемы семьи. 2013. Т. 18. №2.
21. Valentijn A.J., Palai K., Al-Lamee H. et al. SSEA-1 isolates human endometrial basal glandular epithelial cells: phenotype and functional characterization and implications in the pathogenesis of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28 (10). P. 2695–2708. [PMID: 23847113.]
22. Tariverdian N., Rücke M., Szekeres-Bartho J. et al. Neuroendocrine circuitry and endometriosis: progesterone derivative dampens corticotropin-releasing hormone-induced inflammation by peritoneal cells in vitro // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2010. Vol. 88 (3). P. 267–278. [PMID: 19898767.]
23. Begum T. Aetiology and pathogenesis of endometriosis – a review // *Mymensingh. Med. J.* 2013. Vol. 22 (1). P. 218–221. [PMID: 2341636.]
24. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. Эндометриоз: лечить или не лечить, а если да, то чем? // *Фарматека*. 2009. №9. С. 64–67.
25. Женская консультация: Руководство. 2-е изд., испр. и доп. / под ред. В. Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 241–254.
26. Heijer J. et al. Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: a matched case-control study // *Environ. Res.* 2008. Vol. 103 (1). P. 121–129. [PMID: 16781705.]
27. Marino J. et al. Shift work, hclock (C111) polymorphism, and endometriosis risk // *Epidemiology*. 2008. Vol. 19 (3). P. 477–484. [PMID: 18379422.]
28. Semenyava A.M. et al. Therapeutic and diagnostic potential of laparoscopy in women with varicose veins of the appendages of the uterus and infertility // *Reprod. Biomed. Online*. 2010. Vol. 20. Suppl. 3. P. S82. [PMID: 20964250.]
29. Ahrendt H.J. et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethynodiolestradiol/levonorgestrel // *Contraception*. 2009. Vol. 80. P. 436–444. [PMID: 1983517.]
30. Strowitzki T. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 151 (2). P. 193–198. [PMID: 20444534.]
31. Yamamoto K. et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97 (2). P. 477–482. [PMID: 22130322.]
32. Mita S. et al. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor-α or interleukin-1β // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101 (2). P. 595–601. [PMID: 24289989.]
33. Miyashita M. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30 (9). P. 644–648. [PMID: 24805834.]
34. Shimizu Y. et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 10. P. 693–701. [PMID: 20851710.]
35. Руководство по контрацепции. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Прилипской. М.: МЭДПресс-информ, 2010. 448 с.
36. Johnson N. et al. Consensus on current management of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28 (6). P. 1552–1568. [PMID: 24014602.]
- «Лёгкость дыхания — лёгкость бытия» Руднева О.Д., Катаева О.А., Акуленко Е.О.
1. Dzieciolowska-Baran E., Teul-Swinarska I., Gawklikowska-Sroka A. et al. Rhinitis as a Cause of Respiratory Disorders During Pregnancy // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013. Vol. 755. P. 213–220. [PMID: 22826069.]
2. Курбачева О.М., Швец С.М. Аллергический ринит и беременность: возможности современной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2013. №18. С. 74–80.
3. Noland Mackenzie J. The Physiological and Pathological Relations between the Nose and the Sexual Apparatus of Man (Extracts) // *J. of Laryngology & Otology*. 1898. Vol. 112. P. 314.

Литература и источники

4. Meade Mohn M.D. Incidence of vasomotor rhinitis during pregnancy // Arch Otolaryngol. 1943. Vol. 37 (5). P. 699–709.
5. Bernheimer L.B., Soskin S. Mechanism of effect of estrogen on nasal mucosa in atrophic rhinitis. Successful Treatment with Prostogmine Methylsulfate; A Further Report // Arch Otolaryngol. 1940. Vol. 32 (5). P. 957–959.
6. Shulgina I.A., Zubova E.V. The evaluation of nasal obstruction during pregnancy and its influence on the quality of life of the women // Vestn. Otorinolaringol. 2014. Vol. 5. P. 26–28. [PMID: 25588478.]
7. Odreda K.M. Treatment of rhinitis in pregnancy // Nurs. Stand. 2014. Oct 28. Vol. 29 (8). P. 37–41. [PMID: 25335629.]
8. Sayin I., Cingi C., San T. et al. An important social problem: allergic rhinitis // J. Med. Updates. 2013. Vol. 3 (2). P. 91–95. – URL: http://www.jmedupdates.org/Port_Doc/JMU_2013/JMU_20130020.pdf
9. Azalina S., Camargos P., Alves A.L. et al. Exposure to environmental factors and relationship to allergic rhinitis and/or asthma // Ann Agric. Environ Med. 2014. Vol. 21 (1). P. 59–63.
10. Wilson P.K., Spector M.E., Orlandi R.R. Types of rhinitis // Otolaryngol. Clin. North Am. 2011. Vol. 44 (3). P. 549–555, 595. [PMID: 21621045.]
11. Морозова С.В., Миток А.М. Физиологические и клинические аспекты носового дыхания // Современная педиатрия. 2013. №6 (54). С. 19–25.
12. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Kaliner M.A. Classification of nonallergic rhinitis syndromes with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as nonallergic rhinopathy // World Allergy Organiz. J. 2009. Vol. 2. P. 98–101. [PMID: 24229372.]
13. Kaliner M.A. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis) // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2011. Vol. 31 (3). P. 441–455. [PMID: 21737036.]
14. Bernstein J.A. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history // Allergy Asthma Proc. 2010. Vol. 31. P. 365–369. [PMID: 20929601.]
15. Pregnancy rhinitis: Pathophysiological effects of oestrogen and treatment with oral decongestants. Birkeaulan, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, 2007. – URL: <https://publications.ki.se/xmli/u/10616/39862>.
16. Newbren D., Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2011. Vol. 18 (6). P. 409–416.
17. Indiran B., Raman R., Omar S.Z. Hormonal changes causing rhinitis in pregnancy among Malaysian women // J. Laryngol. Otol. 2013. Vol. 127 (9). P. 876–881. [PMID: 23954035.]
18. Yau W.-P., Mitchell A.A., Lin K.J. et al. Use of Decongestants During Pregnancy and the Risk of Birth Defects // Am. J. Epidemiol. 2013. Vol. 178 (2). P. 198–208. [PMID: 23825167.]
19. Colloff M.J. Dust Mites. Berlin: Springer Verlag, 2009. 600 p.
20. Dinardi R.R., Ribeiro de Andrade C., da Cunha Ibiapina C. External nasal dilators: definition, background, and current uses // Int. J. General Medicine. 2014. Vol. 7. P. 491–504. [PMID: 25419156.]
21. Tomljenovic D., Pinter D., Kalogjera L. Perceived stress and severity of chronic rhinosinusitis in allergic and nonallergic patients // Allergy Asthma Proc. 2014. Vol. 35 (5). P. 398–403. [PMID: 25295807.]
22. Cromoly Sodium Inhalation Solution // Drugs. Com. 2015. – URL: <http://www.drugs.com/pro/cromolyn-sodium-inhalation-solution.html>.
23. Loratadine Pregnancy and Breastfeeding Warnings // Drugs.Com. 2015. – URL: <http://www.drugs.com/pregnancy/loratadine.html>.
24. Cetirizine Pregnancy and Breastfeeding Warnings // Drugs.Com. 2015. – URL: <http://www.drugs.com/pregnancy/cetirizine.html>.
25. <http://www.drugs.com/pregnancy/montelukast.html>.
26. Montelukast Pregnancy and Breastfeeding Warnings // Drugs.Com. 2015. – URL: <http://www.drugs.com/pregnancy/feoxofenadine.html>.
27. Oxymetazoline nasal Pregnancy and Breastfeeding Warnings // Drugs.Com. 2015. – URL: <http://www.drugs.com/pregnancy/oxymetazoline-nasal.html>.
28. Заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет. Росстат. 28.10.2014. – URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rossstat/ru/statistics/population/healthcare/#.
29. Goldstein G., Govindaraj S. Rhinologic issues in pregnancy // Allergy Rhinol. (Providence). 2012. Vol. 3 (1). P. e13–e15. [PMID: 22852124.]
30. Garavello W., Somigliana E., Acaia B. et al. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study // Int. Arch. Allergy Immunol. 2010. Vol. 151 (2). P. 137–141. [PMID: 19752567.]
31. Culig J. et al. Efficiency of hypertonic and isotonic seawater solutions in chronic rhinosinusitis // Med Glas. (Zenica). 2010. Vol. 7 (2). P. 116–123. [PMID: 21258306.]
32. Hermelingmeier K.E., Weber R.K., Hellmich M. et al. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Rhinol. Allergy. 2012. Vol. 26 (5). P. e119–125. [PMID: 23168142.]
33. Субтина М.В. Влияние эндоназального применения раствора морской соли на мукосинусарный транспорт слизистой оболочки носа здоровых людей // Вестник оториноларингологии. 2010. №1. С. 80–82.
34. Jurkiewicz D., Rapiejko P. Use of isotonic NaCl solution in patients with acute rhinosinusitis // Otolaryngol. Pol. 2011. Vol. 65 (1). P. 47–53. [PMID: 21574497.]
35. Fokkens W., Lund V. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 // Rhinol. Suppl. 2007. №20. P. 1–136. [PMID: 17844873.]
36. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63 (86). P. 8–160. [PMID: 18331513.]
37. Harvey R., Hannan S.A., Badia L., Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis (Review) // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Iss. 3. Art. No. CD006394. [PMID: 17636843.]
38. Лавренова Г.В., Бергтолов А.Е. Комплексное лечение взаимоотношений ринита у беременных // Российская оториноларингология. 2013. №2 (63). С. 149–154.
39. Кувшинова О.А. Проблемы социального конструирования пожилого возраста // Вестник Томского государственного университета. 2012. №1 (17). С. 24–30.
40. Skeet M. Protecting the health of the elderly. WHO, 1983. 62 p.
41. Tran D., Townley J.P., Barnes T.M., Greive K.A. An antiaging skin care system containing alpha hydroxy acids and vitamins improves the biomechanical parameters of facial skin // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2015. Vol. 8. P. 9–17. [PMID: 25552908.]
42. Dos Santos M., Metral E., Boher A. et al. In vitro 3-D model based on extending time of culture for studying chronological epidermis aging // Matrix Biol. 2015. [Epub ahead of print; PMID: 25804344.]
43. Bentov I., Reed M.J. The Effect of Aging on the Cutaneous Microvasculature // Microvasc. Res. 2015. [Epub ahead of print; PMID: 25917013.]
44. Кондратюк Ю.С. и др. Микроциркуляция тканей лица у женщин в различных возрастные периоды // Клиническая дерматология и венерология. 2014. №6. С. 136–141.
45. Бондарев К.О., Чарухов З., Агуенаво Н. et al. The effect of dietary and/or cosmetic argan oil on postmenopausal skin elasticity // Clin. Interv. Aging. 2015. Vol. 10. P. 339–349. [PMID: 25673976.]
46. Прихченко С. Polycomponent mesotherapy formulations for the treatment of skin aging and improvement of skin quality // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2015. Vol. 8. P. 151–157. [PMID: 25897252.]
47. Sparavigna A., Tenconi B., De Ponti I. Antiaging, photoprotective, and brightening activity in bioavailable: a new solution for aging skin // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2015. Vol. 8. P. 57–65. [PMID: 25709488.]
48. Bourguignon L.Y. Matrix hyaluronan-activated CD44 signaling promotes keratinocyte activities and improves abnormal epidermal functions // Am. J. Pathol. 2014. Vol. 184 (7). P. 1912–1919. [PMID: 2481962.]
49. Agren M.S., Schnabel R., Christensen L.H., Miraschijski U. Tumor necrosis factor- α -accelerated degradation of type I collagen in human skin is associated with elevated matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 ex vivo // Eur. J. Cell. Biol. 2015. Vol. 94 (1). P. 12–21. [PMID: 25457675.]
50. Duval C., Cohen C., Chagnoleau C. et al. Key regulatory role of dermal fibroblasts in pigmentation as demonstrated using a reconstructed skin model: impact of photo-aging // PLoS One. 2014. Vol. 9 (12). P. e114182. [PMID: 25490395.]
51. Darby L.A., Laverdet B., Bonté F., Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2014. Vol. 7. P. 301–311. [PMID: 25395668.]
52. Панич Н.А. Аппаратные методы исследования кожи // Мегапанорама. 2009. №1. С. 52–54.
53. Trojahn C., Dobos G., Lichterfeld A. et al. Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena // Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. P. 318586. [PMID: 25767806.]
54. Писарук А.В. Молекулярно-генетический механизм онтогенетических часов // Успехи геронтологии. 2010. Vol. 23. №4. С. 527–535.
55. Chen Y., Lyga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging // Inflamm. Allergy. Drug. Targets. 2014. Vol. 13 (3). P. 177–190. [PMID: 24835682.]
56. Amar-Oritz A., Yan B., D’Orazio J.A. Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topical CAMP manipulation // Molecules. 2014. Vol. 19 (5). P. 6202–6219. [PMID: 20807534.]
57. Palmer J.C., Clegg D.J. The sexual dimorphism of obesity // Mol. Cell Endocrinol. 2015. Vol. 402. P. 113–119. [PMID: 25578600.]
58. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. et al. Anti-androgenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drosperone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome // Endocrinology. 2011. Vol. 152 (1). P. 113–125. [PMID: 21084448.]
59. Hirschberg A.L. Sex hormones, appetite and eating behavior in women // Maturitas. 2012. №71. P. 248–256. [PMID: 22281161.]
60. Chaichalotornkul S., Nararatwanichai T., Narkpijit S. et al. Secondhand smoke exposure-induced nucleocytoplasmic shuttling of HMGBl in a rat premature skin aging model // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015. Vol. 456 (1). P. 92–97. [PMID: 2546104.]
61. Katta R., Desai S.P. Diet and dermatology: the role of dietary intervention in skin disease // J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2014. Vol. 7 (7). P. 46–51. [PMID: 2503983.]
62. Chaichalotornkul S., Nararatwanichai T., Narkpijit S. et al. Secondhand smoke exposure-induced nucleocytoplasmic shuttling of HMGBl in a rat premature skin aging model // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015. Vol. 456 (1). P. 92–97. [PMID: 2546104.]
63. Zouboulis C.C., Bornstein S.R. Skin and hormones: news from dermo-endocrinology // Dtsch. Med. Wochenschr. 2013. Vol. 138 (31–32). P. 1561–1563. [PMID: 23884738.]
64. Kanda N., Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology // J. Dermatol. Sci. 2005. Vol. 38 (1). P. 1–7. [PMID: 15795118.]
65. Emmerson E., Hardman M.J. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing // Biogerontology. 2012. Vol. 13 (1). P. 3–20. [PMID: 21369728.]
66. Calleja-Agius J., Brincat M., Borg M. Skin connective tissue and ageing // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2013. Vol. 27 (5). P. 727–740. [PMID: 23850161.]
67. Юренева С.В., Ильина Л.М., Муллабаева С.М. Кожа и половые гормоны (эффекты менопаузы и заместительной гормональной терапии) // Акушерство и гинекология. 2010. № 6. С. 16–22.
68. Кандалова О.В., Кандалова А.Н., Мартынова Е.А. Роль синаптических в старении кожи // Патогенез. 2012. Т. 10. № 1. С. 4–13.
69. Smith M.M., Melrose J. Proteoglycans in Normal and Healing Skin // Adv. Wound. Care (New Rochelle). 2015. Vol. 4 (3). P. 152–173. [PMID: 25785238.]
70. Абрамова Н.А., Александров А.А., Андреева Е.Н. Эндокринология: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭТАР-Медиа, 2013. 752 с.
71. Calleja-Agius J., Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues // Gynecol. Endocrinol. 2012. Vol. 28 (4). P. 273–277. [PMID: 21970508.]
72. Calleja-Agius J., Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues // Gynecol. Endocrinol. 2012. Vol. 28 (4). P. 273–277. [PMID: 21970508.]
73. Блан Б.Е., Юренева С.В., Сметник В.П., Ильин на Л.М. Кардиометаболические расстройства у женщин в постменопаузе: негативная роль андрогенов с позиций доказательной медицины // Проблемы репродукции. 2013. №3. С. 73–81.
74. Labrie F., Martel C., Balser J. Wide distribution of serum DHEA and sex steroid levels in postmenopausal women // Menopause. 2011. Vol. 18. P. 30–43. [PMID: 20683211.]
75. Davison S.L., Bell R., Donath S. et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 140. P. 847–853. [PMID: 15827095.]
76. Мануширова Р.А., Черкезова Э.И. Современные возможности диагностики и лечения климатического синдрома // РМЖ. 2008. №25. С. 1712–1716.
77. Зайданова Я.З. Гиперандrogenия у женщин в постменопаузе: клинические формы и дифференциальная диагностика // Российский вестник акушера-гинеколога 2013. №4. С. 89–94.
78. Тучкин И.А., Тучкин М.Ю. Диагностика и терапия гиперандrogenии у девочек-подростков на фоне вегетативной дисфункции // ДокторРу. 2010. №7 (58). Ч. I: Гинекология. С. 49–55.
79. Schramm G., Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study // Contraception. 2007. Vol. 76 (2). P. 84–90. [PMID: 17656175.]
80. «Новый раздел для протокола "Преждевременные роды" Добротхотова Ю.Э., Кузнецова П.А., Шукунова А.В., Князев С.А.»
81. Braun C.R. Lehrbuch der Geburtshilfe. Wien: Wilhelm Braumüller, 1857. 1014 p.
82. Krul I.M. et al. Increased breast cancer risk in vitro fertilisation treated women with a multiple pregnancy: a new hypothesis based on historical in vitro fertilisation treatment data // Eur. J. Cancer. 2015. Vol. 51 (1). P. 112–120. [PMID: 25466508.]
83. Kaveh M. et al. Pregnancy Complications and Neonatal Outcomes in Multiple Pregnancies: A Comparison between Assisted Reproductive Techniques and Spontaneous Conception // Int. J. Fertil. Steril. 2015. Vol. 8 (4). P. 367–372. [PMID: 25780517.]
84. Martin J.A. et al. Births: final data for 2013 // Natl. Vital Stat. Rep. 2015. Vol. 64 (1). P. 1–65. [PMID: 25603115.]
85. Sotiriadis A., Papatheodorou S., Makrydimas G. Perinatal outcome in women treated with progesterone for the prevention of preterm birth: a meta-analysis // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 40 (3). P. 257–266. [PMID: 22611023.]
86. Van Baaren G.J. et al. Preterm birth in singleton and multiple pregnancies: evaluation of costs and perinatal outcomes // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015. Vol. 186. P. 34–41. [PMID: 25597886.]
87. Браун К. Руководство к акушерству // СПб.: Практическая Медицина (В.С. Эттингер), 1860. 782 с.
88. Шигнељберг О.: Учебник акушерства для врачей и акушерок, СПб.: Типография В.Г. Яполовского, 1879. 909 с.
89. Побединский Н.И. Акушерство: Краткий учебник. М.: 22-я Гос. тип., 1922. 102 с.
90. Бумы Э. Руководство к изучению акушерства. СПб.: Практическая Медицина (В.С. Эттингер), 1907. 782 с.
91. Арабин А.Б., Ейк van J. Delayed-interval delivery in twin and triplet pregnancies: 17 years of experience in 1 perinatal center // Ann. J. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 200 (2). P. 154–158. [PMID: 19110229.]
92. Браун К. Руководство к акушерству для врачей и акушерок, СПб.: Типография В.Г. Яполовского, 1879. 909 с.
93. Побединский Н.И. Акушерство: Краткий учебник. М.: 22-я Гос. тип., 1922. 102 с.
94. Бумы Э. Руководство к изучению акушерства. СПб.: Практическая Медицина (В.С. Эттингер), 1907. 782 с.
95. Макаров О.В. и др. Опыт пролонгированного бремениности бихориальной двойней после рождения первого плода // Проблемы репродукции. 2013. №6. С. 72–74.
96. Moldenhauer J.S. Postpartum Care. – URL: http://www.merckmanuals.com/professional/gynecology_and_obstetrics/postpartum_care_and-associated_disorders/postpartum_care.html.



ПОСТМЕНОПАУЗА: НЕЛЬЗЯ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ

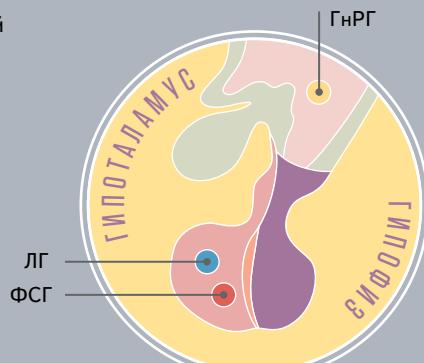


Постменопауза — период после прекращения менструаций, связанного с возрастным угасанием функций яичников. Естественная менопауза наступает у большинства женщин в **48–52 года**. Вторичная менопауза возникает как следствие ятогенных вмешательств (овариэктомия, химиотерапия).

ТЕРМИНОЛОГИЯ

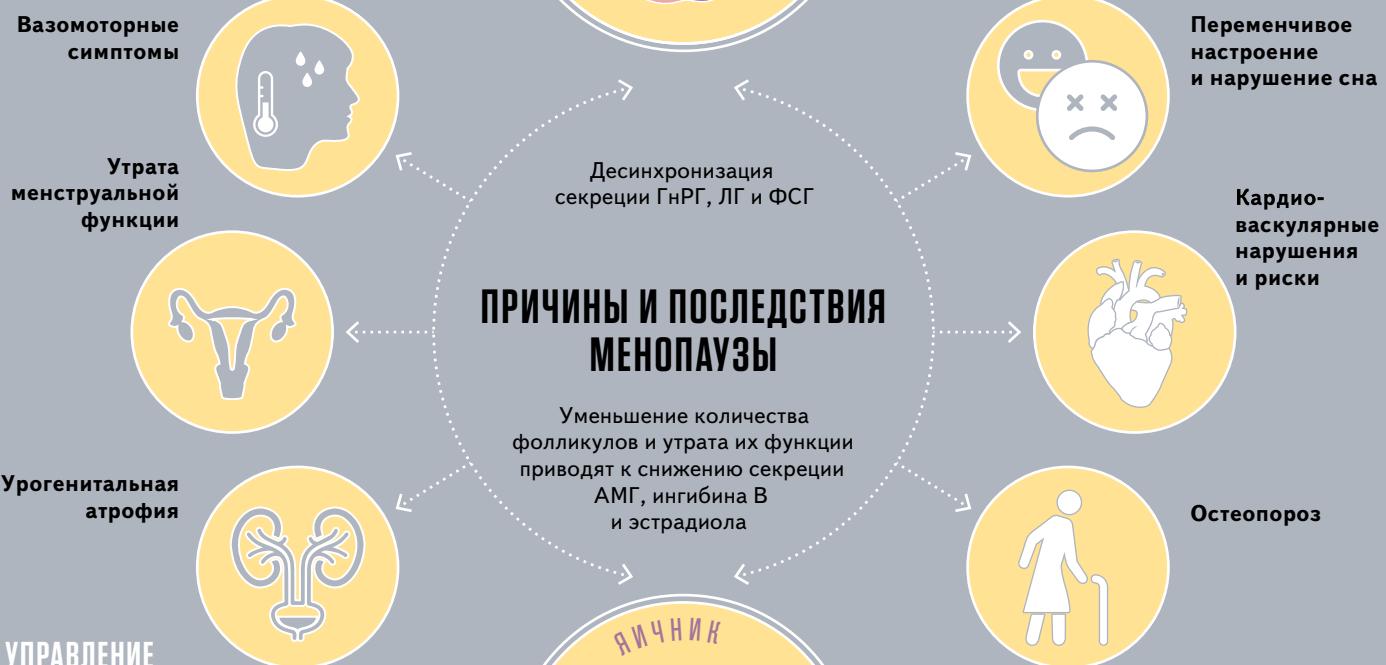
Применопауза продолжается с начала нерегулярных менструаций до последней менструации. **Менопауза** — не период, а последняя менструация в жизни женщины. Факт её наступления диагностируют, если менструация отсутствует не менее года.

Постменопауза — весь окончательный период жизни женщины после менопаузы.



КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Воздействие постменопаузы на качество жизни зависит от наличия и интенсивности симптомов. Вазомоторные симптомы, такие как приливы и потливость, — одни из наиболее распространённых (до 75% женщин). В числе других расстройств выделяют урогенитальную атрофию и её последствия; изменение настроения и нарушение сна.



УПРАВЛЕНИЕ

Помимо изменения образа жизни и модификации диеты, важно рассмотреть возможности гормонального и негормонального лечения (при наличии противопоказаний или неприятностей МГТ). МГТ увеличивает продолжительность жизни. При длительной терапии эстрогенами следует учитывать не только преимущества лечения, но и риски сердечно-сосудистых осложнений и рака.

РИСКИ

С наступлением менопаузы стартует **процесс накопления рисков**: под удар попадает ССС (атеросклероз, инфаркты и инсульты), опорно-двигательный аппарат (остеопороз и риск переломов); растёт вероятность онкологических заболеваний.

ВЫВОД:

Постменопауза сама по себе — показание для врачебного вмешательства. Женщину в этот период нельзя оставлять без медикаментозной терапии.